Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (TIBSOVO®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 4 B

Erwachsene 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

Stand: 27.02.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 8
Abkürzungsverzeichnis ... 19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 25
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 26
4.2 Methodik ... 45
4.2.1 Fragestellung ... 45
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 48
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 50
4.2.3.2 Bibliografische Recherche ... 50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 52
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss ... 53
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 57
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 57
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 57
4.2.5.3 Metaanalysen ... 68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 72
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 78
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 78
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 81
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 82
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 102
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 103
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 103
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 108

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 120
4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT ... 125
4.3.1.3.1.4 Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 – RCT – RCT ... 129
4.3.1.3.1.5 Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – RCT ... 137
4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 – RCT ... 144
4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 158
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 235
4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben ... 246
4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben ... 250
4.3.1.3.2.3 Unerwünschte Ereignisse (UE) ... 252
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 282
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 282
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 282
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 283
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 283
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 283
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 286
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 286
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 286
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 287
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 288
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 289
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 290
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 290
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 290
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 291
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 292
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 292
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 293
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 293
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 293
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 294
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 312
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 313
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 313
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 313
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 313
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 314

4.6 Referenzliste 315
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche 321
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 324
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) 326
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) 327
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 339
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 367

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 27
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC auf Endpunktebene ... 29
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 49
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels ... 59
Tabelle 4-5: Liste der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen ... 64
Tabelle 4-6: Datenschnitte der Studie ClarIDHy ... 65
Tabelle 4-7: Zensierungsgründe in den Auswertungen des Gesamtüberlebens der Studie ClarIDHy ... 67
Tabelle 4-8: Subgruppenfaktoren für die ClarIDHy-Studie (AG120-C-005) ... 74
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Gesamtpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Subpopulation ECOG-PS=0 (identisch für alle Datenschnitte) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-18: Behandlungsdauer der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
Tabelle 4-19: Geplante und tatsächliche Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
Tabelle 4-20: Verabreichte Folgetherapien für die Gesamtpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98

Tabelle 4-21: Verabreichte Folgetherapien für die Subpopulation ECOG-PS=0 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Gesamtüberleben 108
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben 120
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-29: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Tumoransprechen 125
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-32: Ergebnisse für das Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 129
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 132
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen [MWD]) auf Basis von MMRM der Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 aus RCT (ITT-Population) 135
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Gesundheitszustand: EQ-5D VAS 137
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS 140
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen [MWD]) auf Basis von MMRM des Gesundheitszustands: EQ-5D VAS aus RCT (ITT-Population). 143
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 144
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 148
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-BIL21 151
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen [MWD]) auf Basis von MMRM der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT (ITT-Population) . 154
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen [MWD]) auf Basis von MMRM der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-BIL21 aus RCT (ITT-Population) 155
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 158
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-50: Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191
Tabelle 4-51: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-52: Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Tabelle 4-53: Ergebnisse für UE, die zum Tod führen, nach SOC und PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 230
Tabelle 4-54: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 231
Tabelle 4-55 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 237
Tabelle 4-56: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Verträglichkeit der Studie ClarIDHy 239
Tabelle 4-57: Ergebnis der Subgruppenanalysen (p-Werte aus Interaktionstests) je Endpunkt der Studie ClarIDHy 241
Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246
Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 283

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 284
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 284
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 285
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 285
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 288
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 289
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 289
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 289
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 292
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 292
Tabelle 4-73: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC auf Endpunktebene 296
Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 313
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ClarIDHy (AG120-C-005) 340
Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ClarIDHy (AG120-C-005) 368

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182

Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182

Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189

Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperkalzämie zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Dyspnoe zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210

Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperkalzämie zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Dyspnoe zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperkalzämie zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Dyspnoe zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Aszites zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Aszites zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Aszites zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214

Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für schweren UE nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228

Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für schweren UE nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für schweren UE nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 247

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 1) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 248

Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 248

Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 1) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249

Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 1) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben für die Subgruppe: Geschlecht (männlich) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben für die Subgruppe: Geschlecht (weiblich) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252

Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256

Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259

Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259

Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260

Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260

Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261

Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261

Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262

Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262

Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263

Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263

Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264

Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264

Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265

Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265

Abbildung 104: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266

Abbildung 105: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch)

zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266

Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267

Abbildung 107: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267

Abbildung 108: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268

Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268

Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269

Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269

Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270

Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270

Abbildung 114: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Abbildung 115: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Abbildung 116: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272

Abbildung 117: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272

Abbildung 118: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273

Abbildung 119: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273

Abbildung 120: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) für die Subgruppe: Alter (< 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276

Abbildung 121: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) für die Subgruppe: Alter (≥ 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276

Abbildung 122: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 277

Abbildung 123: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 277

Abbildung 124: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) für die Subgruppe: Alter (< 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 278

Abbildung 125: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) für die Subgruppe: Alter (≥ 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 278

Abbildung 126: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279

Abbildung 127: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279

Abbildung 128: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) für die Subgruppe: Alter (< 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 280

Abbildung 129: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) für die Subgruppe: Alter (≥ 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 280

Abbildung 130: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die

Subgruppe: Alter (< 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 281

Abbildung 131: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 281

Abbildung 132: Swimmer-Plot der Behandlungsdauer für Patienten des Ivosidenib + BSC-Arms 304

Abbildung 133: Swimmer-Plot der Behandlungsdauer für Patienten des Placebo + BSC-Arms 305

Abbildung 134: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie ClarIDHy (AG120-C-005) zum Datenschnitt 31.01.2019 364

Abbildung 135: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie ClarIDHy (AG120-C-005) zum Datenschnitt 31.05.2020 365

Abbildung 136: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie ClarIDHy (AG120-C-005) zum Datenbankschluss 21.06.2021 366

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
5-FU	5-Fluorouracil
AFT	Accelerated Failure Time
AG-120	Ivosidenib
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body-Maß-Index
BMJ	Bundesministerium der Justiz
BOR	Bestes Gesamtansprechen
BSC	Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best supportive care)
C1D1	Zyklus 1 Tag 1
CCA	Cholangiokarzinom
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)

Abkürzung	Bedeutung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
dMMR	Defiziente Mismatch-Reparatur (Deficient Mismatch Repair)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Dauer des Ansprechens
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
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
EOT	Ende der Behandlung
EQ-5D	European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDA	Food and Drug Administration

Abkürzung	Bedeutung
FGFR2	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Fibroblast growth factor receptor 2)
FOLFOX	Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBV	Hepatitis B
HCV	Hepatitis C
HG	Hydroxyglutarat
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
I.R.I.S.	Institut de Recherches Internationales Servier
IB	Prüferinformation (Investigator’s brochure)
ICH	International Council for Harmonisation
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges radiologisches Zentrum
ITT	Intention to treat
IWRS	Interaktives Web-Response-System (Interactive web response system)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier

Abkürzung	Bedeutung
l	Liter
LS-Means	Least square means
LVEF	Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-effect Model with Repeated Measurements)
msec	Millisekunde
MSL-H	Mikrosatelliteninstabilität-Hoch (Microsatellite-Instability-High)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenzen
n. b.	Nicht berechenbar
n. d.	Nicht durchgeführt
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht schätzbar
NTRK	Neurotrophen Tyrosinkinasen (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PD	Fortschreitende Krankheit
PFS	Progressionsfreies Überleben
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Abkürzung	Bedeutung
PR	Partielles Ansprechen
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
QTcF	QT Intervall nach Friderica
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze der Norm
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Der Servier Deutschland GmbH sind Inklusion und Vielfalt wichtig. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung hat die männliche Sprachform lediglich formale Gründe, die der besseren Lesbarkeit dienen sollen. Die Verwendung dieser Schreibvariante beinhaltet keinerlei Wertung und gilt im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Personen.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivosidenib in Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom (CCA) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber dem Komparator der Zulassungsstudie bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care, BSC). Die patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) werden auf Basis der zulassungsbegründenden Phase-3-Studie ClarIDHy abgeleitet. Mit der Phase-3-Studie ClarIDHy liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) von Ivosidenib gegenüber BSC vor. Die Studie wurde von der EMA pivotal zur Zulassung herangezogen. In der Studie ClarIDHy werden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse betrachtet (Abou-Alfa et al. 2020; Zhu et al. 2021).

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Dossier sollten alle verfügbaren kontrollierten Studien (randomisierte kontrollierte Studien) im Anwendungsgebiet identifiziert werden. Als Datenquellen für die Identifikation von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel dienten firmeninterne Datenbanken von Servier Deutschland GmbH sowie systematische Recherchen in den in der Dossiervorlage geforderten Literaturdatenbanken und Studienregistern. Eine systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Des Weiteren wurden die Studienregister Clinicaltrials.gov, Clinical Trial Information System (CTIS), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) durchsucht. Zudem wurde auf der Internetseite des G-BA nach relevanten Studien gesucht.

Als relevant in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde die doppelblinde, placebokontrollierte Studie ClarIDHy (AG120-C-005).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation von potenziell relevanten Studien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1 [a] Patienten-population	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Nicht vorbehandelte Patienten, Kinder- und Jugendliche
E2 Intervention	Ivosidenib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 500 mg oral.	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 Vergleichs-therapie	Individualisierte Therapie unter Auswahl von: • Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX; nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR), • Pemigatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement), • Futibatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement) • Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSL-H oder einer dMMR] und • Best-Supportive-Care	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E4 Studien-endpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studien-design	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikations-typ	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E8 Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen
a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2025). CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; FOLFOX: Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; mg: Milligramm; RCT: Randomized controlled trial		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeschlossener Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen in Studienberichten und Vollpublikationen. Auf Studienebene wurden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden außerdem potenzielle Verzerrungen bezüglich der Verblindung der Endpunkterheber, der Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß Verfahrensordnung für die eingeschlossenen Studien insgesamt und jeden Endpunkt anhand der genannten Aspekte bewertet und den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet. Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage möglicherweise verändern würden. Dies führte jedoch nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie bzw. des betroffenen Endpunkts aus der Nutzenbewertung. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials diente zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit (siehe Anhang 4-F).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und den medizinischen Zusatznutzen wird die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie ClarIDHy (AG120-C-005) herangezogen. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Ivosidenib + BSC gegenüber der zVT Placebo + BSC gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) auf Endpunktebene zusammengefasst und hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens bewertet.

Aufgrund der beobachteten Interaktion in der Subgruppe Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) zu Studienbeginn werden ergänzend Ergebnisse für die Subpopulation ECOG-PS=0 dargestellt. Für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) sowie die

adjustierte OS-Analyse unter Berücksichtigung des Behandlungswechsels mittels Rank Preserving Structural Failure Time [RPSFT]-Modell) werden entsprechend Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation berichtet. Die Ergebnisse zur Gesamtpopulation sowie zur Subpopulation ECOG-PS=0 sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst dargestellt.

Für die Studie ClarIDHy liegen Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 31.01.2019 (PFS-Analyse), vom 31.05.2020 (OS-Analyse) sowie zum Datenbankschluss vom 21.06.2021 vor. Wie in Tabelle 4-6 dargestellt ist, wurden Daten zum Tumoransprechen nur zum primären Datenschnitt vom 31.01.2019 erhoben.

Die nachfolgende Darstellung der Ergebnisse auf Endpunktebene bezieht sich jeweils auf die aktuellste verfügbare Datenerhebung. Die Darstellung der UE nach SOC und PT beschränkt sich nur auf die UE, welche in der jeweiligen Population (Gesamtpopulation bzw. Subpopulation ECOG-PS=0) ein statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigen. Die Resultate zeigen eine konsistente Effektrichtung über die Datenschnitte hinweg, was die Robustheit beobachteten Behandlungseffekte unterstützt.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC**	**Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Medianes Überleben: 10,8 Monate vs. 9,7 Monate HR: 0,69 [0,44; 1,10] p=0,1199 Subpopulation ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 17,6 Monate vs. 12,1 Monate HR: 0,44 [0,16; 1,19] p=0,0957 *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 7,5 Monate HR: 0,79 [0,56; 1,12] p=0,1858 Subgruppe mit statistisch signifikanter Interaktion ECOG-PS bei Studienbeginn: ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 18,9 Monate vs. 12,1 Monate HR: **0,46 [0,25; 0,86] p=0,0123** ECOG-PS ≥ 1 Medianes Überleben: 6,9 Monate vs. 5,4 Monate HR: 1,11 [0,73; 1,69] p=0,6157	Mortalität Gesamtpopulation Ausmaß: Zusatznutzen nicht belegt Subgruppe ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Subpopulation ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 18,9 Monate vs. 12,1 Monate HR: **0,45 [0,24; 0,84] p=0,0098** *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 7,5 Monate HR: 0,82 [0,58; 1,14] p=0,2367 Subpopulation ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 19,6 Monate vs. 12,1 Monate HR: **0,53 [0,29; 0,97] p=0,0373**	
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell)	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Medianes Überleben: 10,8 Monate vs. 6,0 Monate HR: **0,46 [0,28; 0,75]** Subpopulation ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 17,6 Monate vs. NE HR: **0,23 [0,06; 0,92] p=0,0247** *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 5,1 Monate HR: **0,49 [0,34; 0,70] p<0,0001** Subgruppe mit statistisch signifikanter Interaktion ECOG-PS bei Studienbeginn: ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 18,9 Monate vs. 8,6 Monate HR: **0,23 [0,11; 0,47] p<0,0001** ECOG-PS ≥ 1 Medianes Überleben: 6,9 Monate vs. 3,9 Monate HR: 0,74 [0,49; 1,12] p=0,1511 Subpopulation ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 18,9 Monate vs. 5,9 Monate HR: **0,10 [0,04; 0,26] p<0,0001** *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 5,1 Monate HR: **0,52 [0,36; 0,74] p=0,0002**	Mortalität Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Subgruppe ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Subgruppe mit statistisch signifikanter Interaktion ECOG-PS bei Studienbeginn: ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 19,6 Monate vs. 8,6 Monate HR: **0,27 [0,14; 0,53] p<0,0001** ECOG-PS ≥ 1 Medianes Überleben: 6,9 Monate vs. 3,9 Monate HR: 0,77 [0,51; 1,17] p=0,2233 Subpopulation ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 19,6 Monate vs. 5,6 Monate HR: **0,12 [0,05; 0,27] p<0,0001**	
Morbidität/Mortalität		
Progressionsfreies Überleben	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 2,7 Monate vs. 1,4 Monate HR: **0,37 [0,25; 0,54] p<0,0001** Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: 5,5 Monate vs. 1,4 Monate HR: **0,27 [0,13; 0,56] p=0,0001**	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Morbidität		
Tumoransprechen: Krankheitskontrollrate	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation 53,2 % vs. 27,9 % RR: **1,92 [1,25; 2,95] p=0,0009** Subpopulation ECOG-PS=0 67,3 % vs. 26,3 % RR: **2,58 [1,19; 5,60] p=0,0023**	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (UE) [entspricht: UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 vs. 0,4 HR: 1,16 [0,83; 1,61] p=0,3448	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Gesamtpopulation Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt Subpopulation ECOG-PS=0 Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC**	**Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,4 vs. 0,5 HR: 1,61 [0,89; 2,89] p=0,0847 *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 vs. 0,4 HR: 1,09 [0,79; 1,50] p=0,5806 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,4 vs. 0,5 HR: 1,35 [0,77; 2,35] p=0,2571 *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 vs. 0,4 HR: 1,09 [0,79; 1,50] p=0,5806 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,4 vs. 0,5 HR: 1,35 [0,77; 2,35] p=0,2571	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) [entspricht: SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,8 vs. NE HR: 1,08 [0,57; 2,07] p=0,8121 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 1,27 [0,27; 6,07] p=0,7609 *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,8 vs. NE HR: 1,00 [0,54; 1,88] p=0,9918 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,86 [0,23; 3,27] p=0,8236 *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,8 vs. NE HR: 1,00 [0,54; 1,88] p=0,9918	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Gesamtpopulation Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt Subpopulation ECOG-PS=0 Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC**	**Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: 33,2 vs. NE HR: 0,86 [0,23; 3,27] p=0,8236	
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) [entspricht: schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,7 vs. 6,5 HR: 1,05 [0,63; 1,75] p=0,8530 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 4,8 HR: 0,60 [0,20; 1,80] p=0,3597 *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,4 vs. 6,5 HR: 1,01 [0,61; 1,67] p=0,9688 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 4,8 HR: 0,52 [0,19; 1,45] p=0,2018 *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,4 vs. 6,5 HR: 1,01 [0,61; 1,67] p=0,9688 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: 35,2 vs. 4,8 HR: 0,52 [0,19; 1,45] p=0,2018	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Gesamtpopulation Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt Subpopulation ECOG-PS=0 Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt
UE, die zum Therapieabbruch führen [entspricht: UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 6,9 HR: 0,47 [0,15; 1,55] p=0,2079 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: n. b. [n. b.; n. b.] *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 6,9 HR: 0,47 [0,14; 1,53] p=0,1982	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Gesamtpopulation Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt Subpopulation ECOG-PS=0 Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC**	**Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: n. b. [n. b.; n. b.] *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 6,9 HR: 0,47 [0,14; 1,53] p=0,1982 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: n. b. [n. b.; n. b.]	
Zeit bis zum ersten UE mit PT Hyperkalzämie *	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: **0,21 [0,05; 0,85] p=0,0159** *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: **0,17 [0,04; 0,67] p=0,0041** *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: **0,17 [0,04; 0,67] p=0,0041**	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten UE mit PT Dyspnoe *	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: **0,32 [0,12; 0,81] p=0,0118** *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: **0,28 [0,11; 0,70] p=0,0038** *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: **0,28 [0,11; 0,70] p=0,0038**	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC**	**Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Zeit bis zum ersten UE mit PT Aszites *	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 5,5 HR: **0,15 [0,03; 0,81] p=0,0132** *Datenschnitt vom 31.05.2020* Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 5,5 HR: **0,17 [0,03; 0,93] p=0,0235** *Datenschnitt vom 21.06.2021* Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 5,5 HR: **0,17 [0,03; 0,93] p=0,0235**	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: geringer Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) mit SOC Untersuchungen *	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 4,8 HR: **0,06 [0,01; 0,55] p=0,0009** *Datenschnitt vom 31.05.2020* Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 2,6 HR: **0,07 [0,01; 0,66] p=0,0023** *Datenschnitt vom 21.06.2021* Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 2,6 HR: **0,07 [0,01; 0,66] p=0,0023**	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen

*Anmerkung: In dieser Tabelle werden nur UE nach SOC und PT dargestellt, für die in der jeweiligen Population (Gesamtpopulation bzw. Subpopulation ECOG-PS=0) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt.

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ration; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred term) nach MedDRA; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund seiner eindeutigen Definition und seiner zweifelsfreien Patientenrelevanz ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie und den Goldstandard für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie dar (BMJ 2025; EMA 2008, 2024).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich für die Gesamtpopulation ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC mit einem medianen Überleben von 10,3 Monaten gegenüber 7,5 Monaten bei Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,58; 1,14], p-Wert: 0,2367). Für die Subpopulation ECOG-PS=0 ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC mit einem medianen Überleben von 19,6 Monaten gegenüber 12,1 Monaten bei Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,29; 0,97], p-Wert: 0,0373). Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 24 Monaten eine Überlebensrate von 92,1 % [95 %-KI: 72,1 %; 98,0 %] (Abou-Alfa et al. 2023). Zusätzlich zeigen Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProvIDHe ein medianes Überleben von 15,5 Monaten bei erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA, die mit Ivosidenib behandelt wurden. Die Überlebensraten waren nach 6 und 12 Monaten bei 80,3 % bzw. 60 % (Bridgewater et al. 2025).

Die in der Phase-3-Studie ClarIDHy beobachteten Daten der Subpopulation ECOG-PS=0 für das mediane OS sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer zielgerichteter Therapien im Indikationsgebiet. Das Ergebnis der Subpopulation ECOG-PS=0 wird auch über die Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProvIDHe gestützt. Auch hier wird ein längeres medianes Überleben als in der Gesamtpopulation der Studie ClarIDHy beobachtet (Bridgewater et al. 2025).

In Ermangelung einer evidenzbasierten Standardtherapie im Anwendungsgebiet, auf Grundlage der positiven Ergebnisse einer vorangegangenen klinischen Studie zu Ivosidenib sowie auf Empfehlung von Patientenvertretern hin, wurde in der Phase-3-Studie ClarIDHy ein patientenzentriertes Studiendesign gewählt, das Patienten im Placebo + BSC-Arm bei Progress einen Wechsel zu einer Ivosidenib-Behandlung ermöglichte (Supplement zu Abou-Alfa et al. 2020). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.06.2021 machten 70,5 % der Patienten aus dem Placebo + BSC-Arm davon Gebrauch. Um den Effekt des Behandlungswechsels auf das Gesamtüberleben zu adjustieren, wurde das präspezifizierte RPSFT-Modell angewandt (Abschnitt 4.2.5.4). Aufgrund des hohen Anteiles der Patienten mit Behandlungswechsel ist die adjustierte Analyse relevant und wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für den Datenschnitt vom 21.06.2021 ergab sich für die Gesamtpopulation nach Anwendung des präspezifizierten RPSFT-Modells unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ein medianes OS von 10,3 vs. 5,1 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,36; 0,74], p-Wert: 0,0002). Für die Subpopulation ECOG-PS=0 ergab sich nach Anwendung des präspezifizierten RPSFT-Modells unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ein medianes OS von 19,6 vs. 5,6 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,05; 0,27], p-Wert: <0,0001). Dies stellt eine statistisch signifikante und bislang nicht erreichte Verdopplung des medianen OS in der Zielpopulation dar. Dieses Ergebnis wird durch externe Evidenz widergespiegelt und erscheint hinsichtlich der Größenordnung des adjustierten Gesamtüberlebens plausibel, da vergleichbare Überlebenszeiten auch in Studien ohne Behandlungswechsel beobachtet wurden (Lamarca et al. 2021).

Zum Datenschnitt vom 21.06.2021 waren nach 18 Monaten in der Gesamtpopulation im Ivosidenib + BSC-Arm noch 30,4 % der Patienten gegenüber 10,2 % der Patienten im Placebo + BSC-Arm am Leben.

Das durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC verbesserte Überleben zeigt sich auch in Abbildung 132 und Abbildung 133 zur Behandlungsdauer in den beiden Armen. Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses vom 21.06.2021 betrug die maximale Behandlungsdauer der Patienten, die auf Ivosidenib randomisiert wurden und dieses erhielten, 45,1 Monate, was einem Anstieg von 10,7 Monaten gegenüber der maximalen Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2020 entspricht. Die maximale Behandlungsdauer unter Placebo vor dem Behandlungswechsel betrug 6,9 Monate, was sich zwischen den Datenschnitten vom 31.05.2020 und 21.06.2021 nicht geändert hat. Auch bei der medianen Behandlungsdauer zeigen sich Unterschiede zugunsten von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2020 lag unter Ivosidenib bei 2,8 Monaten (0,1 bis 34,4 Monate), während die mediane Behandlungsdauer unter Placebo bei 1,6 Monaten (0 bis 6,9 Monate) betrug. Auch nach dem Crossover von 43 Patienten des Placebo-Arms in den Ivosidenib-Arm lag eine vergleichbare mediane Behandlungsdauer von 2,7 Monaten unter Ivosidenib vor (Zhu et al. 2021). Insgesamt wurden 26 Patienten (16 %) für mindestens 1 Jahr mit Ivosidenib behandelt, wovon 6 Patienten einen Crossover aus dem Placebo-Arm durchführten. Bei Patienten mit einer Behandlung von Ivosidenib über 1 Jahr wurde ein höherer Anteil an Patienten mit Tumorverkleinerung beobachtet als bei Patienten, die weniger als 1 Jahr behandelt wurden (Abou-Alfa et al. 2023).

In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums, der äußerst schlechten Prognose der Patienten in dieser Indikation und des Mangels an Therapiealternativen, ergibt die gezeigte Verlängerung der medianen Überlebenszeit durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC sowohl für die Gesamt- als auch für die Subpopulation ECOG-PS=0 einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Progression des Tumors hat in den allermeisten Fällen eine Verschlechterung der Prognose und somit eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind alle zugelassenen und evidenzbasierten Behandlungsmöglichkeiten bereits ausgeschöpft, weshalb ein weiterer Progress der Erkrankung ein patientenrelevantes Ereignis bedeutet. Das Herauszögern des Beginns einer Folgetherapie und der Verschlechterung der Symptomatik wird auch vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) als Nutzen für den Patienten beschrieben. Auch deshalb wird PFS neben dem OS und dem krankheitsfreien Überleben von der EMA als primärer Endpunkt akzeptiert (EMA 2008, 2024).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt progressionsfreies Überleben die Ergebnisse der primären Analyse (31.01.2019) herangezogen. Das patientenzentrierte Design der Phase-3-Studie ClarIDHy ermöglichte es Patienten im Placebo + BSC-Arm bei Progress in den Behandlungsarm mit Ivosidenib + BSC zu wechseln. Das Progressionsfreie Überleben ist daher nicht durch den Behandlungswechsel beeinflusst. Zum Datenschnitt vom 31.01.2019 ergab sich für die Gesamtpopulation unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ein medianes PFS von 2,7 vs. 1,4 Monaten. Dies stellt eine statistisch signifikante und bislang nicht erreichte nahezu Verdopplung des medianen PFS in der Zielpopulation dar. Die Behandlung mit Ivosidenib + BSC zeigte gegenüber Placebo + BSC eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progress oder Tod um 63 % (HR [95 %-KI] 0,37 [0,25; 0,54], p-Wert: <0,0001). Für die Subpopulation ECOG-PS=0 ergab sich unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ein medianes PFS von 5,5 vs. 1,4 Monaten. Dies stellt eine statistisch signifikante und bislang nicht erreichte nahezu Vervierfachung des medianen PFS in der Zielpopulation dar. Die Behandlung mit Ivosidenib + BSC zeigte gegenüber Placebo + BSC eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progress oder Tod um 73 % (HR [95 %-KI] 0,27 [0,13; 0,56], p-Wert: 0,0001).

Die deutliche Verlängerung des PFS zusammen mit dem reduzierten Risiko des Fortschreitens der Erkrankung bestätigt die hohe Wirksamkeit und klinischen Relevanz von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC mit einer HR von 0,37 und einem p-Wert <0,0001 (G-BA 2023a). Damit bietet Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC einen bislang unerreichten und klaren Zugewinn an therapierelevantem Nutzen in der zulassungsrelevanten Population (G-BA 2023a). Im Ivosidenib + BSC-Arm hatten 32 % der Patienten bis zum Monat 6 und 22 % der Patienten bis zum Monat 12 kein Ereignis (Progress oder Tod). Kein Patient im Placebo + BSC-Arm war in Monat 6 noch progressionsfrei. Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 12 bzw. 24 Monaten eine PFS-Rate von 69,2 % [95 %-KI: 47,8 %; 83,3 %] bzw. 24,9 % [95 %-KI: 10,2 %; 42,7 %] (Abou-Alfa et al. 2023). Zusätzlich zeigen Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProvIDHe ein medianes PFS von 4,7 Monaten bei erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA, die mit Ivosidenib behandelt wurden. Die PFS-Raten waren nach 6 und 12 Monaten bei 40,1 % bzw. 28,2 % (Bridgewater et al. 2025).

In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums und des Mangels an Therapiealternativen, ergibt die gezeigte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC sowohl für die Gesamt- als auch für die Subpopulation ECOG-PS=0 einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte und deutliche patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Tumoransprechen: Krankheitskontrollrate (DCR)

Für die Mehrzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Cholangiokarzinom hat die Therapie einen palliativen Anspruch, der primär eine Linderung der Symptome und die Verlängerung der Überlebenszeit bei Erhalt der Lebensqualität zum Ziel hat. Das Anwendungsgebiet von Ivosidenib umfasst Patienten, bei denen die Erstlinientherapie versagt hat und keine

zufriedenstellenden Therapieoptionen zugelassen sind, weshalb vor allem in dieser Therapiesituation eine Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für die Patienten und Behandler ist. Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate konnte zudem ein Zusammenhang mit der Lebensqualität gezeigt werden (Victorson et al. 2005). Dies ist im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders relevant, da es sich beim CCA um einen aggressiven Tumor und eine schnell fortschreitende Erkrankung handelt, für die es bisher keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen gibt. Aus diesem Grund wurde die Zulassung als Arzneimittel für ein seltenes Leiden erteilt (EMA 2023b; Europäische Kommission 2023). Eine Krankheitskontrolle unter zielgerichteter Therapie mit guter Verträglichkeit erlaubt bei Patienten in der vorliegenden Behandlungssituation eine Stabilisierung der Erkrankung und ist im klinischen Behandlungsalltag als direkt patientenrelevant zu werten, zudem erlaubt diese im stabilen Zustand weitere Therapien. Die erzielte Krankheitskontrollrate von über 50 % hat somit eine hohe Patientenrelevanz (G-BA 2023a).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Krankheitskontrollrate die Ergebnisse der primären Analyse (31.01.2019) herangezogen. Hier ergibt sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC mit einem Anteil von 53,2 % im Vergleich zu 27,9 % bei Placebo + BSC mit einer deutlichen Verbesserung der Krankheitskontrollrate (RR [95 %-KI]: 1,92 [1,25; 2,95], p-Wert: 0,0009). Für die Subpopulation ECOG-PS=0 ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC mit einem Anteil von 67,3 % im Vergleich zu 26,3 % bei Placebo + BSC mit einer deutlichen Verbesserung der Krankheitskontrollrate (RR [95 %-KI]: 2,58 [1,19; 5,60], p-Wert: 0,0023). Für Patienten mit IDH1-mutiertem CCA im fortgeschrittenen Stadium, deren Erkrankung stark progredient ist, bedeutet dies einen bislang nicht erreichten und wichtigen therapeutischen Erfolg.

Die verbesserte Krankheitskontrollrate durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ergibt im Anwendungsgebiet sowohl für die Gesamt- als auch für die Subpopulation ECOG-PS=0 einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte und deutliche patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)

Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand oder der Lebensqualität ist in der vorliegenden Therapiesituation (palliative Zweitlinie mit sehr ungünstiger Prognose) schwierig, insbesondere im Hinblick des Erreichens hoher Rücklaufquoten. Nichtsdestotrotz wurden in der Studie ClarIDHy patientenberichtete Endpunkte im Studiendesign berücksichtigt und erhoben.

Zur Betrachtung der Krankheitssymptomatik und der Lebensqualität wurden der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) sowie das krankheitsspezifische Modul Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module (EORTC QLQ-BIL21) herangezogen. Die Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustandes wurde anhand der Visuellen Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D VAS) durchgeführt.

In der Studienpublikation (Zhu et al. 2021) wird dargelegt, dass bei Patienten im Ivosidenib + BSC-Arm der Gesundheitszustand und die Lebensqualität deutlich besser erhalten blieb, als im Placebo + BSC-Arm (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-BIL21). In der genannten Analyse zeigte sich zu Zyklus 2, Tag 1 gegenüber Placebo + BSC eine statistisch signifikante Verbesserung für die EORTC QLQ-C30 Skalen Schmerz, Dyspnoe, physische Funktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion und für die EORTC QLQ-BIL21 Skalen Angst und Müdigkeit. Zu Zyklus 3 Tag 1 zeigte sich gegenüber Placebo + BSC ein statistisch signifikanter Vorteil für die EORTC QLQ-C30 Skalen physische Funktion und emotionale Funktion. Insgesamt unterstreichen alle Skalen konsistent den Erhalt des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität und die gute Verträglichkeit der Therapie mit Ivosidenib.

Für die patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) zeigen sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC Vorteile in einzelnen Skalen, allerdings kann aufgrund zu geringer Rücklaufquoten kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund der geringen Größe der Subpopulation und der geringen Rücklaufquoten wird für die patientenberichteten Endpunkte die Subpopulation ECOG-PS=0 nicht betrachtet.

Verträglichkeit / Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In der Studie ClarIDHy wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde für die Nutzenbewertung der Endpunkt Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses post hoc analysiert. Die Betrachtung des Zusatznutzen oder geringeren Nutzens der Therapie beruht auf Auswertungen, bei denen auch Ereignisse eingeschlossen sind, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein könnten. Die Sicherheitsendpunkte gelten daher – analog zum Vorgehen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – als Mischung aus Progression/Symptomatik und Nebenwirkungen. Darüber hinaus wurde, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, eine Progressionsbereinigung vorgenommen.

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE) / UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE zeigte in der Gesamtpopulation für die finale Analyse (21.06.2021) keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,79; 1,50], p-Wert: 0,5806). Die Ergebnisse für UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die Ergebnisse für die Subpopulation mit ECOG-PS=0 sind vergleichbar. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass durch die Erfassung jeglicher UE in diesem Endpunkt sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante UE enthalten sind. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) / SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE zeigte in der Gesamtpopulation für die finale Analyse (21.06.2021) keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,54; 1,88], p-Wert: 0,9918). Die Ergebnisse für SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die Ergebnisse für die Subpopulation mit ECOG-PS=0 sind vergleichbar. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen. Die Vergleichbarkeit des Sicherheitsprofils wird nicht durch den höheren Anteil an Progressionsereignissen im Placebo + BSC-Arm beeinflusst, da die Analysen der UE, die zum Therapieabbruch führen, mit und ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen identische Ergebnisse zeigten.

Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) / schweren unerwünschten Ereignis ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE zeigte in der Gesamtpopulation für die finale Analyse (21.06.2021) keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,61; 1,67], p-Wert: 0,9688). Die Ergebnisse für schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Für die Subpopulation ECOG-PS=0 ergab sich unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC gegenüber Placebo + BSC eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (HR [95 %-KI] 0,52 [0,19; 1,45], p-Wert: 0,2018). Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt / UE, das zum Therapieabbruch führt, ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt, zeigte in der Gesamtpopulation für die finale Analyse (21.06.2021) zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC, jedoch eine numerische Reduktion um 53 % (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,14; 1,53], p-Wert: 0,1982). Die Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. In der Subpopulation ECOG-PS=0 ist kein UE aufgetreten, das zum Therapieabbruch führte. Die sehr geringe Rate an Therapieabbrüchen bestätigt zudem die gute Verträglichkeit von Ivosidenib + BSC. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt, ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden in der Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE mit PT Hyperkalzämie die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,04; 0,67], p-Wert: 0,0041). Dieser Effekt ist

deshalb von besonderer Relevanz, da Patienten mit einem IDH1-mutierten CCA häufiger von Hyperkalzämien betroffen sind als Patienten mit einem IDH1-Wildtyp CCA (Konstantinidou et al. 2023). Der festgestellte Effekt deutet darauf hin, dass Ivosidenib hier protektiv wirken könnte.

Des Weiteren werden in der Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE mit PT Dyspnoe die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,11; 0,70], p-Wert: 0,0038). Dyspnoe ist ein unmittelbar spürbares und beeinträchtigendes Symptom für Patienten und somit ist dieser Effekt als unmittelbar patientenrelevant zu werten.

In der Subpopulation ECOG-PS=0 werden zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE mit PT Aszites die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,03; 0,93], p-Wert: 0,0235).

Des Weiteren werden in der Subpopulation ECOG-PS=0 zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE mit SOC Untersuchungen die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,01; 0,66], p-Wert: 0,0023).

Die Reduktion des Risikos für die genannten UE nach SOC und PT in der Gesamt- und Subpopulation ECOG-PS=0 durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ergeben einen Hinweis auf eine patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Subgruppen

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurde eine Effektmodifikation durch das Merkmal Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) zu Studienbeginn festgestellt.

Zum Datenschnitt vom 31.05.2020 ist beim Endpunkt Gesamtüberleben das Risiko für Tod in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe für ECOG-PS=0 statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,25; 0,86], p-Wert: 0,0123) auch ohne Adjustierung für den Behandlungswechsel. Dabei ist das mediane Überleben in der Ivosidenib + BSC-Gruppe mit 18,9 Monaten gegenüber 12,1 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe deutlich verlängert. In der Gruppe mit ECOG-PS ≥ 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem medianen Überleben von 6,9 Monaten in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber 5,4 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe (HR [95 %-KI]: 1,11 [0,73; 1,69], p-Wert: 0,6157).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) ist zum Datenschnitt vom 31.05.2020 das Risiko für Tod (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber der

Placebo + BSC-Gruppe für ECOG-PS=0 statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,11; 0,47], p-Wert: <0,0001). Dabei ist das mediane Überleben in der Ivosidenib + BSC-Gruppe mit 18,9 Monaten gegenüber 12,1 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe deutlich verlängert. In der Gruppe mit ECOG-PS ≥ 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem medianen Überleben von 6,9 Monaten in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber 3,9 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe ((HR [95 %-KI]: 0,74 [0,49; 1,12], p-Wert: 0,1511). Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 21.06.2021 sind konsistent. Das Risiko für Tod (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) ist in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe für ECOG-PS=0 statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,14; 0,53], p-Wert: <0,0001). Dabei ist das mediane Überleben in der Ivosidenib + BSC-Gruppe mit 19,6 Monaten gegenüber 8,6 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe deutlich verlängert. In der Gruppe mit ECOG-PS ≥ 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem medianen Überleben von 6,9 Monaten in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber 3,9 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe ((HR [95 %-KI]: 0,77 [0,51; 1,17], p-Wert: 0,2233).

Basierend darauf ergibt die gezeigte Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC für die Gruppe ECOG-PS=0 einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ivosidenib + BSC führt gegenüber der zVT Placebo + BSC im präspezifizierten sowie mittels RPSFT-Modell adjustierten Gesamtüberleben zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der (adjustierten) medianen Überlebenszeit. Daraus ergibt sich ein bisher nicht erreichter und eine patientenrelevante deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Dies gilt insbesondere für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind. Für diese stellt Ivosidenib zurzeit die einzige für diese Mutation spezifische Behandlungsoption dar. Für die Subpopulation der Patienten mit ECOG-PS=0 zeigen sich konsistente bzw. numerisch ausgeprägtere Effekte im Gesamtüberleben, sodass die Ergebnisse dieser Subgruppe die Ableitung des Zusatznutzens stützen. Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 24 Monaten eine Überlebensrate von 92,1 % [95 %-KI: 72,1 %; 98,0 %] (Abou-Alfa et al. 2023). Die positiven Ergebnisse werden unterstützt durch Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProvIDHe, die ein medianes Überleben von 15,5 Monaten bei einer Behandlung mit Ivosidenib zeigt (Bridgewater et al. 2025).

Die beobachteten Überlebensvorteile werden durch eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Krankheitskontrollrate ergänzt. So führt die Behandlung mit Ivosidenib + BSC zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Progress oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 63 % und deutlichen Erhöhung der Krankheitskontrollrate.

Mit einer HR von 0,37 und einem p-Wert <0,0001 wird die Wirksamkeit und klinischen Relevanz von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC deutlich unterstrichen (G-BA 2023a). Für Patienten hat ein Progress eine deutlich verschlechterte Prognose zur Folge und ist damit von hoher Patientenrelevanz. Ziel der Therapie ist eine Stabilisierung der Erkrankung und der damit verbundenen Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität für die Patienten. Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 12 bzw. 24 Monaten eine PFS-Rate von 69,2 % [95 %-KI: 47,8 %; 83,3 %] bzw. 24,9 % [95 %-KI: 10,2 %; 42,7 %] (Abou-Alfa et al. 2023). Die positiven Ergebnisse werden unterstützt durch Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProvIDHe, die ein medianes PFS von 4,7 Monaten bei einer Behandlung mit Ivosidenib zeigt (Bridgewater et al. 2025).

In keinem der patientenberichteten Endpunkte zeigt sich eine Verschlechterung durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Die Verbesserung des Überlebens wie auch des progressionsfreien Überlebens und der Krankheitskontrollrate von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ist dabei nicht, wie für eine zielgerichtete anti-Tumor Therapie im Vergleich zu rein symptomatischer Therapie zu erwarten, mit einer Erhöhung des Risikos für unerwünschte Ereignisse verbunden.

In Bezug auf die Verträglichkeit zeigt die zielgerichtete anti-Tumor Therapie Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So waren insbesondere Behandlungsabbrüche aufgrund von UE im Ivosidenib + BSC-Arm numerisch geringer als im Placebo + BSC-Arm. Die Raten an UE, SUE und schweren UE waren in der Gruppe Ivosidenib + BSC ähnlich wie in der Gruppe Placebo + BSC.

Das Risiko für das Auftreten einer Hyperkalzämie war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC deutlich und klinisch relevant reduziert. Dieser Effekt ist deshalb von besonderer Relevanz, da bei IDH1-mutiertem CCA gehäuft Hyperkalzämien auftreten, im Vergleich zu IDH1-Wildtyp CCA. Auch das Risiko für das Auftreten einer Dyspnoe war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC deutlich und klinisch relevant reduziert. Da eine Dyspnoe mit starken Symptomen verbunden ist, ist dies eindeutig patientenrelevant. Dies stellt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung dar.

Den beträchtlichen Nutzenaspekten stehen keine relevanten Schadensaspekte entgegen. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie des Behandlungsziels in der vorliegenden Therapiesituation resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC in der vorliegenden Indikation ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib in Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom (CCA) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-

Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind. Als Grundlage der Bewertung dient die Phase-3-Studie ClarIDHy, die Ivosidenib gegenüber dem Komparator Best Supportive Care (BSC) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) betrachtet.

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), die in der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) hinterlegt sind, werden erfüllt. Diese beinhalten die Behandlung eines lebensbedrohlichen oder zu chronischer Invalidität führendes Leidens, das nicht mehr als fünf von zehntausend Menschen in der EU betrifft und für das es keine zufriedenstellende Behandlung gibt (EMA 2023b). Basierend auf dieser Grundlagen erteilte die Europäische Kommission im März 2018 Ivosidenib den Orphan Drug Status zur Behandlung von Patienten mit Gallengangskarzinom und bestätigte diesen Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens (Europäische Kommission 2023), Die European Medicines Agency (EMA) begründet die Beibehaltung der Orphan Designation mit der Tatsache, dass es im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zufriedenstellenden Therapieoptionen gibt (EMA 2023b) Das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V bei Arzneimitteln mit Orphan Drug Status nicht erforderlich und der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt. Nach Überschreiten der Umsatzschwelle werden nun Nachweise für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zVT gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V erbracht.

Mit der Phase-3-Studie ClarIDHy liegt eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) von Ivosidenib gegenüber BSC vor. Die Studie wurde von der EMA pivotal zur Zulassung herangezogen. In der Studie ClarIDHy werden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse betrachtet (Abou-Alfa et al. 2020; Zhu et al. 2021).

Patientenpopulation

Die für die Behandlung mit Ivosidenib zugelassene Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden (Servier Deutschland GmbH 2023f).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Ivosidenib, welches gemäß Fachinformation mit einer Dosis von einmal täglich 500 mg (2 × 250 mg Tabletten) oral eingenommen wird (Servier Deutschland GmbH 2023f).

Vergleichsintervention

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur zVT und den darauf basierenden Festlegungen in Abschnitt 3.1 von Modul 3 wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in den nutzenbewertungsrelevanten Studien) definiert:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX; nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR),
- Pemigatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement),
- Futibatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement)
- Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSL-H oder einer dMMR] und
- Best-Supportive-Care

Die von Servier Deutschland GmbH vorgelegte Studie ClarIDHy entspricht mit dem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care einer der in Abschnitt 3.1 von Modul 3 festbelegten Vergleichstherapien und wird zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen.

Endpunkte

Es müssen verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien

- Mortalität
- Morbidität
- Unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

in den in Betracht kommenden Studien berichtet werden. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Gemäß § 2 Absatz 3 und 4 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Zusatznutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt. Dieser liegt vor, wenn gegenüber der zVT eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird (BMJ 2025).

Studientypen

RCT sind mit der höchsten Ergebnissicherheit verbunden, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden. Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus einer RCT

vorliegen, wird die Nutzenbewertung auf Basis dieser Studie durchgeführt, sodass die größtmögliche Ergebnissicherheit gewährleistet ist.

Studiendauer

Die Studiendauer unterliegt keiner Einschränkung, soll aber eine adäquate Auswertung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens erlauben.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign, Publikationstyp und die Studiendauer. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-3.

Für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die in Tabelle 4-3 definierten Einschlusskriterien herangezogen.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutrifft bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorliegt (IQWiG 2025).

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1 [a] Patienten-population	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Nicht vorbehandelte Patienten, Kinder- und Jugendliche
E2 Intervention	Ivosidenib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 500 mg oral.	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E3 Vergleichs-therapie	Individualisierte Therapie unter Auswahl von: • Folinsäure in Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX; nur für Patienten ohne FGFR2-Fusion, FGFR2-Rearrangement, MSI-H und dMMR), • Pemigatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement), • Futibatinib (nur für Patienten mit einer FGFR2-Fusion oder einem FGFR2-Rearrangement) • Pembrolizumab (nur für Patienten mit MSL-H oder einer dMMR infrage] und • Best-Supportive-Care	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E4 Studien-endpunkte	Es werden Ergebnisse (Effektschätzer und Streumaße) für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichtet: • Mortalität • Morbidität / Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	Keine patientenrelevanten Endpunkte dargestellt
E5 Studien-design	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien, nicht randomisierte und/oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikations-typ	Verfügbares Dokument (Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag etc.), das entsprechend den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements genügende und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthält	Abstracts, narrative Reviews, Letter, Kommentare und andere Sekundärpublikationen Nicht den CONSORT Kriterien entsprechende Publikationen Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
E7 Studiendauer	Keine Einschränkung	

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E8 Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen

a: Das Einschlusskriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten zutraf bzw. eine separate Auswertung der relevanten Population vorlag (IQWiG 2025).

CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; FOLFOX: Kombination aus Folinsäure, 5-Fluorouracil (5-FU) und Oxaliplatin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; mg: Milligramm; RCT: Randomized controlled trial

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt

4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll RCT identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellungen geeignet sind. Gesucht wurde nach RCT, die einen direkten Vergleich von Ivosidenib in zugelassener Dosierung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie individualisierte Therapie beinhalten.

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Der Suchzeitraum und die Sprache wurden nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien, inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer, sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Der Prozess der Selektion ist in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Der Informationsstand der Recherche bezieht sich auf den 01.12.2025. Alle bibliografischen Literaturrecherchen wurden über die internetbasierte Plattform OvidSP (http://ovidsp.ovid.com/) durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Um in der Suche alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivosidenib für die frühe Nutzenbewertung zu berücksichtigen, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden medizinischen Studienregistern durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov
- Clinical Trial Information System (CTIS)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Der Informationsstand bezieht sich auf den 01.12.2025. Die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Zusätzlich wurde in der Studienergebnisdatenbank Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) nach Ergebnisberichten zu relevanten Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Selektion der zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung geeigneten Studien ist in Abschnitt 4.2.2 beschrieben. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Die Registerrecherche soll RCT identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellungen geeignet sind. Gesucht wurde nach RCT, die einen direkten Vergleich von Ivosidenib in zugelassener Dosierung gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT individualisierte Therapie beinhalten.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses *genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wurde auf der Internetseite des G-BA nach Dokumenten aus der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu bereits anderweitig identifizierten relevanten Studien gesucht. Es wurden die Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Nutzenbewertungen sowie G-BA Beschlüsse einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation nach anderweitig nicht verfügbaren Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen durchsucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2), Abfrage der Studienregister und Studienergebnisdatenbanken (Abschnitt 4.2.3.3) und Suche auf der Internetseite des

G-BA (Abschnitt 4.2.3.4) identifizierten Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Ein- und Ausschluss relevanter Studien (siehe Tabelle 4-3) von zwei unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbaren Informationen (Titel, Abstract und Volltext bzw. Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegte Dokumente) wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft, oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien, begründet ausgeschlossen. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wurde die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen.

Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand erst auf Volltextbasis statt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeschlossener Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen in Studienberichten und Vollpublikationen. Auf Studienebene wurden potenzielle endpunktübergreifende Verzerrungen bezüglich der Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht. Für jeden patientenrelevanten Endpunkt wurden außerdem potenzielle Verzerrungen bezüglich der Verblindung der Endpunkterheber, der Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips, einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung oder sonstiger Aspekte untersucht.

Das Verzerrungspotenzial wurde gemäß Verfahrensordnung für die eingeschlossenen Studien insgesamt und jeden Endpunkt anhand der genannten Aspekte bewertet und den Kategorien hoch oder niedrig zugeordnet. Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage möglicherweise verändern würden. Dies führte jedoch nicht zum Ausschluss der betroffenen Studie bzw. des betroffenen Endpunkts aus der Nutzenbewertung. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials diente zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit (siehe Anhang 4-F).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] beziehungsweise STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Charakteristika dargestellter Studien, der Interventionen und der Studienpopulationen sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Darüber hinaus werden für diese Studien in Anhang 4-E detaillierte Informationen zu Studienziel, Methodik und Studienresultaten gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements tabellarisch dargestellt. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart abgebildet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Folgende Patientencharakteristika werden bei der Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der Studie ClarIDHy (AG120-C-005) mit dem zu bewertenden Arzneimittel berücksichtigt:

- Alter
- Geographische Region
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geschlecht
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Anzahl an Vortherapien
- Subtype IDH1-Mutation
- Cholangiokarzinomtyp bei Diagnose
- Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn

- Größe
- Gewicht
- Body-Maß-Index (BMI)
- Leberzirrhose zu Studienbeginn
- Vorhandensein eines Gallengangsstents zu Studienbeginn
- Aszites zu Studienbeginn
- Aszites im Zusammenhang mit dem Cholangiokarzinom innerhalb der letzten 3 Monat
- Pleuraerguss im Zusammenhang mit dem Cholangiokarzinom innerhalb der letzten 3 Monate

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivosidenib erfolgt anhand der in Tabelle 4-4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels

Nutzendimensionen	**Patientenrelevante Endpunkte**
Mortalität	• Gesamtüberleben (OS)
Mortalität/Morbidität	• Progressionsfreies Überleben (PFS)
Morbidität	• Tumoransprechen o Krankheitskontrollrate (DCR = Objektive Ansprechrate + stabile Erkrankungsrate • Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) • Gesundheitszustand: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und krankheitsspezifische Lebensqualität: EORTC QLQ-BIL21
Verträglichkeit	• Unerwünschte Ereignisse
DCR: Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); 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; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben	

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben ist als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Das Gesamtüberleben beschreibt die Überlebensdauer der Patienten. Die Validität dieses Endpunkts ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Die AM-NutzenV beschreibt die Verlängerung des Überlebens als patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJ 2025).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wird neben dem OS und dem krankheitsfreien Überleben von der EMA als ein valider primärer Endpunkt für klinische Studien in der Onkologie angesehen, da ein verlängertes PFS generell einen Nutzen für den Patienten bedeutet. Die Guideline-Revision des CHMP begründet die klinische Relevanz und Patientenrelevanz des PFS damit, dass das Hinauszögern der Verschlechterung der Symptomatik und des Beginns einer Folgetherapie, die mit schweren Nebenwirkungen einhergehen kann, für den Patienten von hoher Bedeutung ist (EMA 2008, 2024).

Das PFS wird im vorliegenden Dossier als Zeit zwischen Randomisierung und radiologisch bestätigtem Fortschreiten der Erkrankung oder Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat, operationalisiert. Um eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors zu gewährleisten, wurde der internationale Standard der Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)-Kriterien angewandt (Agios Pharmaceuticals, Inc. 2020). In der ClarIDHy-Studie wurde die Version 1.1 der RECIST-Kriterien verwendet (Abou-Alfa et al. 2020). Die Beurteilung wurde durch ein unabhängiges radiologisches Zentrum (IRC) vorgenommen. Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. In der palliativen Krebsbehandlung ist ein zentrales Ziel der Therapie, ein erneutes Rezidiv und das Auftreten tumorassoziierter Symptome hinauszuzögern sowie die daraus resultierende notwendige Folgetherapie mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen (Herschbach et al. 2004) zu verringern. Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von onkologischen Arzneimitteln (Agios Pharmaceuticals, Inc. 2020). Bei onkologischen Erkrankungen mit einem längeren Verlauf kann es problematisch sein, im Rahmen von klinischen Studien den Einfluss einer einzelnen Intervention auf das Gesamtüberleben zu bestimmen. Mögliche patientenindividuelle Folgetherapien können den Effekt einzelner vorangegangener Komponenten überdecken und eine verzerrungsfreie Analyse des Gesamtüberlebens unmöglich machen. Dieses Problem kann durch die Verwendung des progressionsfreien Überlebens als Studienendpunkt vermieden werden.

Tumoransprechen

Zur Bewertung des Tumoransprechens wird die Krankheitskontrollrate (DCR = objektive Ansprechrate + stabile Erkrankungsrate) herangezogen.

Die objektive Ansprechrate (ORR) ist operationalisiert als der Anteil der Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen nach RECIST-Kriterien als bestes Gesamtansprechen. Die DCR umfasst zusätzlich dazu auch die Patienten mit stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen. Durch eine Verbesserung des Tumoransprechens und damit einhergehender Verkleinerung des Tumors ist so auch die Verbesserung der Symptomatik möglich.

Für die Mehrzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Cholangiokarzinom hat die Therapie einen palliativen Anspruch, der primär eine Linderung der Symptome und die Verlängerung der Überlebenszeit bei Erhalt der Lebensqualität zum Ziel hat. Das Anwendungsgebiet von Ivosidenib umfasst Patienten, bei denen die Erstlinientherapie versagt hat und keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zugelassen sind, weshalb vor allem in dieser Therapiesituation eine Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für die Patienten ist.

Für die ORR und DCR ist ein Zusammenhang mit der Lebensqualität gezeigt worden (Victorson et al. 2005).

Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Zur Betrachtung der Krankheitssymptomatik wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus (Aaronson et al. 1993).

Zur Bewertung der Krankheitssymptomatik werden die drei Symptomskalen und die sechs Einzelsymptome dargestellt. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert stärker ausgeprägten Symptomen entspricht. Hinsichtlich der Interpretation bedeutet also ein höherer Wert eine Verschlechterung der Symptomatik.

Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn.

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (BMJ 2025). Zum Zwecke der Berücksichtigung der Lebensqualität und Symptomatik der Patienten ist der EORTC QLQ-C30 daher als ein patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Der EORTC QLQ-C30 wurde in Untersuchungen validiert (Aaronson et al. 1993) und auch vom G-BA in bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation Cholangiokarzinom anerkannt (G-BA 2021).

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands. Dabei beschreibt die EQ-5D VAS den Gesundheitszustand, die Nutzwertskala dient zur Erfassung der Lebensqualität. Im vorliegenden Dossier wird die EQ-5D VAS zur Bestimmung des Gesundheitszustands herangezogen. Die Skala der EQ-5D VAS reicht von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Zustand). Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands wird dabei durch den Patienten selbst anhand der EQ-5D VAS vorgenommen.

Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn.

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (BMJ 2025). Zum Zwecke der Berücksichtigung der Lebensqualität und Symptomatik der Patienten ist die EQ-5D VAS daher als ein patientenrelevanter Endpunkt anzusehen; diese Ansicht wird auch vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geteilt (IQWiG 2025). Damit ist der EQ-5D VAS geeignet, um zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden.

IQWiG und G-BA haben die VAS des EQ-5D in einer Reihe von Nutzenbewertungsverfahren zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21

Zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Zur Betrachtung der krankheitsspezifischen Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-BIL21 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 umfasst fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen), eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und fünf Einzelsymptome, die häufig von Krebspatienten erfahren werden (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö) (Aaronson et al. 1993). Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten. Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die fünf Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus dargestellt. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einer höheren Lebensqualität entspricht. Hinsichtlich der Interpretation bedeutet also ein höherer Wert eine Verbesserung der Lebensqualität.

Der EORTC QLQ-C30 wurde in Untersuchungen validiert (Aaronson et al. 1993) und auch vom G-BA in bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation Cholangiokarzinom anerkannt (G-BA 2021).

Der Fragebogen EORTC QLQ-BIL21 ist ein validiertes krankheitsspezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 (Friend et al. 2011; Kaupp-Roberts et al. 2016), das nur zusammen mit dem EORTC QLQ-C30 eingesetzt werden sollte. Der Fragebogen erfasst die Lebensqualität spezifisch für Patienten mit Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom.

Der EORTC QLQ-BIL21 umfasst insgesamt 21 Items, die sich in fünf Symptomskalen und drei einzelne Items unterteilen. Die Symptomskalen gruppieren Items zur Nahrungsaufnahme (vier Items), Ikterus (drei Items), Müdigkeit (drei Items), Schmerz (vier Items) und Angst (vier Items). Die drei einzelnen Items umfassen Nebenwirkungen der Behandlung, Schwierigkeiten mit Drainagebeutel/-schläuchen und Sorgen über Gewichtsverlust. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet, welche wiederum zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte bedeuten eine Verschlechterung der Symptome und damit Verringerung der Lebensqualität (Friend et al. 2011; Kaupp-Roberts et al. 2016).

Der EORTC QLQ-BIL21 wurde in mehreren Untersuchungen validiert (Friend et al. 2011; Kaupp-Roberts et al. 2016) und auch vom G-BA in bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation Cholangiokarzinom anerkannt (G-BA 2021).

Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn.

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (BMJ 2025). Zum Zwecke der Berücksichtigung der Lebensqualität der Patienten sind der EORTC QLQ-C30 und der EORTC QLQ-BIL21 daher als ein patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (UE) dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (IQWiG 2025). UE werden im vorliegenden Dossier wie folgt operationalisiert:

- UE
- Schwerwiegende UE (SUE). Laut Studienbericht musste ein SUE mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:
    - Führte zum Tod
    - War unmittelbar lebensbedrohlich
    - Führte zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer laufenden Hospitalisierung um ≥ 24 Stunden
    - Führte zu anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit
    - War eine angeborene Anomalie und Geburtsdefekt

  - War ein wichtiges medizinisches Ereignis, das zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich war, zum Tod oder einer Hospitalisierung führte, jedoch basierend auf geeigneter medizinischer Einschätzung als SUE bewertet wurde, da es den Patienten gefährdete oder medizinische oder operative Eingriffe erforderlich machte, um die oben genannten Folgen zu verhindern.

- Schwere UE (UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Schweregrad ≥ 3)

- UE, die zum Therapieabbruch führen

Für die Kategorien UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, erfolgte zusätzlich eine Auswertung auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) und PT entsprechend der Vorgaben der Modulvorlage.

UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, werden zusätzlich ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, sind in Tabelle 4-5 aufgeführt. Die Definition der UE, die mit einem Progress der Grunderkrankung zusammenhängen und deshalb in den Analysen nicht berücksichtigt werden sollten, wurden nach bestem medizinischem Wissen durchgeführt.

Tabelle 4-5: Liste der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen

Systemorganklasse (System Organ Class)	**Bevorzugter Begriff (Preferred term)**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Nicht spezifiziert

Die Endpunkte zu UE sind operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten des entsprechenden Ereignisses innerhalb des Zeitraums bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen wird bei der Betrachtung der UE die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines UE mittels Ereigniszeitanalysen verglichen.

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können Patienten sowohl physisch als auch psychisch belasten und zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Aus diesem Grund dient die Erfassung des Auftretens von UE der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (IQWiG 2025) und sollte im Rahmen einer Studie generell durchgeführt werden (EMA 1998). Die Verringerung von UE ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität (BMJ 2025; IQWiG 2025) und wird sowohl vom IQWiG als auch in der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Hauptanalysen

Datenschnitte/Analysezeitpunkte

Tabelle 4-6: Datenschnitte der Studie ClarIDHy

Studie	Datenschnitt	Grund für Datenschnitt	Darstellung im Dossier	Zum Datenschnitt dargestellte Endpunkte
ClarIDHy	31.01.2019	Primäre Analyse des Endpunkts progressionsfreies Überleben	Ja, Darstellung der primären Wirksamkeitsanalyse	PFS, Tumoransprechen (DCR), Verträglichkeit Supportiv: OS
	31.05.2020	Analyse des Gesamtüberlebens (OS) nach Erreichen von 150 OS-Ereignissen	Ja, Darstellung der OS-Analyse sowie relevanter Sicherheitsendpunkte	OS, Verträglichkeit
	Datenbankschluss: 21.06.2021	Datenbankschluss zum administrativen Studienabschluss	Ja, Darstellung aktualisierte Daten basierend auf dem Datenbankschluss	OS, EORTC QLQ-C30, EQ-5D, EORTC QLQ-BIL21, Verträglichkeit

DCR: Krankheitskontrollrate; 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; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben

Der primäre Datenschnitt der Studie (31.01.2019) erfolgte gemäß Studienprotokoll zur Auswertung des primären Endpunkts progressionsfreien Überlebens (PFS).

Der protokollgemäß geplante Datenschnitt zur Analyse des OS wurde nach Erreichen von 150 OS-Ereignissen am 31.05.2020 durchgeführt.

Zum Zeitpunkt des OS-Datenschnitts vom 31.05.2020 befanden sich noch 13 Studienteilnehmer unter Behandlung mit Ivosidenib, 8 Personen, die auf Ivosidenib randomisiert wurden und 5 Personen, die auf Placebo randomisiert worden waren und die Behandlung gewechselt haben. Für diese Patienten wurden weiterhin Daten zur Verträglichkeit erfasst.

Die letzte Gabe von Ivosidenib erfolgte am 20.04.2021, die letzte Visite des letzten Studienteilnehmers der Studie ClarIDHy erfolgte am 17.05.2021. Der Datenbankschluss erfolgte am 21.06.2021 (I.R.I.S. 2022).

Der 21.6.2021 stellt keinen zusätzlichen Datenschnitt im Sinne einer zusätzlichen Wirksamkeitsanalyse dar. Es handelt sich um den formalen finalen Datenbankschluss zum Studienabschluss.

Die Studie wurde nach dem OS-Datenschnitt vom 31.5.2020 nicht zur Generierung zusätzlicher Wirksamkeitsdaten fortgeführt, sondern zur protokollgemäßen Nachbeobachtung der noch in Behandlung befindlichen Patienten. Des Weiteren sind die Sicherheitsdaten vollständig erfasst worden, damit handelt es sich bei dem letzten Datenschnitt vom 21.06.2021 um die administrative Studienbeendigung.

Die Daten des Datenbankschlusses vom 21.06.2021 ermöglichten eine Aktualisierung des Sicherheitsprofils von Ivosidenib und wurden bei der EMA und beim G-BA zur Bewertung eingereicht und von der EMA im Bewertungsbericht berücksichtigt (EMA 2023a).

Nach dem 21.06.2021 sind keine weiteren Datenschnitte durchgeführt worden.

Statistische Analysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die patientenrelevanten Endpunkte soweit möglich mittels der im statistischen Analyseplan präspezifizierten Analysen ausgewertet. Sofern nötig wurden post hoc Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse der Analysen werden anhand der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet.

Die Auswertung der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte sowie des Endpunktes zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst, durchgeführt. Die Auswertung der UE basiert auf der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, umfasst.

Ereigniszeitanalysen

Zur Auswertung von Ereigniszeitendpunkten wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell sowie ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung herangezogen. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit entsprechendem 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie der p-Wert berichtet. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ereignis werden ebenfalls angegeben. Darüber hinaus wurde die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert. Dazu ergänzend werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Zensierungsregeln wurden für jeden Endpunkt spezifisch angepasst.

Ereigniszeitanalysen wurden für die Endpunkte OS, PFS und UE durchgeführt.

Es wurden keine Patienten aufgrund des Beginns einer neuen Krebstherapie zensiert. Die Zensierungsgründe zum Gesamtüberleben sind in der nachfolgenden Tabelle für jeden Datenschnitt aufgeführt.

Tabelle 4-7: Zensierungsgründe in den Auswertungen des Gesamtüberlebens der Studie ClarIDHy

	Ivosidenib	**Placebo**
Datenschnitt vom 31.01.2019		
Anzahl der Studienteilnehmer	124	61
Anzahl der Zensierungen	75	32
Kein dokumentierter Todesfall am oder vor dem Datenschnitt	75	32
Datenschnitt vom 31.05.2020		
Anzahl der Studienteilnehmer	126	61
Anzahl der Zensierungen	26	11
In Behandlung	24	9
Einverständniserklärung zurückgezogen	2	2
Datenschnitt vom 21.06.2021		
Anzahl der Studienteilnehmer	126	61
Anzahl der Zensierungen	24	10
Ende der Studie erreicht	20	7
Einverständniserklärung zurückgezogen	2	3
Lost to Follow-up	1	0
Andere	1	0
Quelle: Servier Deutschland GmbH 2023a		

Binäre Analysen

Zur Auswertung von dichotomen Endpunkten wurde die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode sowie ein stratifizierter CMH-Test verwendet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung herangezogen. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich werden das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) mit entsprechendem 95 %-KI sowie der p-Wert berichtet. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ereignis werden ebenfalls angegeben.

Binäre Analysen wurden für die Bewertungsgröße DCR zum Endpunkt Tumoransprechen durchgeführt.

Mixed-effect Model with Repeated Measurements (MMRM)-Analysen

Zur Auswertung von mit Skalen erhobenen, stetigen Endpunkten wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit zusammengesetzter symmetrischer Kovarianzmatrix verwendet. Als feste Effekte wurden der Baseline-Wert in der betrachteten Skala, der Behandlungsarm und die Zeit sowie der Interaktionsterm aus Behandlungsarm und Zeit im Modell berücksichtigt. Der Patient geht als zufälliger Effekt in das Modell ein. Zu jedem

Erhebungszeitpunkt werden die Anzahl der Patienten mit Erhebung, die Änderung zu Studienbeginn mit Standardabweichung (SD) sowie der Least Square (LS)-Mean Schätzer der Änderung zu Studienbeginn mit Standardfehler (SE) berichtet. Der Gruppenvergleich erfolgt anhand der Mittelwertdifferenz (MWD) der Änderung zu Studienbeginn mit 95 %-KI. Darüber hinaus erfolgt eine grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf.

MMRM-Analysen wurden für alle patientenberichteten Endpunkte (Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS, Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) durchgeführt.

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Analysen nur ergänzen dargestellt.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[7] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Dem Vergleich von Ivosidenib gegenüber Best Supportive Care liegt die Phase-3-Studie ClarIDHy, AG120-C-005 zugrunde. Dies gilt für alle Endpunkte. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

[8] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden für die ClarIDHy-Studie im Studienbericht umfangreiche Sensitivitätsanalysen durch Anwendung verschiedener statistischer Modelle (z. B. gemischte Modelle vs. Ereigniszeitanalysen), das Variieren methodischer Faktoren (z. B. stratifizierte vs. unstratifizierte Analyse) oder durch das Variieren des Beobachtungszeitraums dargestellt.

Das patientenzentrierte Design der Studie ClarIDHy ermöglichte es Patienten, die in den Placebo + BSC-Arm randomisiert wurden, bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung zu einer Behandlung mit Ivosidenib + BSC zu wechseln, sofern sie weiterhin alle Einschlusskriterien erfüllen. Um die potenzielle Verzerrung durch den Behandlungswechsel zu berücksichtigen, wurde eine Sensitivitätsanalyse für OS mittels Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell präspezifiziert und durchgeführt.

RPSFT geht davon aus, dass Ivosidenib nach dem Wechsel durch Multiplikation der Überlebenszeit mit einem bestimmten Faktor (Beschleunigungsfaktor) im Vergleich zu Placebo wirkt, und nimmt an, dass der Behandlungseffekt für alle Patienten gleich ist, unabhängig davon, wann die Behandlung erfolgt (gemeinsamer Behandlungseffekt) (Agios Pharmaceuticals, Inc. 2019).

Konkret soll U_i die latente Überlebenszeit bezeichnen, wenn der Patient i dem Placebo-Arm zugewiesen würde, die Behandlung beibehielte und sie erst nach dem Ereignis abbrechen würde (auch kontrafaktische Ereigniszeit genannt),

$$U_i = T_i^{off} + T_i^{on} \exp(\psi_0)$$

wobei T_i^{off} die Zeit ist, in der der Patient i nicht behandelt wird, und T_i^{on} die Zeit ist, in der der Patient i behandelt wird; $\exp(\psi_0)$ ist der Beschleunigungsfaktor, der den Betrag bezeichnet, um den die Überlebenszeit eines Patienten durch die aktive Behandlung „verlängert“ wird. Ein positiver (negativer) ψ_0-Wert entspricht einem schädlichen (günstigen) Behandlungseffekt. Genauer gesagt, für

- Ivosidenib Patienten bei der Randomisierung: $U_i(\psi_0) = T_i^{\text{Ivo}} \exp(\psi_0)$;
- Placebo-Patienten, die zu Ivosidenib gewechselt haben: $U_i(\psi_0) = T_i^{Pbo} + T_i^{\text{Ivo}} \exp(\psi_0)$;
- Placebo-Patienten ohne Behandlungswechsel: $U_i(\psi_0) = T_i^{\text{Pbo}}$.

Um ψ_0 zu schätzen, wurde angenommen, dass U_i unabhängig von der randomisierten Behandlungszuweisung ist und als Ausgangsmerkmal betrachtet werden kann. Wenn man also einen

Hypothesentest (z. B. einen Logrank-Test) für den Behandlungsunterschied auf U_i (ψ_0) durchführt, erhält man bei einem ausreichend großen Stichprobenumfang einen p-Wert nahe bei 1. RPSFT rekonstruiert die Überlebenszeit der Patienten, als ob sie nie eine aktive Behandlung erhalten hätten. Dazu wird eine Rastersuche innerhalb eines angemessenen Bereichs durchgeführt, um den geschätzten ψ_0-Wert mit dem größten p-Wert zu finden. Der entsprechende Punktschätzer der HR zwischen den beiden Armen wird zusammen mit dem 95 %-KI angegeben, der mit der Bootstrapping-Methode ermittelt wird.

Die administrative Zensierung bezieht sich auf die Zensierung, bei der das Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht beobachtet wird. Die Zeitskala kann nicht auf die gleiche Weise angepasst werden wie die der Ereignisse, da eine mögliche Verzerrung dadurch entstehen könnte, dass die Zensierung von der in der Behandlung verbrachten Zeit und damit vom Behandlungsarm abhängig ist (informative Zensierung). Um dieses Problem zu überwinden, werden die kontrafaktischen Ereigniszeiten um das Minimum U_i neuzensiert, das für Individuen (mit und ohne Ereignisse) über ihre möglichen Behandlungen hinweg und über mögliche Behandlungswechsel hinweg, beobachtet werden könnte.

C_i sei der potenzielle Zensierungszeitpunkt für einen Patienten i. Der Patient wird dann zum minimal möglichen Zensurzeitpunkt erneut zensiert:

$D_i^*(\psi_0) = \min(C_i, C_i \exp(\psi_o))$.

Wenn $D_i^* < U_i$, dann wird U_i durch D_i^* ersetzt und der Patient wird zensiert. Für den Behandlungsarm, in dem kein Wechsel stattgefunden hat, wird keine erneute Zensierung vorgenommen (Agios Pharmaceuticals, Inc. 2019).

Das Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Modell ist eine in den EMA-Leitlinien empfohlene Methode zur Berücksichtigung von Effekten eines Behandlungswechsels in der Schätzung des Behandlungseffekts in onkologischen Studien und wurde bereits häufig bei Zulassungsanträgen verwendet (Agios Pharmaceuticals, Inc. 2020). Bis zum Datenschnitt vom 31. Mai 2020 wechselten 43 von 61 Patienten (70,5 %) aus dem Placebo-Arm zur Behandlung mit Ivosidenib über. Das RPSFT-Modell wurde, wie im statistischen Analyseplan der ClarIDHy-Studie (AG120-C-005) (Abschnitt 12.3) präspezifiziert, implementiert, um den Effekt eines Therapiewechsels von Placebo auf die Behandlung mit Ivosidenib zu berücksichtigen (Agios Pharmaceuticals, Inc. 2019). Die Analyse zeigt eine klinisch bedeutsame Verbesserung des OS für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC mit einer HR [95 %-KI] von 0,49 [0,34; 0,70] und einem zweiseitigen p-Wert <0,0001 (siehe Tabelle 4-26). Die Kaplan Meier Kurven des OS zur RPSFT-Auswertung sind in Abbildung 3, Abbildung 5 und Abbildung 7 dargestellt.

Die Annahme eines gemeinsamen Behandlungseffekts wurde anhand der Kaplan-Meier (KM)-Analysen bewertet (siehe Abbildung 5) (EMA 2018). Da das OS der auf Ivosidenib + BSC randomisierten Patienten ähnlich ist wie das OS nach dem Behandlungswechsel der Patienten, die ursprünglich auf Placebo + BSC randomisiert wurden und anschließend auf Ivosidenib umgestellt wurden, scheint die Annahme eines gemeinsamen Behandlungseffekts bestätigt zu

sein. Zudem wurden die Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn zwischen den Patienten, die auf Ivosidenib + BSC randomisiert wurden, und den Patienten, die zunächst auf Placebo + BSC randomisiert wurden und anschließend auf Ivosidenib gewechselt haben, untersucht (siehe Anhang 4-I, Tabelle 14.1.6.4). Es konnte keine offensichtliche Unausgewogenheit festgestellt werden, was die Annahme eines gemeinsamen Behandlungseffekts weiter bestätigt. Die Annahmen des RPSFT-Modells scheinen für die ClarIDHy-Studie (AG120-C-005) zuzutreffen. Auch die Art und Häufigkeit der nachfolgenden Therapien war bei den Patienten, die auf Ivosidenib + BSC randomisiert wurden, ähnlich wie bei den Patienten, die zunächst auf Placebo + BSC randomisiert wurden und anschließend zu Ivosidenib wechselten (siehe Anhang 4-I, Tabelle 14.1.7.1.5).

Zu der Anwendung des RPSFT-Modells wurde eine Rastersuche von -5 bis 5 in Schritten von 0,00001 zur Berechnung des Accelerated Failure Time (AFT)-Faktors Ψ durchgeführt. Dabei wurde der Suchbereich breit genug definiert, um mögliche Extremwerte zu berücksichtigen, und das Raster klein genug, um potenzielle lokale optimale Lösungen zu vermeiden. Die Überlebenszeit der Patienten im Placebo + BSC-Arm, die auf Ivosidenib + BSC wechselten, wurde auf der Grundlage des AFT-Faktors Ψ aus der Rastersuche berechnet, um anschließend die HR zu schätzen. Im RPSFT-Modell wurde, wie auch in der primären OS-Analyse gemäß dem ITT-Prinzip, die Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium als Stratifizierungsfaktor berücksichtigt. Die um den Behandlungswechsel mittels RPSFT bereinigte Quantil-Überlebenszeit des Placebo + BSC-Arms und die dazugehörige HR sind in Tabelle 4-26 dargestellt.

Das mediane OS für den Placebo + BSC-Arm nach Berücksichtigung des Effekts von Therapiewechseln durch die RPSFT-Analyse betrug 5,1 Monate, was den veröffentlichten Überlebensdaten aus Studien mit Patienten ähnelt, die keine aktive Therapie erhielten (z. B. Patienten, die eine aktive Symptomkontrolle, bestmögliche unterstützende Behandlung oder Placebo erhielten (Lamarca et al. 2021)), was die Gültigkeit der RPSFT-Analyse weiter unterstützt. Dieses Ergebnis wird durch externe Evidenz widergespiegelt und erscheint hinsichtlich der Größenordnung des adjustierten Gesamtüberlebens plausibel, da vergleichbare Überlebenszeiten auch in Studien ohne Behandlungswechsel beobachtet wurden (Lamarca et al. 2021).

Die OS-Ergebnisse aus der RPSFT-Analyse in der ClarIDHy-Studie (AG120-C-005) werden als methodisch angemessene Sensitivitätsanalyse zur Adjustierung für Therapiewechsel betrachtet. Sie ermöglichen eine Abschätzung des Behandlungseffekts unter der Annahme, dass kein Behandlungswechsel erfolgt wäre.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das IQWiG erläutert in den Allgemeinen Methoden (Version 8.0, 10.3.9), dass Subgruppenanalysen in der methodischen Literatur kritisch diskutiert werden, da sie mit Limitationen behaftet sind (IQWiG 2025). Dies trifft insbesondere im Fall von Subgruppen zu, die post hoc

gebildet wurden. Erstens ist es methodisch fraglich, Schlüsse aus den Resultaten einzelner Subgruppen zu ziehen. Zweitens kann die post hoc-Bildung von Subgruppen mit äußerst kleinen Patientenzahlen zur Folge haben, dass die wahren Effekte innerhalb der Subgruppe aufgrund der hohen Varianz zwischen den Behandlungsgruppen verdeckt werden. Auch steigt mit der Anzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen die Wahrscheinlichkeit zufälliger Ergebnisse mit statistisch signifikanter Interaktion. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung werden Subgruppenanalysen deshalb ausschließlich dazu dargestellt, um die Konsistenz der Ergebnisse zwischen den einzelnen Subgruppen zu beurteilen.

Um zu untersuchen, ob ein Subgruppenfaktor ein potenzieller Effektmodifikator ist, wird ein Interaktionstest durchgeführt, wann immer möglich auf Basis der individuellen Patientendaten. Im Falle eines p-Wert des Interaktionstests < 0,05 wird ein potenzieller Zusammenhang zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlungsgruppe vermutet. Nur in diesem Fall werden die Effekte in den einzelnen Subgruppen betrachtet und diskutiert. Sollten bei binären Daten auch bereits in der Hauptanalyse weniger als 10 Ereignisse eingetreten sein, werden für den entsprechenden Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Auch wenn eine Subgruppe weniger als 10 Personen umfasst, werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die patientenrelevanten Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit werden im Rahmen des Dossiers Subgruppenanalysen durchgeführt. In der ClarIDHy-Studie waren für die Endpunkte OS und PFS die in Tabelle 4-8 dargestellten Subgruppenfaktoren präspezifiziert. Für die supportiv dargestellten Endpunkte DCR, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21 und EQ-5D VAS werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-8: Subgruppenfaktoren für die ClarIDHy-Studie (AG120-C-005)

Subgruppenfaktoren	**Subgruppen**	**Präspezifiziert für**
Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium (Stratifikationsfaktor)	1, ≥ 2	OS, PFS
Geschlecht	männlich, weiblich	OS, PFS
Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn	lokal fortgeschritten, metastasiert	OS, PFS
Lokalisation der Erkrankung	intrahepatisch, extrahepatisch (einschließlich perihilär) [a], unbekannt	OS, PFS
ECOG-PS zu Studienbeginn	0, ≥ 1	OS, PFS
Geographische Region	Nordamerika, Europa, Asien	OS, PFS
Alter	< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre	–
a: Aufgrund der geringen Besetzungszahlen wurden die Kategorien extrahepatisch und perihilär zusammengefasst. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben		

Aufgrund der beobachteten Interaktion in der Subgruppe ECOG-PS zu Studienbeginn für die Endpunkte Gesamtüberleben und Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit

RPSFT-Modell) werden im vorliegenden Dossier zusätzliche post hoc Analysen für die Subpopulation der Patienten mit ECOG-PS=0 für Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[15].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die

[10] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[11] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Da eine direkt vergleichende Studie vorliegt, wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

[16] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[17] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[18] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
AG120-C-005 (ClarIDHy)	ja	ja [a]	abgeschlossen	Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung, zu einer inakzeptablen Toxizität, zu einer bestätigten Schwangerschaft, zum Rücktritt des Patienten, zu einer Protokollverletzung des Protokolls, zum Tod oder zum Ende der Studie	Ivosidenib Placebo
a: Sponsor der Studie ist seit 01.04.2021 (Datenschnitt vom 31.05.2020) das Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). Zuvor wurde die Studie von Agios Pharmaceuticals gesponsert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben sind auf dem Stand vom 01.12.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von

Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche am 01.12.2025 ergab insgesamt 46 Treffer. Nach Entfernung von 7 Duplikaten verblieben 39 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 35 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen, die verbliebenen 4 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Es wurden 4 Publikationen zu einer Studie als relevant eingeschlossen:

- AG-120-C-005 (ClarIDHy) (Abou-Alfa et al. 2020; Anonymus 2020, 2024; Zhu et al. 2021)

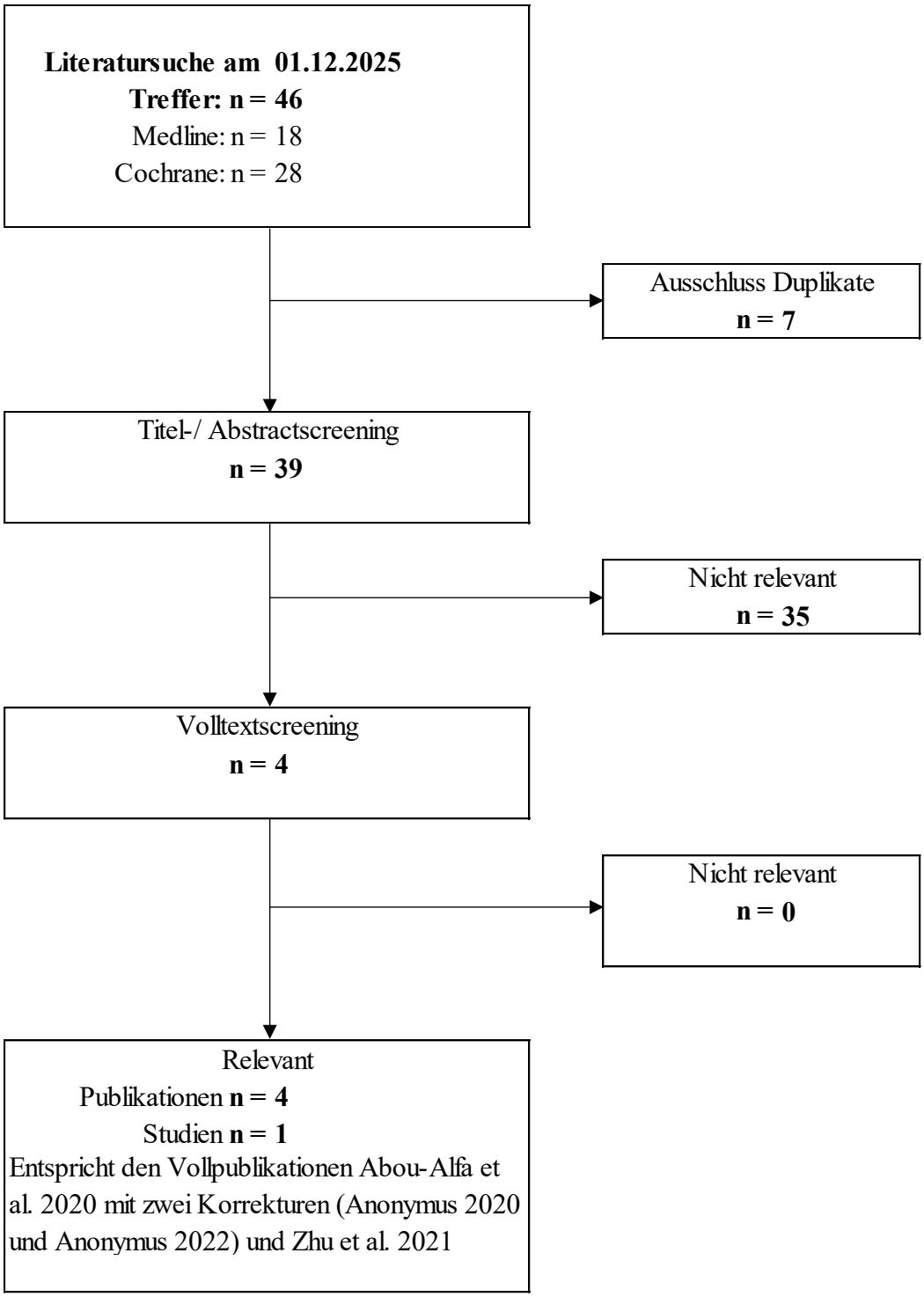

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht

über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate [a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
AG120-C-005 (ClarIDHy)	Clinicaltrials.gov [NCT02989857] (ClinicalTrials.Gov 2024) EU-CTR [2015-005117-72] (EU Clinical Trials Register 0000)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) EU-CTR: EU Clinical Trials Register				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben sind auf dem Stand vom 01.12.2025.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in

Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen** [a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
AG120-C-005 (ClarIDHy)	Dossier, Modul 4 mit Anhängen (Vorgangsnummer 2023-07-15-D-955) (Servier Deutschland GmbH 2023e, 2023b, 2023c, 2023d) G-BA Nutzenbewertung (D-955) (G-BA 2023b) Beschlusstext (G-BA 2024a) Tragende Gründe zum Beschluss (G-BA 2024b)	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben sind auf dem Stand vom 02.12.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen [a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie [b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge [c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen [d] (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
AG120-C-005 (ClarIDHy)	ja	ja [e]	nein	ja (Agios Pharmaceuticals, Inc. 2020, 2021; I.R.I.S. 2022)	ja (ClinicalTrials.Gov 2024; EU Clinical Trials Register 0000)	ja (Abou-Alfa et al. 2020; Anonymus 2020, 2024; G-BA 2023b, 2024a, 2024b; Servier Deutschland GmbH 2023c, 2023d, 2023e, 2023b; Zhu et al. 2021)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

e: Sponsor der Studie ist seit 01.04.2021 (Data Cut-off 31.05.2020) das Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). Zuvor wurde die Studie von Agios Pharmaceuticals gesponsert.

EU-CTR: EU Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ClarIDHy	RCT, doppelblind, parallel, Phase III	Erwachsene mit fortgeschrittenem (nicht-resektablem oder metastasiertem) Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation mit nachgewiesener Progression unter vorangegangener Therapie (mindestens eine, maximal zwei Therapielinien für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom), wobei mindestens ein vorangegangenes Regime Gemcitabin oder 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten haben muss	Datenschnitt vom 31.01.2019: Ivosidenib (n=124) Placebo (n=61) Datenschnitte vom 31.05.2020 und 21.06.2021: Ivosidenib (n=126) Placebo (n=61)	Behandlung: Eine Behandlung erfolgte in 28-Tage Zyklen mit täglicher Gabe der Studienmedikation, kontinuierlich ohne Pausen zwischen den Zyklen. Die Behandlung erfolgte bis zu einem Fortschreiten der Erkrankung, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, Schwangerschaft, Rückrahme der Einwilligungserklärung, der Patienten Lost to Follow-up war, Tod oder die Studie vom Sponsor entblindet oder beendet wurde. Unabhängig vom Behandlungsarm erhielten alle Patienten während der gesamten Studiendauer Best Supportive Care ent-	Internationale multizentrische Studie in 49 Studienzentren (Frankreich, Italien, Spanien, Südkorea, Vereinigte Staaten von Amerika und Vereinigtes Königreich) 2/2017 – 5/2021	**Primärer Endpunkt:** Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch ein unabhängiges radiologisches Zentrum (IRC) **Sekundäre Endpunkte:** Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), UE, die zum Therapieabbruch oder Tod führen, Gesamtüberleben (OS), Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Prüfarztbewertetes PFS, Symptomatik und Lebensqualität gemessen mit den Instrumenten European Organisation for Research and Treatment of

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				sprechend dem Standard des Prüfzentrums. <u>Nachbeobachtung:</u> PFS wurde alle 6 Wochen bis Woche 48 und danach alle 8 Wochen bis zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung, dem Tod, dem Beginn einer neuen Krebstherapie oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung nachbeobachtet. OS wurde alle 12 Wochen nach Behandlungsende nachbeobachtet, außer der Patient befand sich zu diesem Zeitpunkt in der PFS-Nachbeobachtung. OS wurde nachbeobachtet, bis alle Patienten verstarben, ihre Einwilligungserklärung zurückzogen, Lost to		Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module (EORTC QLQ-BIL21), Patient Global Impression of Change (PGI-C), Patient Global Impression of Severity (PGI-S) und European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen (EQ-5D-5L)

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Follow-up waren oder bis 150 OS-Ereignisse auftraten. <u>Erster Datenschnitt:</u> 31.01.2019 (Primäre Analyse des Endpunkts PFS) <u>Zweiter Datenschnitt:</u> 31.05.2020 (Analyse des OS nach Erreichen von 150 OS-Ereignissen) <u>Datenbankschluss:</u> 21.06.2021 (Datenbankschluss zum administrativen Studienabschluss)		

5-FU: 5-Fluorouracil; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; 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; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 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; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ivosidenib + BSC**	**Placebo + BSC**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
AG120-C-005 (ClarIDHy)	Einmal täglich 500 mg (2 × 250 mg Tabletten) Ivosidenib oral, durchgehend an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus	Einmal täglich (2 Tabletten) Placebo oral, durchgehend an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus	**Begleitbehandlung:** Während der gesamten Studie und unabhängig vom Behandlungsarm erhalten die Patienten eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care, BSC). Angesichts des Mangels an standardisierten Behandlungsmöglichkeiten in dieser kritisch kranken Bevölkerungsgruppe waren Abweichungen in den lokalen Betreuungsstandards möglich. Mögliche Begleitmedikation im Rahmen von BSC (sofern kein Potenzial für Arzneimittelinteraktionen [ausgenommen Krebstherapie]): Analgetika, Antiemetika, Antiinfektiva, Antipyretika, Blutprodukte. **Vorbehandlung:** Die Patienten müssen eine nachgewiesene Progression bei einer vorangegangenen Therapie aufweisen (mindestens eine, maximal zwei Therapielinien für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom). Mindestens eine der vorherigen Therapien muss Gemcitabin oder 5-FU enthalten haben. Eine systemische adjuvante Chemotherapie wurde mit Genehmigung des Sponsors als Behandlungslinie angesehen, wenn während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie ein Fortschreiten der Krankheit dokumentiert wurde.
BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); 5-FU: 5-Fluoruoracil; mg: Milligramm			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Gesamtpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	**Datenschnitt 31.01.2019**		**Datenschnitt 31.05.2020, Datenbankschluss 21.06.2021**	
	Ivosidenib N = 124	**Placebo N = 61**	**Ivosidenib N = 126**	**Placebo N = 61**
Alter: Mittelwert (MW) (SD) Median Altersgruppen, n (%)	60,3 (10,95) 61,0	62,9 (10,38) 63,0	60,3 (10,97) 61,0	62,9 (10,38) 63,0

Gruppe	**Datenschnitt 31.01.2019**		**Datenschnitt 31.05.2020, Datenbankschluss 21.06.2021**	
	Ivosidenib N = 124	**Placebo N = 61**	**Ivosidenib N = 126**	**Placebo N = 61**
< 65	78 (62,9)	36 (59,0)	79 (62,7)	36 (59,0)
≥ 65	46 (37,1)	25 (41,0)	47 (37,3)	25 (41,0)
Geographische Region, n (%)				
Asien	7 (5,6)	5 (8,2)	7 (5,6)	5 (8,2)
Europa	33 (26,6)	16 (26,2)	34 (27,0)	16 (26,2)
Nordamerika	84 (67,7)	40 (65,6)	85 (67,5)	40 (65,6)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)				
Amerikanische Indianer oder Alaska-Ureinwohner	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0
Asiaten	15 (12,1)	8 (13,1)	15 (11,9)	8 (13,1)
Schwarze oder Afroamerikaner	1 (0,8)	1 (1,6)	1 (0,8)	1 (1,6)
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0
Weiße	70 (56,5)	35 (57,4)	71 (56,3)	35 (57,4)
Andere	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0
Nicht berichtet	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0
Fehlend	34 (27,4)	17 (27,9)	35 (27,8)	17 (27,9)
Geschlecht, n (%)				
Weiblich	80 (64,5)	37 (60,7)	82 (65,1)	37 (60,7)
Männlich	44 (35,5)	24 (39,3)	44 (34,9)	24 (39,3)
ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)				
0	49 (39,5)	19 (31,1)	50 (39,7)	19 (31,1)
1	74 (59,7)	41 (67,2)	75 (59,5)	41 (67,2)
2	0	1 (1,6)[a]	0	1 (1,6)
3	1 (0,8)[a]	0	1 (0,8)[a]	0
Anzahl an Vortherapie, n (%)				
1	66 (53,2)	33 (54,1)	66 (52,4)	33 (54,1)
2	58 (46,8)	28 (45,9)	60 (47,6)	28 (45,9)
Subtype IDH1-Mutation [b], n (%)				
R132C	84 (67,7)	45 (73,8)	86 (68,3)	45 (73,8)
R132G	17 (13,7)	6 (9,8)	17 (13,5)	6 (9,8)
R132H	0	2 (3,3)	0	2 (3,3)
R132L	21 (16,9)	7 (11,5)	21 (16,7)	7 (11,5)
R132S	2 (1,6)	1 (1,6)	2 (1,6)	1 (1,6)
Cholangiokarzinomtyp bei Diagnose, n (%)				
Intrahepatisch	111 (89,5)	58 (95,1)	113 (89,7)	58 (95,1)
Extrahepatisch	1 (0,8)	1 (1,6)	1 (0,8)	1 (1,6)
Perihilär	4 (3,2)	0	4 (3,2)	0
Unbekannt	8 (6,5)	2 (3,3)	8 (6,3)	2 (3,3)

Gruppe	**Datenschnitt 31.01.2019**		**Datenschnitt 31.05.2020, Datenbankschluss 21.06.2021**	
	Ivosidenib N = 124	**Placebo N = 61**	**Ivosidenib N = 126**	**Placebo N = 61**
Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn, n (%)				
Lokal fortgeschritten	9 (7,3)	5 (8,2)	9 (7,1)	5 (8,2)
Metastatisch	115 (92,7)	56 (91,8)	117 (92,9)	56 (91,8)
Größe (cm)				
n	118	58	120	58
MW (SD)	165,3 (9,72)	167,9 (9,21)	165,3 (9,68)	167,9 (9,21)
Median	164,0	168,2	164,0	168,2
Min; Max	145,0; 193,0	148,0; 188,0	145,0; 193,0	148,0; 188,0
Gewicht (kg)				
n	119	61	121	61
MW (SD)	73,9 (19,37)	74,6 (18,03)	74,1 (19,43)	74,6 (18,03)
Median	71,9	73,0	71,9	73,0
Min; Max	39,0; 135,5	44,0; 113,0	39,0; 135,5	44,0; 113,0
BMI (kg/m^2)				
n	118	58	120	58
MW (SD)	26,9 (6,44)	26,3 (5,38)	27,0 (6,56)	26,3 (5,38)
Median	25,5	26,0	25,5	26,0
Min; Max	15,2; 51,0	15,2; 41,5	15,2; 51,0	15,2; 41,5
Leberzirrhose zu Studienbeginn, n (%)				
Ja	6 (4,8)	3 (4,9)	6 (4,8)	3 (4,9)
Hepatitis B	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0
Hepatitis C	0	1 (1,6)	0	1 (1,6)
Alkohol	1 (0,8)	0	1 (0,8)	0
Andere	4 (3,2)	2 (3,3)	4 (3,2)	2 (3,3)
Nein	118 (95,2)	58 (95,1)	120 (95,2)	58 (95,1)
Vorhandensein eines Gallengangsstents zu Studienbeginn, n (%)				
Ja	14 (11,3)	7 (11,5)	13 (10,3)	7 (11,5)
Nein	110 (88,7)	54 (88,5)	113 (89,7)	54 (88,5)
Aszites zu Studienbeginn, n (%)				
Ja	34 (27,4)	13 (21,3)	34 (27,0)	13 (21,3)
Nein	90 (72,6)	48 (78,7)	92 (73,0)	48 (78,7)
Aszites im Zusammenhang mit dem Cholangiokarzinom innerhalb der letzten 3 Monate, n (%)				
Ja	37 (29,8)	13 (21,3)	37 (29,4)	13 (21,3)
Nein	87 (70,2)	48 (78,7)	89 (70,6)	48 (78,7)
Parazentese innerhalb der letzten 3 Monate, n (%)	11 (8,9)	5 (8,2)	11 (8,7)	5 (8,2)

Gruppe	Datenschnitt 31.01.2019		Datenschnitt 31.05.2020, Datenbankschluss 21.06.2021	
	Ivosidenib N = 124	Placebo N = 61	Ivosidenib N = 126	Placebo N = 61
Pleuraerguss im Zusammenhang mit dem Cholangiokarzinom innerhalb der letzten 3 Monate, n (%)				
Ja	13 (10,5)	7 (11,5)	13 (10,3)	7 (11,5)
Nein	111 (89,5)	54 (88,5)	113 (89,7)	54 (88,5)
Thorakozentese innerhalb der letzten 3 Monate, n (%)	2 (1,6)	1 (1,6)	2 (1,6)	1 (1,6)

Die Prozentangaben werden jeweils pro Kategorie berechnet. Aufgrund von Rundungsunsicherheiten weichen die Gesamtsummen ggf. geringfügig von 100 % ab.

a: Beim Screening hatten diese 2 Patienten einen ECOG-PS von 1.

b: Vom zentralen IDH1-Test.

BMI: Body Mass Index; cm: Zentimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; kg: Kilogramm; m: Meter; MW: Mittelwert; n: Anzahl; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Subpopulation ECOG-PS=0 (identisch für alle Datenschnitte) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	Alle Datenschnitt (31.01.2019, 31.05.2020, 21.06.2021)	
	Ivosidenib N = 49	Placebo N = 19
Alter: Mittelwert (MW) (SD)	59,1 (10,98)	62,4 (9,43)
Median	61,0	61,0
Min; Max	33; 76	47; 79
Altersgruppen, n (%)		
< 65	33 (67,3)	11 (57,9)
≥ 65	16 (32,7)	8 (42,1)
Geographische Region, n (%)		
Asien	4 (8,2)	2 (10,5)
Europa	8 (16,3)	4 (21,1)
Nordamerika	37 (75,5)	13 (68,4)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
Amerikanische Indianer oder Alaska-Ureinwohner	0	0
Asiaten	8 (16,3)	4 (21,1)
Schwarze oder Afroamerikaner	0	0
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	1 (2,0)	0
Weiße	29 (59,2)	10 (52,6)
Andere	1 (2,0)	0
Nicht berichtet	1 (2,0)	0
Fehlend	9 (18,4)	5 (26,3)

Gruppe	**Alle Datenschnitt (31.01.2019, 31.05.2020, 21.06.2021)**	
	Ivosidenib N = 49	**Placebo N = 19**
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	34 (69,4)	11 (57,9)
Männlich	15 (30,6)	8 (42,1)
Anzahl an Vortherapie, n (%)		
1	28 (57,1)	13 (68,4)
2	21 (42,9)	6 (31,6)
Subtype IDH1-Mutation [a], n (%)		
R132C	37 (75,5)	14 (73,7)
R132G	5 (10,2)	1 (5,3)
R132H	0	1 (5,3)
R132L	7 (14,3)	3 (15,8)
R132S	0	0
Cholangiokarzinomtyp bei Diagnose, n (%)		
Intrahepatisch	42 (85,7)	17 (89,5)
Extrahepatisch	1 (2,0)	1 (5,3)
Perihilär	3 (6,1)	0
Unbekannt	3 (6,1)	1 (5,3)
Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn, n (%)		
Lokal fortgeschritten	6 (12,2)	3 (15,8)
Metastatisch	43 (87,8)	16 (84,2)
Größe (cm)		
MW (SD)	165,9 (10,23)	169,0 (9,77)
Median	165,1	170,0
Min; Max	145,0; 193,0	148,0; 182,9
Gewicht (kg)		
MW (SD)	73,8 (18,96)	75,4 (18,62)
Median	73,5	75,0
Min; Max	39,0; 119,9	46,0; 106,0
BMI (kg/m^2)		
MW (SD)	26,7 (6,15)	26,1 (4,91)
Median	25,3	27,1
Min; Max	15,2; 46,2	18,2; 35,6
Leberzirrhose zu Studienbeginn, n (%)		
Ja	1 (2,0)	1 (5,3)
Hepatitis B	1 (2,0)	0
Hepatitis C	0	0
Alkohol	0	0
Andere	0	1 (5,3)
Nein	48 (98,0)	18 (94,7)

Gruppe	**Alle Datenschnitt (31.01.2019, 31.05.2020, 21.06.2021)**	
	Ivosidenib N = 49	**Placebo N = 19**
Vorhandensein eines Gallengangsstents zu Studienbeginn, n (%)		
Ja	3 (6,1)	5 (26,3)
Nein	46 (93,9)	14 (73,7)
Aszites zu Studienbeginn, n (%)		
Ja	10 (20,4)	1 (5,3)
Nein	39 (79,6)	18 (94,7)
Aszites im Zusammenhang mit dem Cholangiokarzinom innerhalb der letzten 3 Monate, n (%)		
Ja	10 (20,4)	1 (5,3)
Nein	39 (79,6)	18 (94,7)
Parazentese innerhalb der letzten 3 Monate, n (%)	2 (4,1)	0
Pleuraerguss im Zusammenhang mit dem Cholangiokarzinom innerhalb der letzten 3 Monate, n (%)		
Ja	4 (8,2)	2 (10,5)
Nein	45 (91,8)	17 (89,5)
Thorakozentese innerhalb der letzten 3 Monate, n (%)	1 (2,0)	0
Die Patienten-Charakteristika der Subpopulation ECOG-PS=0 sind zu allen Datenschnitten identisch. Die Prozentangaben werden jeweils pro Kategorie berechnet. Aufgrund von Rundungsunsicherheiten weichen die Gesamtsummen ggf. geringfügig von 100 % ab. a: Vom zentralen IDH1-Test. BMI: Body Mass Index; cm: Zentimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; kg: Kilogramm; m: Meter; MW: Mittelwert; n: Anzahl; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-18: Behandlungsdauer der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AG120-C-005 (ClarIDHy)	**Ivosidenib**	**Placebo**
Behandlungsdauer		
Datenschnitt 31.01.2019	Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (siehe Tabelle 4-14)	Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (siehe Tabelle 4-14)
Datenschnitt 31.05.2020	Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (siehe Tabelle 4-14)	Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (siehe Tabelle 4-14)
Datenbankschluss 21.06.2021	Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (siehe Tabelle 4-14)	Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (siehe Tabelle 4-14)
RCT: Randomized Controlled Trial		

Tabelle 4-19: Geplante und tatsächliche Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AG120-C-005 (ClarIDHy)	**Geplante Beobachtungsdauer**			**Tatsächliche Beobachtungsdauer Median (Min; Max)**		
	Datenschnitt 31.01.2019	**Datenschnitt 31.05.2020**	**Datenbankschluss 21.06.2021**	**Datenschnitt 31.01.2019**	**Datenschnitt 31.05.2020**	**Datenbankschluss 21.06.2021**
Gesamtpopulation						
OS Ivosidenib Placebo	Bis zum Tod, bis zur Rücknahme der Einwilligungserklärung, bis zum Loss to Follow-up, bis zum Auftreten von 150 OS-Ereignissen oder bis zum Studienende, es sei denn, die Einwilligung wurde zurückgezogen.			Keine Angabe	9,66 (0,5; 35,5) [a] 7,46 (0,4; 33,1) [a]	9,66 (0,5; 46,0) [a] 7,46 (0,4; 36,4) [a]
PFS Ivosidenib Placebo	Bis zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung, Tod, dem Beginn einer neuen Krebstherapie oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung.	-	-	2,64 (0,0; 21,1) [a] 3,12 (0,0; 16,3) [a]	-	-
Krankheitskontrollrate Ivosidenib Placebo	Bis zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung, Tod, dem Beginn einer neuen Krebstherapie oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung.	-	-	1,41 (0,0; 19,0) [a] 1,74 (0,0; 16,3) [a]	-	-
Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30	-	-	Bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie.	-	-	Keine Angabe

Studie AG120-C-005 (ClarIDHy)	**Geplante Beobachtungsdauer**			**Tatsächliche Beobachtungsdauer Median (Min; Max)**		
	Datenschnitt 31.01.2019	**Datenschnitt 31.05.2020**	**Datenbankschluss 21.06.2021**	**Datenschnitt 31.01.2019**	**Datenschnitt 31.05.2020**	**Datenbankschluss 21.06.2021**
Ivosidenib Placebo						
Gesundheitszustand EQ-5D VAS Ivosidenib Placebo	-	-	Bis zum Ende der Behandlung.	-	-	Keine Angabe
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC-QLQ-C30 und krankheitsspezifische Lebensqualität: EORTC QLQ-BIL21 Ivosidenib Placebo	-	-	Bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie.	-	-	Keine Angabe
UE Ivosidenib Placebo	Bis 28 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung oder bis zum Abbruch/der Beendigung der Studie oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie. Alle SUE, die als mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet wurden und die >28 Tage nach der Behandlung auftraten, wurden ebenfalls berichtet.			2,79 (0,0; 22,0) [b] 3,48 (0,0; 17,9) [b]	3,42 (0,1; 34,1) [b] 4,17 (0,4; 32,7) [b]	3,42 (0,1; 45,3) [b] 4,17 (0,4; 36,4) [b]
Subpopulation ECOG-PS=0						
OS Ivosidenib Placebo		Dauer der Nachbeobachtung in Monaten = (min[letztes bekanntes Lebensdatum, Datenschnitt] – Randomisierungsdatum + 1)/30,4375 für Patienten, die vor dem Datenschnitt noch am Leben waren. Dauer der Nachbeobachtung in Monaten = (Sterbedatum – Randomisierungsdatum + 1)/30,4375 für verstorbene Patienten.		-	17,95 (0,5; 35,5) [a] 11,07 (4,2; 33,1) [a]	18,53 (0,5; 46,0) [a] 11,07 (4,2; 36,4) [a]

Studie AG120-C-005 (ClarIDHy)	**Geplante Beobachtungsdauer**			**Tatsächliche Beobachtungsdauer Median (Min; Max)**		
	Datenschnitt 31.01.2019	**Datenschnitt 31.05.2020**	**Datenbankschluss 21.06.2021**	**Datenschnitt 31.01.2019**	**Datenschnitt 31.05.2020**	**Datenbankschluss 21.06.2021**
Wirksamkeit Ivosidenib Placebo	Dauer der Nachbeobachtung in Monaten = (letztes Datum einer adäquaten Krankheitsbewertung vor Datenschnitt – Randomisierungsdatum + 1)/30,4375 für Patienten, die vor dem Datenschnitt weder eine Progression zeigten noch verstarben.			3,02 (0,0, 18,4) [a] 3,98 (0,0, 16,3) [a]	-	-
UE Ivosidenib Placebo	Bis 28 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung oder bis zum Abbruch/der Beendigung der Studie oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie. Alle SUE, die als mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet wurden und die >28 Tage nach der Behandlung auftraten, wurden ebenfalls berichtet.			4,67 (0,5; 18,4) [b] 5,29 (1,0; 16,4) [b]	6,70 (1,0; 34,1) [b] 6,93 (3,3; 32,7) [b]	6,70 (1,0; 34,1) [b] 6,93 (3,3; 32,7) [b]

a: ITT-Population

b: Sicherheits-Population

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 VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-20: Verabreichte Folgetherapien für die Gesamtpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	**Datenschnitt 31.01.2019**		**Datenschnitt 31.05.2020**		**Datenschnitt 21.06.2021**	
	Ivosidenib + BSC N = 124	**Placebo + BSC N = 61**	**Ivosidenib + BSC N = 126**	**Placebo + BSC N = 61**	**Ivosidenib + BSC N = 126**	**Placebo + BSC N = 61**
Mindestens eine Folgetherapie						
Patienten mit mindestens einer nachfolgenden Therapie	18 (14,5)	0	49 (38,9)	1 (1,6)	49 (38,9)	1 (1,6)
Therapielinie						
Eine Therapielinie	17 (13,7)	0	48 (38,1)	1 (1,6)	48 (38,1)	1 (1,6)
Zwei Therapielinien	8 (6,5)	0	23 (18,3)	0	23 (18,3)	0
Mindestens drei Therapielinien	4 (3,2)	0	9 (7,1)	0	9 (7,1)	0
Alle nachfolgenden Therapien (Mehrfachauswahl möglich)						
Chemotherapie	15 (12,1)	0	39 (31,0)	0	39 (31,0)	0
Andere zielgerichtete Therapien	4 (3,2)	0	11 (8,7)	0	11 (8,7)	0
Immunotherapie	4 (3,2)	0	10 (7,9)	0	10 (7,9)	0
Andere Prüfpräparate	2 (1,6)	0	11 (8,7)	1 (1,6)	11 (8,7)	1 (1,6)
Erste Folgetherapie						
Erste nachfolgende Therapie						
Chemotherapie	15 (12,1)	0	31 (24,6)	0	31 (24,6)	0
Andere zielgerichtete Therapien	-	-	5 (4,0)	0	5 (4,0)	0
Immunotherapie	3 (2,4)	0	6 (4,8)	0	6 (4,8)	0
Andere Prüfpräparate	1 (0,8)	-	7 (5,6)	1 (1,6)	7 (5,6)	1 (1,6)

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); N: Anzahl

Tabelle 4-21: Verabreichte Folgetherapien für die Subpopulation ECOG-PS=0 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	**Datenschnitt 31.01.2019**		**Datenschnitt 31.05.2020**		**Datenschnitt 21.06.2021**	
	Ivosidenib + BSC N = 49	**Placebo + BSC N = 19**	**Ivosidenib + BSC N = 49**	**Placebo + BSC N = 19**	**Ivosidenib + BSC N = 49**	**Placebo + BSC N = 19**
Mindestens eine Folgetherapie						
Patienten mit mindestens einer nachfolgenden Therapie	13 (26,5)	0	28 (56,0)	0	28 (56,0)	0
Therapielinie						
Eine Therapielinie	12 (24,5)	0	27 (54,0)	0	27 (54,0)	0
Zwei Therapielinien	8 (16,3)	0	16 (32,0)	0	16 (32,0)	0
Mindestens drei Therapielinien	4 (8,2)	0	7 (14,0)	0	7 (14,0)	0
Alle nachfolgenden Therapien (Mehrfachauswahl möglich)						
Chemotherapie	12 (24,5)	0	23 (46,0)	0	23 (46,0)	0
Andere zielgerichtete Therapien	4 (8,2)	0	7 (14,0)	0	7 (14,0)	0
Immunotherapie	3 (6,1)	0	6 (12,0)	0	6 (12,0)	0
Andere Prüfpräparate	1 (2,0)	0	7 (14,0)	0	7 (14,0)	0
Erste Folgetherapie						
Erste nachfolgende Therapie						
Chemotherapie	11 (22,4)	0	18 (36,0)	0	18 (36,0)	0
Andere zielgerichtete Therapien	-	-	3 (6,0)	0	3 (6,0)	0
Immunotherapie	2 (4,1)	0	4 (8,0)	0	4 (8,0)	0
Andere Prüfpräparate	-	-	3 (6,0)	0	3 (6,0)	0

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie ClarIDHy

Die Studie ClarIDHy ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivosidenib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit einem nicht-resektablen oder metastasierten Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, das nach ein bis maximal zwei Vortherapien fortgeschritten ist. Die Behandlung erfolgte im 28-Tage Zyklus (Agios Pharmaceuticals, Inc. 2020).

Es wurden 185 Patienten bis zum Datenschnitt vom 31.01.2019 in die ClarIDHy-Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1 auf die beiden Studienarme Ivosidenib (N=124, medianes Alter 61 Jahre) und Placebo (N=61, medianes Alter 63 Jahre) randomisiert. Zum Datenschnitt vom 21.06.2021 wurden zwei weitere Patienten in den Ivosidenib-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte anhand eines Interaktiven Web-Response-System (IWRS). Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung, sowohl bei den Patienten als auch bei den behandelnden Ärzten, gewährleistet. Die Randomisierung wurde nach der Anzahl der vorangegangenen Therapien (1 vs. 2) stratifiziert. Die Verteilung der Stratifizierungsfaktoren ist in beiden Behandlungsarmen in etwa ausgeglichen.

Der Datenschnitt vom 31.01.2019 ist die primäre Analyse des primären Endpunkts PFS. Dieser Datenschnitt stellt die finale Analyse für das Ansprechen dar. Der Datenschnitt vom 31.05.2020 beinhaltet aktualisierte Analysen des OS, der patientenberichteten Endpunkte und der

Verträglichkeit. Zum Datenbankschluss vom 21.06.2021 liegen erneut aktualisierte Analysen der patientenberichteten Endpunkte und der Verträglichkeit nach Abschluss der Studie vor.

Die tatsächlichen Beobachtungsdauern sind in Tabelle 4-19 dargestellt.

Die Patienten erhielten die ihnen zugewiesene Studienmedikation (einmal täglich 500 mg [2 × 250 mg Tabletten] Ivosidenib oral oder einmal täglich [2 Tabletten] Placebo oral) und, während der gesamten Studie unabhängig vom Behandlungsarm, BSC. Die Behandlung erfolgte im 28-Tage durchgehenden Zyklus. Da keine maximale Therapiedauer angegeben war, wurde die Behandlung so lange durchgeführt, bis es zu einem Fortschreiten der Erkrankung, zu einer inakzeptablen Toxizität, zu einer bestätigten Schwangerschaft, zum Rücktritt des Patienten, zu einer Verletzung des Protokolls, zum Tod oder zum Ende der Studie kam.

Der primäre Endpunkt der Studie war PFS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Progress, beurteilt gemäß RECIST Version 1.1 durch das unabhängige radiologische Zentrum (IRC). Das OS war als sekundärer Endpunkt in der Studie definiert.

Demographische und Baseline-Charakteristika

Die beiden Behandlungsarme der Phase-3-Studie ClarIDHy waren hinsichtlich ihrer demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika vergleichbar (siehe Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17). Zum zweiten Datenschnitt lag das mediane Alter in der Gesamtpopulation im Interventions-Arm bei 61 Jahren und im Placebo-Arm bei 63 Jahren. Im Interventions-Arm waren 65,1 % und im Placebo-Arm 60,7 % der Patienten weiblich. Die Mehrheit der Probanden in beiden Behandlungsarmen war weißer Abstammung (Interventions-Arm: 56,3 %, Placebo-Arm: 57,4 %). Die Verteilung der Stratifizierungsmerkmale war ausgeglichen. Die Mehrheit der Patienten hatte bei der Erstdiagnose ein intrahepatisches CCA. Dabei war der Anteil des CCA-Typs im Interventions-Arm ähnlich dem im Placebo-Arm (Interventions-Arm vs. Placebo-Arm: intrahepatisch: 89,7 % vs. 95,1 %; extrahepatisch: 0,8 % vs. 1,6 %; perihilär: 3,2 % vs. 0 %). Beim Screening hatten die meisten Probanden eine metastasierte Erkrankung (92,9 % im Interventions-Arm und 91,8 % im Placebo-Arm). Ebenso weist die Anzahl an Vortherapien eine sehr ähnliche Verteilung auf (Interventions-Arm vs. Placebo-Arm: 1 Vortherapielinie: 52,4 % vs. 54,1 %; 2 Vortherapielinien: 47,6 % vs. 45,9 %). Alle Patienten hatten eine IDH1-R132-Mutation. Alle Patienten hatten beim Screening einen ECOG-PS von 0 oder 1. Dabei waren die Anteile in den Behandlungsarmen nicht gleichmäßig verteilt.

In der Subpopulation ECOG-PS=0 lag zum ersten Datenschnitt das mediane Alter in der im Interventions-Arm und im Placebo-Arm jeweils bei 61 Jahren. Im Interventions-Arm waren 69,4 % und im Placebo-Arm 57,9 % der Patienten weiblich. Die Mehrheit der Probanden in beiden Behandlungsarmen war weißer Abstammung (Interventions-Arm: 59,2 %, Placebo-Arm: 52,6 %). Die Mehrheit der Patienten hatte bei der Erstdiagnose ein intrahepatisches CCA. Dabei war der Anteil des CCA-Typs im Interventions-Arm ähnlich dem im Placebo-Arm (Interventions-Arm vs. Placebo-Arm: intrahepatisch: 85,7 % vs. 89,5 %; extrahepatisch: 2,0 % vs. 5,3 %; perihilär: 6,1 % vs. 0 %). Beim Screening hatten die meisten Probanden eine metastasierte Erkrankung (87,8 % im Interventions-Arm und 84,2 % im Placebo-Arm). Ebenso weist die Anzahl an Vortherapien eine sehr ähnliche Verteilung auf (Interventions-Arm vs.

Placebo-Arm: 1 Vortherapielinie: 57,1 % vs. 68,4 %; 2 Vortherapielinien: 42,9 % vs. 31,6 %). Alle Patienten hatten eine IDH1-R132-Mutation.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ClarIDHy wurde unter anderem in westlichen Industrieländern (Vereinigte Staaten von Amerika, Spanien, Italien, Frankreich, Großbritannien) durchgeführt. Der Großteil der Patienten war weißer Abstammung (Ivosidenib: 56,5 % vs. Placebo 57,4 %), sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse der Studie ClarIDHy auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ClarIDHy	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-22 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie ClarIDHy ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 : 1 stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen systemischen Behandlungen der fortgeschrittenen Erkrankung (1 vs. 2). Die Verblindung erfolgte adäquat über ein passendes Placebo und die verblindete Zuteilung mittels IWRS. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ClarIDHy als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morta-lität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität				UE
	OS	Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21	PFS	Tumoran-sprechen*	Krankheits-sympto-matik**	Gesundheits-zustand***	
ClarIDHy	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

*gemessen mit der Krankheitskontrollrate (DCR) (DCR = Objektive Ansprechrate + stabile Erkrankungsrate)

** gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

*** gemessen mit dem EQ-5D VAS

DCR: Krankheitskontrollrate; 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; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben

dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen

die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ClarIDHy	Das Gesamtüberleben (OS) ist als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Analyse kein Todesfall dokumentiert war, wurden an dem Tag zensiert, an dem bekannt war, dass 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. Dieses Datum kann z. B. das Datum des letzten Besuchs oder des letzten Kontakts sein, einschließlich der telefonischen Nachuntersuchung, bei der der Patient als lebend bekannt war. Patienten, bei denen eine neue Krebstherapie oder eine andere neue Therapie begonnen wurde, wurden zum Zeitpunkt des Beginns der neuen Krebstherapie zensiert. Methodik: Patienten der Studie, die auf Placebo randomisiert wurden, konnten bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung die Behandlung wechseln und Ivosidenib erhalten, sofern sie weiterhin alle Einschlusskriterien erfüllten. Um die potenzielle Verzerrung durch den Behandlungswechsel zu berücksichtigen, wird für das Gesamtüberleben zusätzlich eine adjustierte Analyse mittels Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell durchgeführt. Die Adjustierungsmethode war in der Studie präspezifiziert. RPSFT geht davon aus, dass Ivosidenib nach dem Wechsel durch Multiplikation der Überlebenszeit mit einem bestimmten Faktor (Beschleunigungsfaktor) im Vergleich zu Placebo wirkt, und nimmt an, dass der Behandlungseffekt für alle Patienten gleich ist, unabhängig davon, wann die Behandlung erfolgt (gemeinsamer Behandlungseffekt) (Agios Pharmaceuticals, Inc. 2019). Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen systemischen Behandlungen der fortgeschrittenen Erkrankung (1 vs. 2). Zur Bestimmung der medianen Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer mit dem zugehörigen 95 %-KI herangezogen. Die Analyse des Gesamtüberlebens basiert auf der ITT-Population und umfasste alle Daten, einschließlich der Daten nach dem Crossover. Zusätzlich wird die für Behandlungswechsel adjustierte Analyse des Gesamtüberlebens mittels RPSFT-Modells dargestellt. Die für die vorliegende Nutzenbewertung maßgeblichen Datenschnitte sind der 31.05.2020 und der 21.06.2021. Supportiv wird der Datenschnitt vom 31.01.2019 dargestellt.
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ClarIDHy	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-25 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt in der Phase-3-Studie ClarIDHy. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Patienten des Placebo-Arms wurde bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung ein Behandlungswechsel zu Ivosidenib ermöglicht. Um die potenzielle Verzerrung durch den Behandlungswechsel zu berücksichtigen, wurde für das Gesamtüberleben zusätzlich zur Analyse nach dem ITT-Prinzip eine vorab definierte adjustierte Analyse mittels Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC bzw. RPSFT adjustiertes Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC bzw. RPSFT adjustiertes 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]**
Gesamtpopulation					
Datenschnitt vom 31.01.2019					
Gesamtüberleben					
49/124 (39,5 %)	10,8 [7,7; 17,6]	29/61 (47,5 %)	9,7 [4,8; 12,1]	0,69 [0,44; 1,10]	0,1199
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell)					
49/124 (39,5 %)	10,8 [7,7; 17,6]	27/61 (44,3 %)	6,0 [3,6; 6,3]	**0,46 [0,28; 0,75]**	–
Datenschnitt vom 31.05.2020					
Gesamtüberleben					
100/126 (79,4 %)	10,3 [7,8; 12,4]	50/61 (82,0 %)	7,5 [4,8; 11,1]	0,79 [0,56; 1,12]	0,1858
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell)					
100/126 (79,4 %)	10,3 [7,8; 12,4]	49/61 (80,3 %)	5,1 [3,8; 7,6]	**0,49 [0,34; 0,70]**	**<0,0001**
Datenschnitt vom 21.06.2021					
Gesamtüberleben					
102/126 (81,0 %)	10,3 [7,8; 12,4]	51/61 (83,6 %)	7,5 [4,8; 11,1]	0,82 [0,58; 1,14]	0,2367
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell)					
102/126 (81,0 %)	10,3 [7,8; 12,4]	51/61 (83,6 %)	5,1 [3,8; 7,7]	**0,52 [0,36; 0,74]**	**0,0002**
Subpopulation ECOG-PS=0					
Datenschnitt vom 31.01.2019					
Gesamtüberleben					
12/49 (24,5 %)	17,6 [14,8; NE]	7/19 (36,8 %)	12,1 [9,7; NE]	0,44 [0,16; 1,19]	0,0957
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell)					
12/49 (24,5 %)	17,6 [14,8; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [3,8; NE]	**0,23 [0,06; 0,92]**	**0,0247**
Datenschnitt vom 31.05.2020					
Gesamtüberleben					
32/50 (64,0 %)	18,9 [14,8; 27,2]	16/19 (84,2 %)	12,1 [8,1; 16,2]	**0,45 [0,24; 0,84]**	**0,0098**
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell)					
32/50 (64,0 %)	18,9 [14,8; 27,2]	14/19 (73,7 %)	5,9 [3,7; 7,1]	**0,10 [0,04; 0,26]**	**<0,0001**
Datenschnitt vom 21.06.2021					
Gesamtüberleben					
33/50 (66,0 %)	19,6 [14,8; 27,2]	16/19 (84,2 %)	12,1 [8,1; 16,2]	**0,53 [0,29; 0,97]**	**0,0373**

Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC bzw. RPSFT adjustiertes Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC bzw. RPSFT adjustiertes 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)					
33/50 (66,0 %)	19,6 [14,8; 27,2]	16/19 (84,2 %)	5,6 [3,6; 6,2]	**0,12 [0,05; 0,27]**	**<0,0001**

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

b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, OS: Gesamtüberleben; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time

Zum Datenschnitt vom 31.01.2019 lag für die Gesamtpopulation das mediane OS im Ivosidenib + BSC-Arm bei 10,8 Monaten und im Placebo + BSC-Arm bei 9,7 Monaten. Die Behandlung mit Ivosidenib zeigte eine Reduktion des Risikos zu versterben um 31 % (HR [95 %-KI] 0,69 [0,44; 1,10], p-Wert: 0,1199). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren bereits 35 (57,4 %) der Patienten im Placebo + BSC-Arm zu einer Behandlung mit Ivosidenib gewechselt. Deshalb wurde zusätzlich eine Berechnung des Gesamtüberlebens präspezifiziert, die mittels RPSFT-Modells für den Behandlungswechsel adjustiert. Nach Adjustierung für den Behandlungswechsel zeigt die Behandlung mit Ivosidenib + BSC eine Reduktion des Risikos zu versterben um 54 % (HR [95 %-KI] 0,46 [0,28; 0,75]). Das mediane OS war mit 10,8 Monaten im Ivosidenib + BSC-Arm höher als im Placebo + BSC-Arm mit 6,0 Monaten. Für die Subpopulation ECOG-PS=0 lag das mediane OS im Ivosidenib + BSC-Arm bei 17,6 Monaten und im Placebo + BSC-Arm bei 12,1 Monaten. Die Behandlung mit Ivosidenib zeigte eine Reduktion des Risikos zu versterben um 56 % (HR [95 %-KI] 0,44 [0,16; 1,19], p-Wert: 0,0957). Nach Adjustierung für den Behandlungswechsel zeigt die Behandlung mit Ivosidenib + BSC eine Reduktion des Risikos zu versterben um 77 % (HR [95 %-KI] 0,23 [0,06; 0,92]). Das mediane OS lag im Ivosidenib + BSC-Arm bei 17,6 Monaten und wurde im Placebo + BSC-Arm nicht erreicht. Diese Ergebnisse bestätigen sich bei den weiteren Datenschnitten.

Zum Datenschnitt vom 31.05.2020 zeigte sich in der Gesamtpopulation ein medianes OS im Ivosidenib + BSC-Arm von 10,3 Monaten und im Placebo + BSC-Arm von 7,5 Monaten. Die Behandlung mit Ivosidenib + BSC führte zudem zu einer Reduktion des Risikos zu versterben um 21 % (HR [95 %-KI] 0,79 [0,56; 1,12], p-Wert: 0,1858). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 43 (70,5 %) der Patienten im Placebo + BSC-Arm zu einer Behandlung mit Ivosidenib + BSC gewechselt. Nach Adjustierung für den Behandlungswechsels zeigt die Behandlung mit Ivosidenib + BSC eine Reduktion des Risikos zu versterben um 51 % (HR [95 %-KI] 0,49 [0,34; 0,70], p-Wert: <0,0001). Das mediane OS war mit 10,3 Monaten im

Ivosidenib + BSC-Arm doppelt so hoch wie im Placebo + BSC-Arm mit 5,1 Monaten. Für die Subpopulation ECOG-PS=0 lag das mediane OS im Ivosidenib + BSC-Arm bei 18,9 Monaten und im Placebo + BSC-Arm bei 12,1 Monaten. Die Behandlung mit Ivosidenib zeigte eine Reduktion des Risikos zu versterben um 55 % (HR [95 %-KI] 0,45 [0,24; 0,84], p-Wert: 0,0098). Nach Adjustierung für den Behandlungswechsel zeigt die Behandlung mit Ivosidenib + BSC eine Reduktion des Risikos zu versterben um 90 % (HR [95 %-KI] 0,10 [0,04; 0,26], p-Wert: <0,0001). Das mediane OS lag im Ivosidenib + BSC-Arm bei 18,9 Monaten und bei 5,9 Monaten im Placebo + BSC-Arm.

Für den Datenschnitt vom 21.06.2021 lag das mediane OS in der Gesamtpopulation im Ivosidenib + BSC-Arm bei 10,3 Monaten und im Placebo + BSC-Arm bei 7,5 Monaten. Die Behandlung mit Ivosidenib + BSC zeigte eine Reduktion des Risikos zu versterben um 18 % (HR [95 %-KI] 0,82 [0,58; 1,14], p-Wert: 0,2367). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 43 (70,5 %) der Patienten im Placebo + BSC-Arm zu einer Behandlung mit Ivosidenib + BSC gewechselt. Nach Adjustierung für den Behandlungswechsels zeigt die Behandlung mit Ivosidenib + BSC eine Reduktion des Risikos für Tod um 48 % (HR [95 %-KI] 0,52 [0,36; 0,74], p-Wert: 0,0002). Das mediane OS war mit 10,3 Monaten im Ivosidenib + BSC-Arm doppelt so hoch wie im Placebo + BSC-Arm mit 5,1 Monaten. Für die Subpopulation ECOG-PS=0 lag das mediane OS im Ivosidenib + BSC-Arm bei 19,6 Monaten und im Placebo + BSC-Arm bei 12,1 Monaten. Die Behandlung mit Ivosidenib zeigte eine Reduktion des Risikos zu versterben um 47 % (HR [95 %-KI] 0,53 [0,29; 0,97], p-Wert: 0,0373). Nach Adjustierung für den Behandlungswechsel zeigt die Behandlung mit Ivosidenib + BSC eine Reduktion des Risikos zu versterben um 88 % (HR [95 %-KI] 0,12 [0,05; 0,27], p-Wert: <0,0001). Das mediane OS lag im Ivosidenib + BSC-Arm bei 19,6 Monaten und bei 5,6 Monaten im Placebo + BSC-Arm.

Dieses Ergebnis wird durch externe Evidenz widergespiegelt und erscheint hinsichtlich der Größenordnung des adjustierten Gesamtüberlebens plausibel, da vergleichbare Überlebenszeiten auch in Studien ohne Behandlungswechsel beobachtet wurden (Lamarca et al. 2021).

Die Ergebnisse werden aufgrund der Konsistenz als robust angesehen.

Die Kaplan-Meier-Kurven der dargestellten Analysen sind im Folgenden dargestellt (Abbildung 2 bis Abbildung 13) und zeigen frühe und andauernde Separierungen der Kurven bei den mittels RPSFT-Modells für den Behandlungswechsel adjustierten Analysen, was auf einen deutlichen und anhaltenden Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Behandlungsarmen hinweist.

Das patientenzentrierte Design der Phase-3-Studie ClarIDHy ermöglichte es Patienten im Placebo + BSC-Arm bei Progress zu einer Ivosidenib-Behandlung zu wechseln. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.06.2021 machten 70,5 % der Patienten der Gesamtpopulation aus dem Placebo + BSC-Arm davon Gebrauch. Um den Effekt des Behandlungswechsels auf das Gesamtüberleben zu adjustieren, wurde das präspezifizierte

RPSFT-Modell angewandt (vgl. Abschnitt 4.2.5.4). Aufgrund des hohen Anteiles der Patienten mit Behandlungswechsel ist die adjustierte Analyse relevant.

Zum Datenschnitt vom 31.05.2020 waren in der Gesamtpopulation nach 18 Monaten im Ivosidenib + BSC-Arm noch 29,9 % der Patienten gegenüber 9,5 % der Patienten im Placebo + BSC-Arm am Leben. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen vom Datenschnitt vom 21.06.2021: Nach 18 Monaten waren im Ivosidenib + BSC-Arm noch 30,4 % der Patienten gegenüber 10,2 % der Patienten im Placebo + BSC-Arm noch am Leben. Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 24 Monaten eine Überlebensrate von 92,1 % [95 %-KI: 72,1 %; 98,0 %] (Abou-Alfa et al. 2023). Zusätzlich zeigen Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProvIDHe ein medianes Überleben von 15,5 Monaten bei erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA, die mit Ivosidenib behandelt wurden. Die Überlebensraten waren nach 6 und 12 Monaten bei 80,3 % bzw. 60 % (Bridgewater et al. 2025).

Die in der Phase-3-Studie ClarIDHy beobachteten Daten der Subpopulation ECOG-PS=0 für das mediane OS sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer zielgerichteter Therapien im Indikationsgebiet. Das Ergebnis der Subpopulation ECOG-PS=0 wird auch über die Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProvIDHe gestützt. Auch hier wird ein längeres medianes Überleben als in der Gesamtpopulation der Studie ClarIDHy beobachtet (Bridgewater et al. 2025).

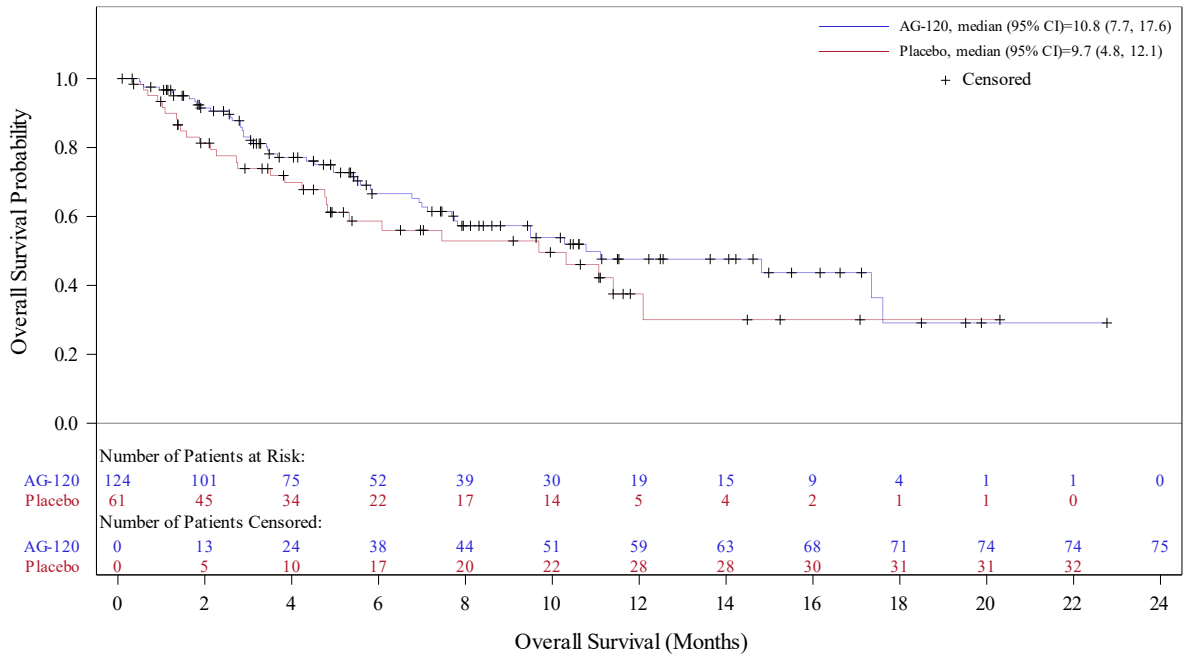

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

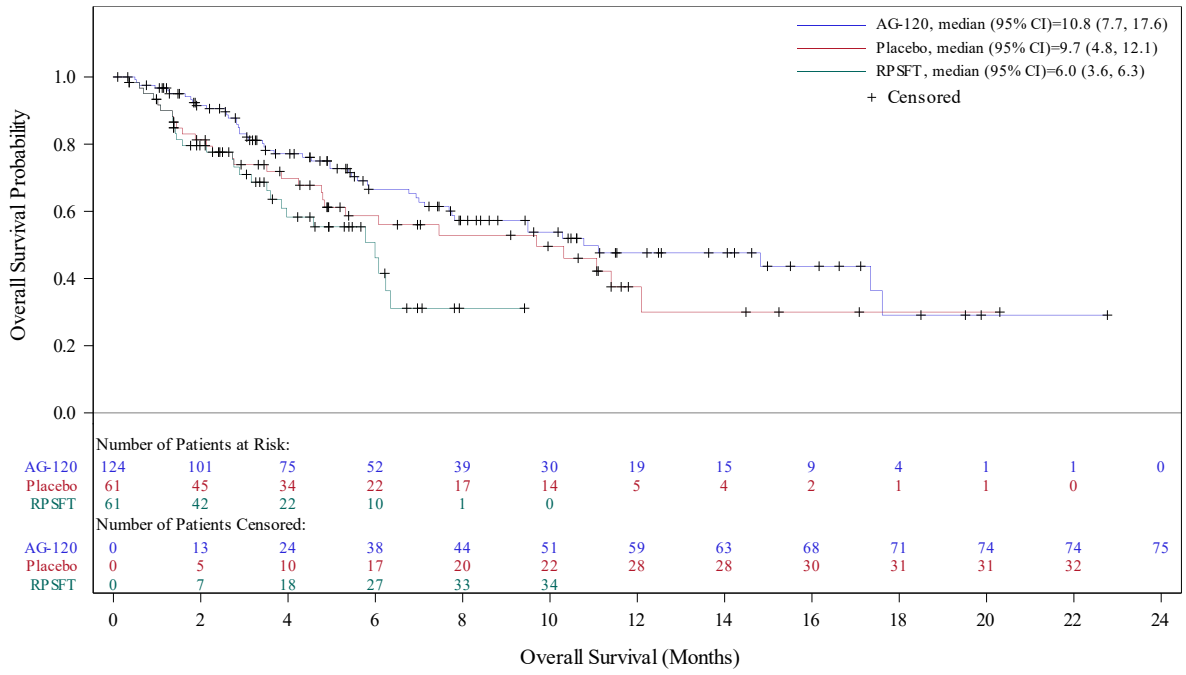

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

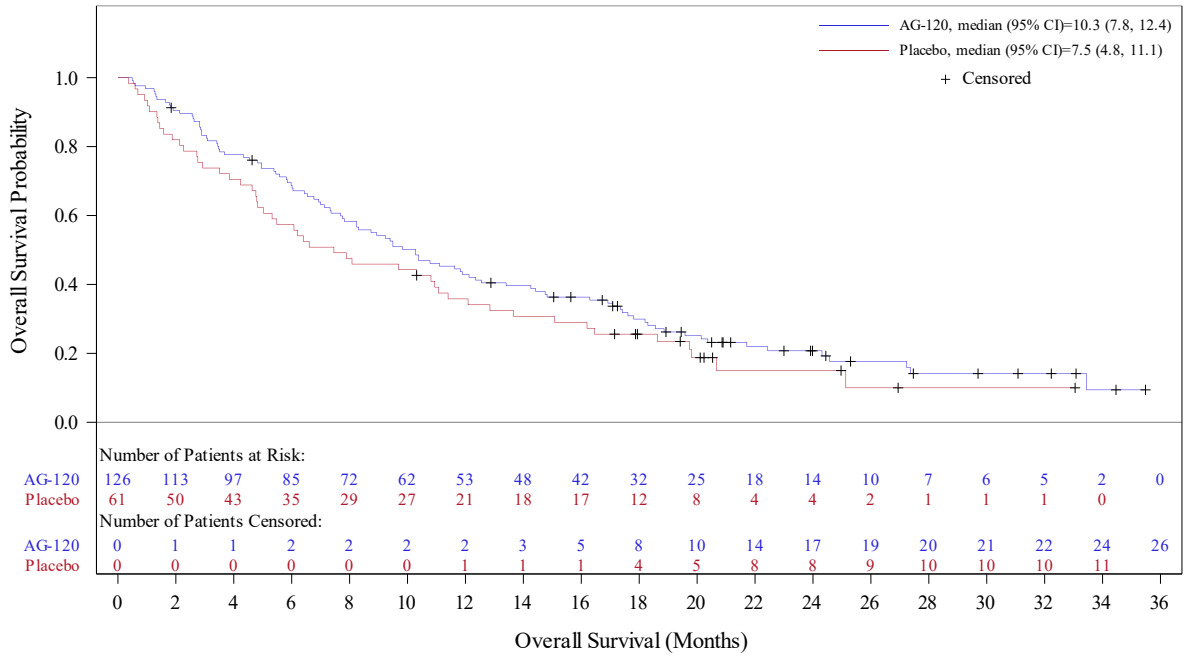

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

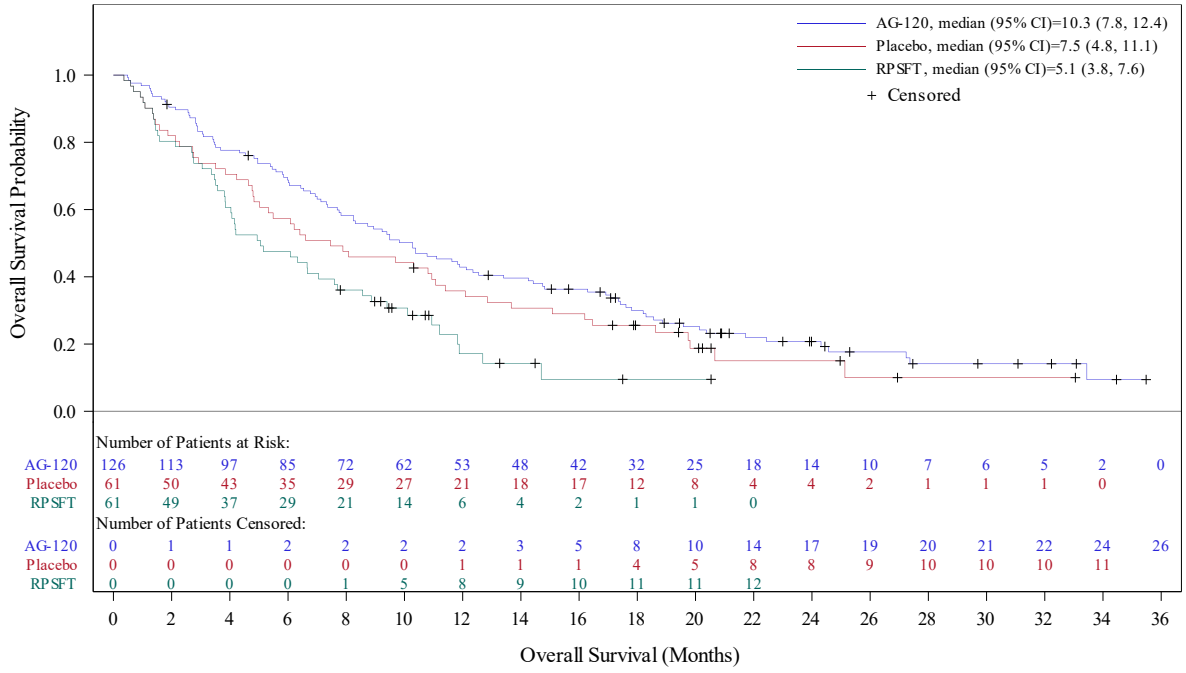

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

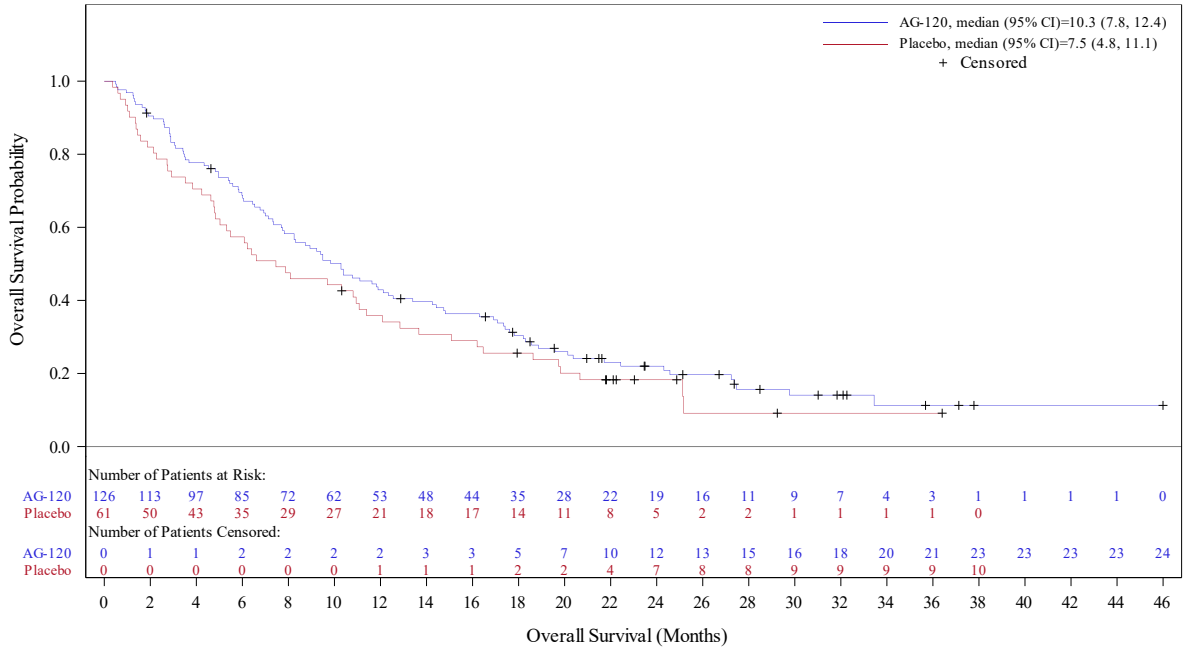

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

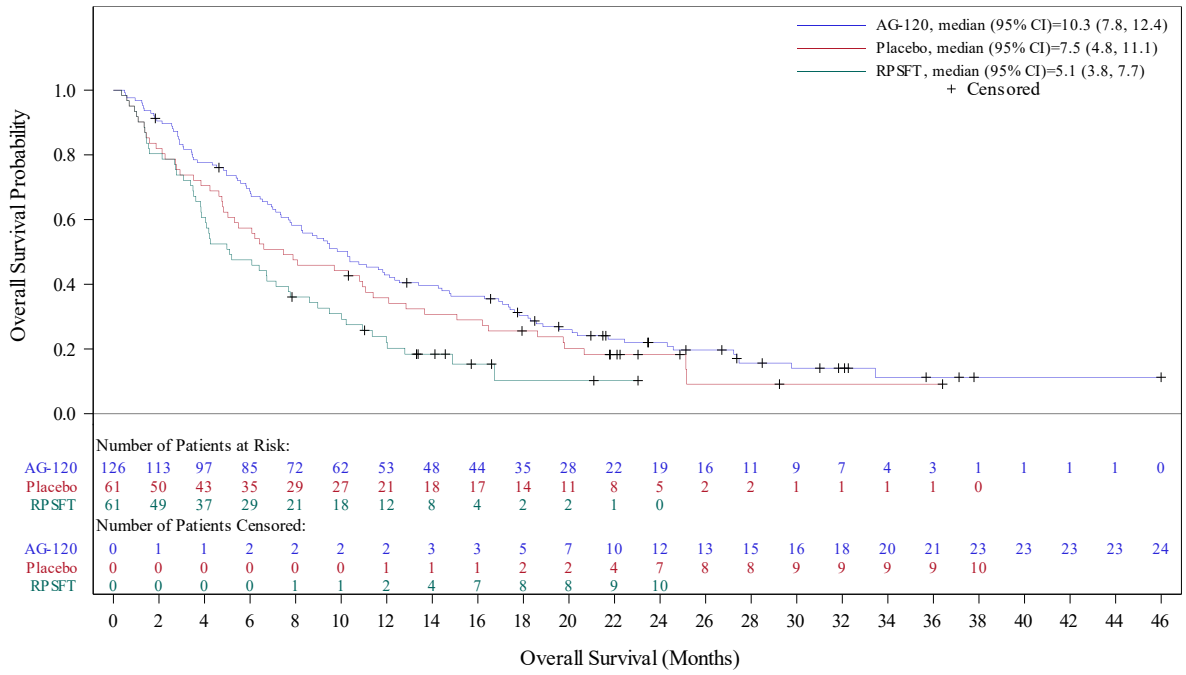

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

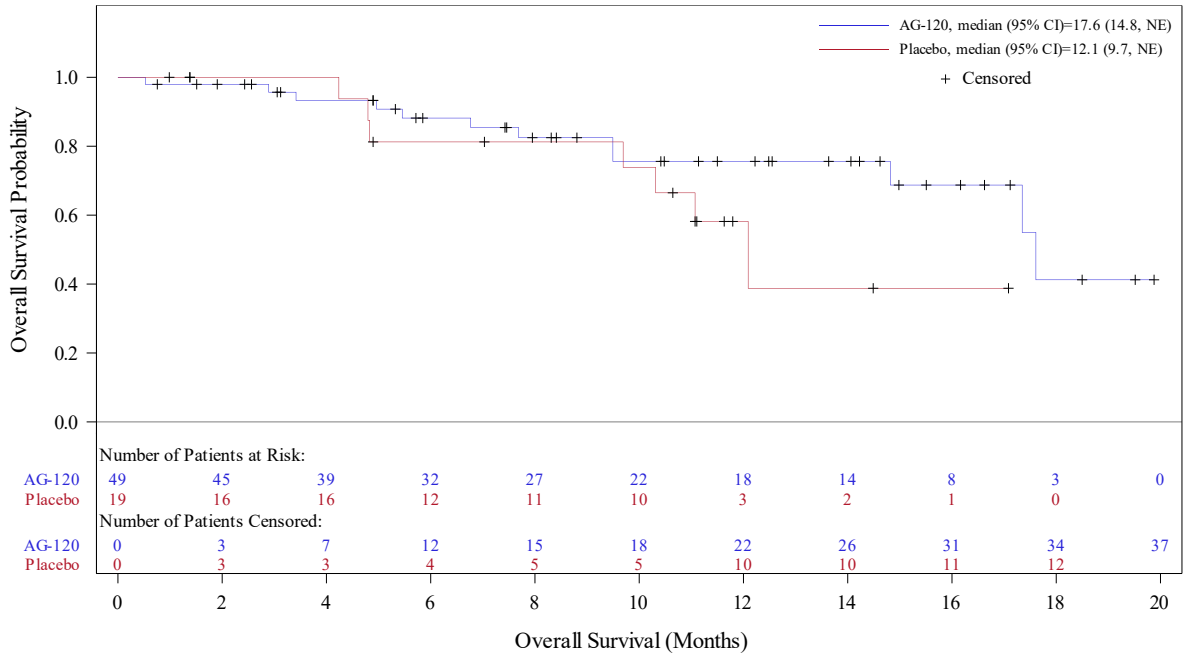

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

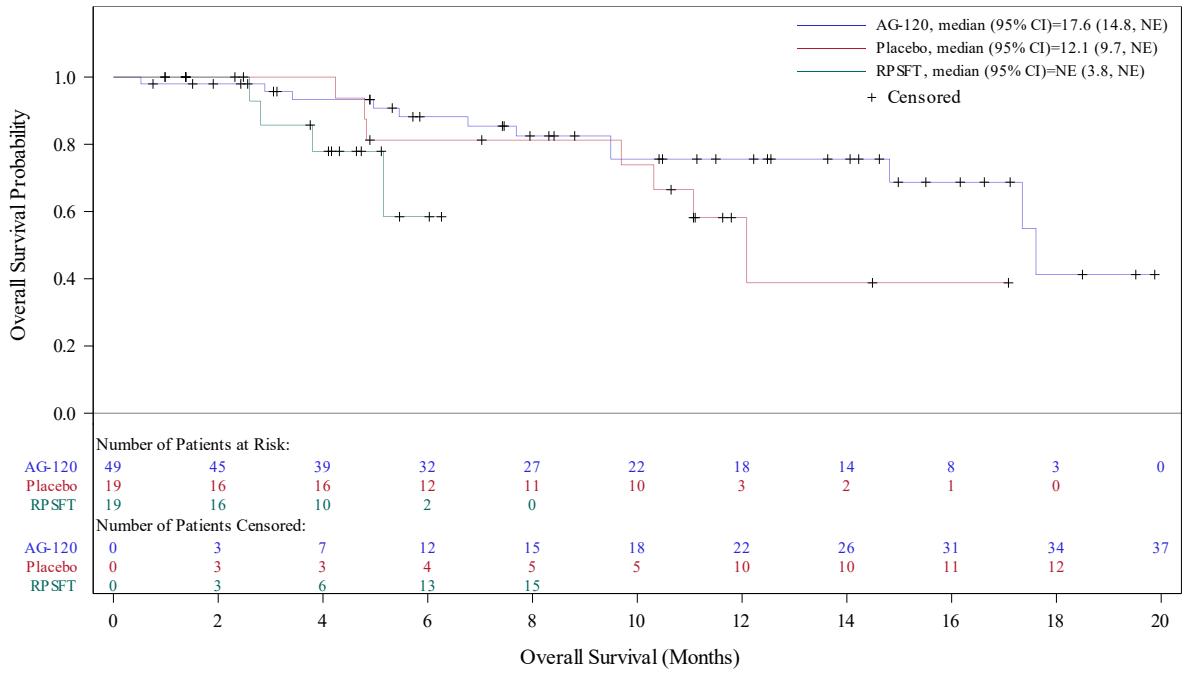

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

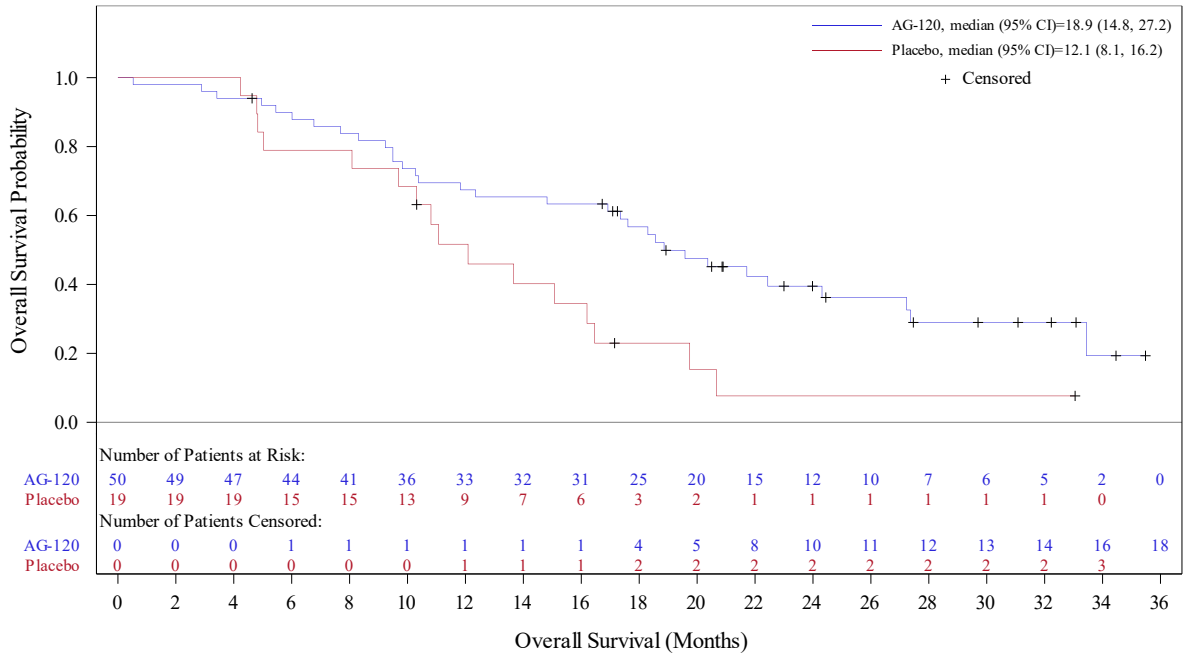

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

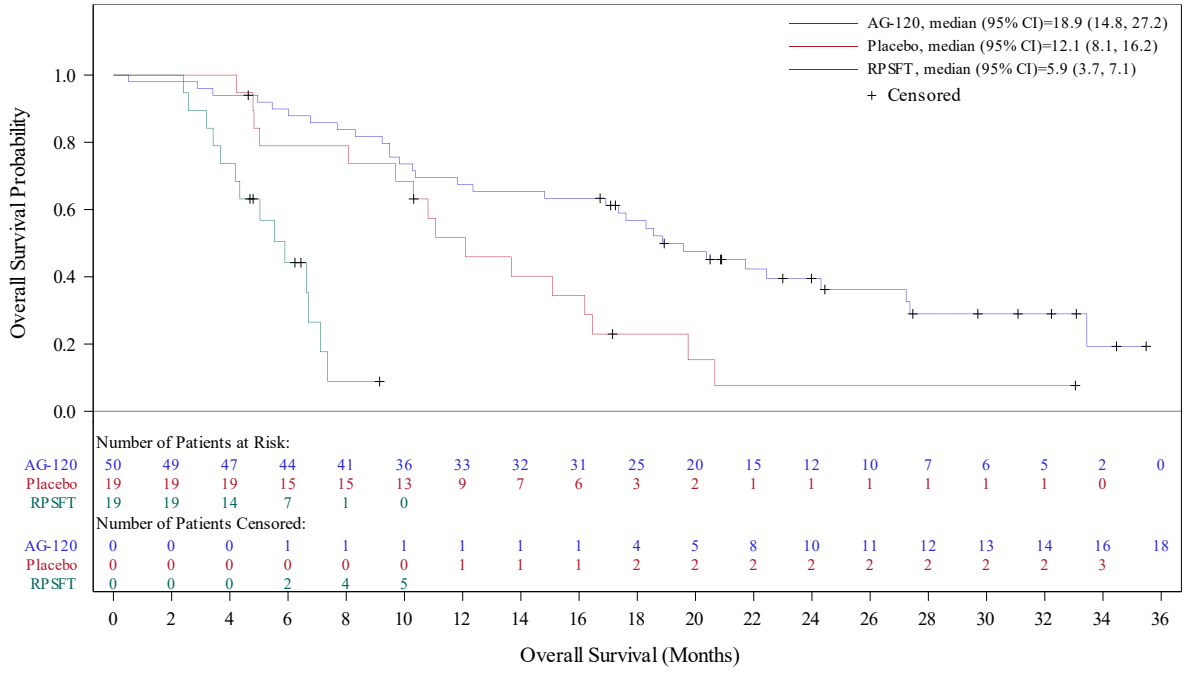

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

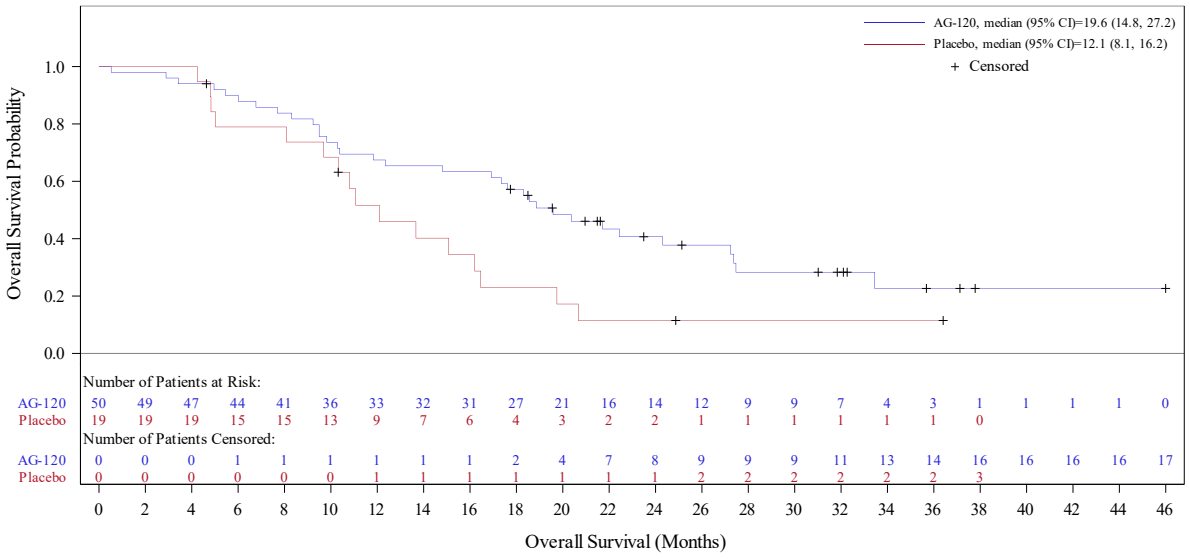

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

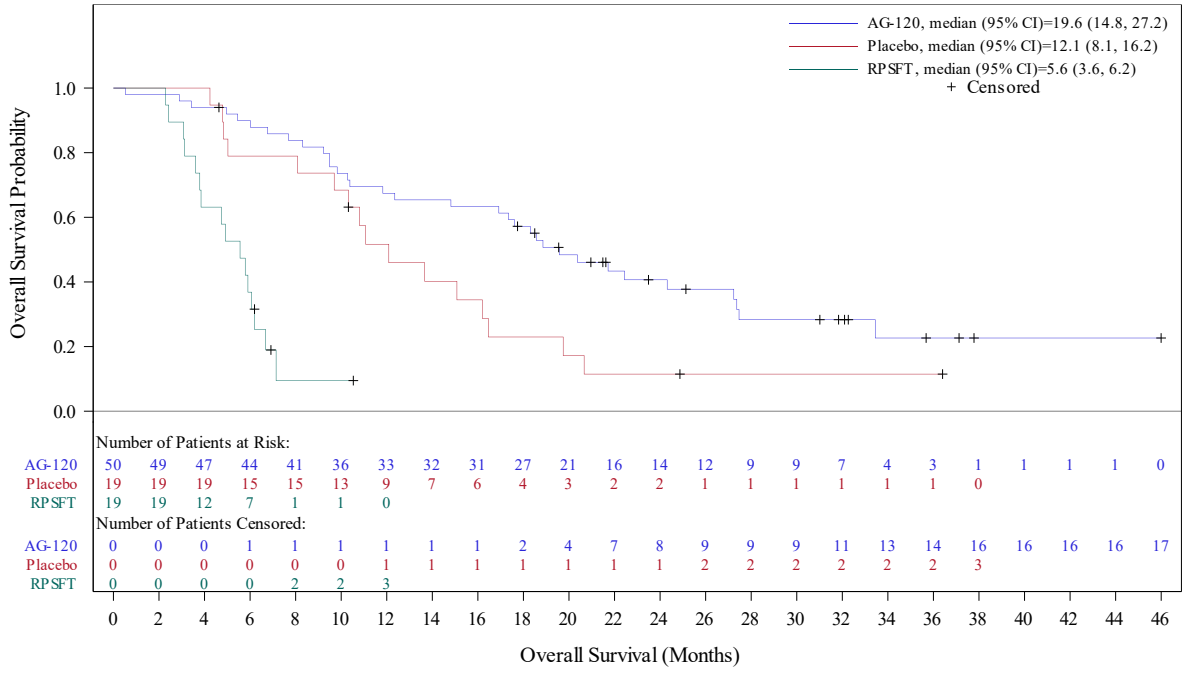

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Dem Vergleich von Ivosidenib gegenüber Best Supportive Care liegt die Phase-3-Studie ClarIDHy, AG120-C-005 zugrunde. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann aufgrund der eindeutigen Definitionen der Endpunkte und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
ClarIDHy	Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung (nach RECIST-Kriterien Version 1.1) oder dem Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt, operationalisiert. Die Beurteilung wurde durch ein unabhängiges radiologisches Zentrum (IRC) vorgenommen. PFS = (Frühestes Datum des Fortschreitens der Krankheit oder des Todes – Datum der Randomisierung + 1)/30,4375. Die Tumorbewertung fand alle 6 Wochen (± 5 Tage) während der ersten 8 Bewertungen (d. h. bis Woche 48) und danach alle 8 Wochen (± 5 Tage) statt. Patienten, die keine auswertbare Tumorbewertung zu Studienbeginn oder nach Studienbeginn hatten und nicht tot waren, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. Patienten, die zum Datenschnitt am Leben waren und keine Progression hatten, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorbewertung zensiert. Patienten, die vor Progression oder Tod eine nicht studienkonforme Anti-Krebsbehandlung erhielten oder Patienten mit Progression oder Tod nach einer langen Pause seit der letzten auswertbaren Tumorbewertung (z. B. zwei oder mehr aufeinanderfolgende verpasste geplante Tumorbewertungen) wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorbewertung vor dem ersten Auftreten von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden verpassten Tumorbewertungen zensiert. Eine lange Pause wurde definiert als ≥ 95 Tage (d. h. 12 Wochen + 10 Tage gemäß dem im Protokoll festgelegten Besuchsfenster). Wenn keine auswertbare Tumorbewertung vor Erreichen von entweder Progression oder Tod erfolgte, wurde die lange Pause ab dem Datum der Randomisierung berechnet. <u>Methodik:</u> Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen systemischen Behandlungen der fortgeschrittenen Erkrankung (1 vs. 2). Zur Bestimmung der medianen Dauer des progressionsfreien Überlebens werden Kaplan-Meier-Schätzer mit dem zugehörigen 95 %-KI herangezogen. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens basiert auf der ITT-Population und umfasste alle Daten, einschließlich der Daten nach dem Crossover. Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 31.01.2019 (finale Analyse des Ansprechens).
IRC: Unabhängiges radiologisches Zentrum; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ClarIDHy	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-28 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Das progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie ClarIDHy. Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch einen unabhängigen Prüfungsausschuss (Independent Review Committee, IRC) beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Patienten des Placebo-Arms wurde bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung ein Behandlungswechsel zu Ivosidenib ermöglicht. Da der Behandlungswechsel erst nach dem Fortschreiten der Erkrankung erfolgt, ist die Analyse des progressionsfreien Überlebens nicht durch den Behandlungswechsel beeinflusst. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]**
Gesamtpopulation					
Datenschnitt vom 31.01.2019					
Progressionsfreies Überleben					
76/124 (61,3 %)	2,7 [1,6; 4,2]	50/61 (82,0 %)	1,4 [1,4; 1,6]	**0,37 [0,25; 0,54]**	**<0,0001**
Subpopulation ECOG-PS=0					
Datenschnitt vom 31.01.2019					
Progressionsfreies Überleben					
27/49 (55,1 %)	5,5 [1,6; 8,4]	14/19 (73,7 %)	1,4 [1,4; 1,6]	**0,27 [0,13; 0,56]**	**0,0001**

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

b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, PFS: Progressionsfreies Überleben

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt wird der Endpunkt PFS neben dem OS und dem krankheitsfreien Überleben von der EMA als ein valider primärer Endpunkt für klinische Studien bei onkologischen Patienten betrachtet, da ein verlängertes PFS generell einen Nutzen für den Patienten aufweist und mögliche Verzerrungen durch Folgetherapien vermieden werden können (EMA 2008, 2024). Deshalb ist PFS patientenrelevant und zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet.

Das patientenzentrierte Design der Phase-3-Studie ClarIDHy ermöglichte es Patienten im Placebo + BSC-Arm bei Progress zu einer Ivosidenib-Behandlungsarm zu wechseln. Das PFS ist daher durch den Behandlungswechsel nicht beeinflusst.

Zum Datenschnitt vom 31.01.2019 wurden in der ClarIDHy Studie in der Gesamtpopulation 76 Ereignisse (Progress oder Tod) (61,3 %) im Ivosidenib + BSC-Arm und 50 Ereignisse (82,0 %) im Placebo + BSC-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Ivosidenib + BSC zeigte gegenüber Placebo + BSC eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progress oder Tod um 63 % (HR [95 %-KI] 0,37 [0,25; 0,54], p-Wert: <0,0001). Die Ergebnisse für die Subpopulation mit ECOG-PS=0 sind vergleichbar.

In Abbildung 14 und Abbildung 15 sind die Kaplan-Meier Kurve dargestellt.

Zum Datenschnitt vom 31.01.2019 ergab sich in der Gesamtpopulation unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ein medianes PFS von 2,7 vs. 1,4 Monaten. In der Subpopulation mit ECOG-PS=0 war der Effekt noch stärker ausgeprägt mit einem medianes PFS von 5,5 vs. 1,4 Monaten. Dies stellt eine statistisch signifikante und bislang nicht erreichte nahezu Verdopplung des medianen PFS in der Zielpopulation dar. Das Verzögern des Krankheitsfortschritts hat im klinischen Alltag eine hohe Patientenrelevanz, da so eine Erkrankungsstabilisierung und eine Verringerung der Tumorlast erreicht wird. Im Ivosidenib + BSC-Arm hatten in der Gesamtpopulation 32 % der Patienten bis zum Monat 6 und 22 % der Patienten bis zum Monat 12 kein Ereignis (Progress oder Tod). Kein Patient im Placebo + BSC-Arm war in Monat 6 noch progressionsfrei (Abou-Alfa et al. 2020). Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 12 bzw. 24 Monaten eine PFS-Rate von 69,2 % [95 %-KI: 47,8 %; 83,3 %] bzw. 24,9 % [95 %-KI: 10,2 %; 42,7 %] (Abou-Alfa et al. 2023). Zusätzlich zeigen Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProvIDHe ein medianes PFS von 4,7 Monaten bei erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA, die mit Ivosidenib behandelt wurden. Die PFS-Raten waren nach 6 und 12 Monaten bei 40,1 % bzw. 28,2 % (Bridgewater et al. 2025).

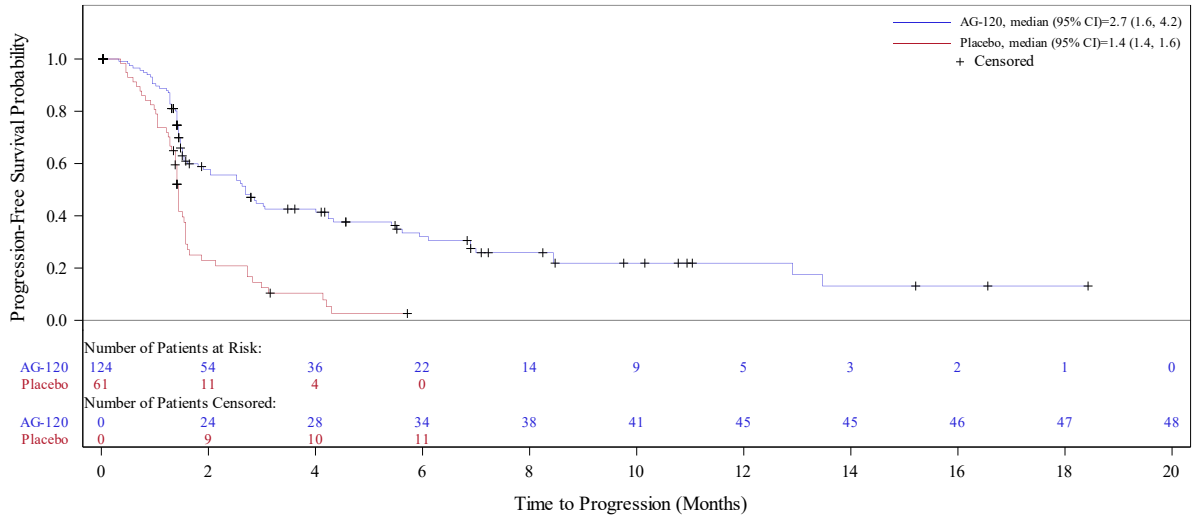

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

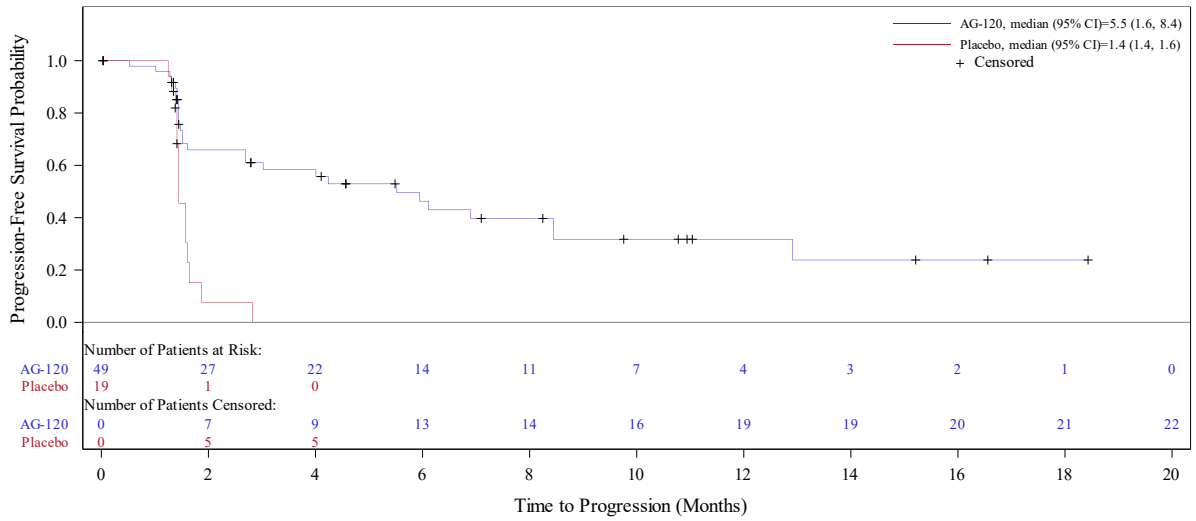

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Dem Vergleich von Ivosidenib gegenüber Best Supportive Care liegt die Phase-3-Studie ClarIDHy, AG120-C-005 zugrunde. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann aufgrund der eindeutigen Definitionen der Endpunkte und der Vergleichbarkeit der Patienten-charakteristika ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
ClarIDHy	Zur Bewertung des Tumoransprechens wird die Krankheitskontrollrate (DCR) herangezogen. Die DCR umfasst die objektive Ansprechrate (ORR) und die Patienten mit stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen. DCR = Objektive Ansprechrate (ORR) + stabile Erkrankungsrate Die ORR wurde vom besten Gesamtansprechen (BOR) abgeleitet. BOR wurde definiert als das beste Ansprechen, das ein Patient im Verlauf der Studie erreicht hat, wobei das Ansprechen in der folgenden Reihenfolge (vom besten zum schlechtesten) geordnet wurde: komplettes Ansprechen (CR) > partielles Ansprechen (PR) > stabile Erkrankung > fortschreitende Krankheit (PD) > unbekannt > sonstige (einschließlich nicht schätzbar und nicht bewertet). Die Beurteilung wurde durch ein unabhängiges radiologisches Zentrum (IRC) nach RECIST-Kriterien Version 1.1 vorgenommen. Gemäß RECIST Version 1.1 wurde eine stabile Erkrankung, die innerhalb von < 38 Tagen nach dem Datum der Randomisierung auftrat, als unbekannt eingestuft (6 Wochen minus 5 Tage pro nach dem Protokoll erlaubtem Besuchsfenster). Darüber hinaus erforderte BOR von CR oder PR einen Bestätigungsscan. <u>Methodik:</u> Für die Krankheitskontrollrate fand ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels Odds Ratio, relativen Risikos und Risikodifferenz sowie des zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI statt. Die Analyse erfolgte mittels der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen systemischen Behandlungen der fortgeschrittenen Erkrankung (1 vs. 2). Die Analyse der Krankheitskontrollrate basiert auf der ITT-Population und umfasste alle Daten, einschließlich der Daten nach dem Crossover. Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 31.01.2019.
BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Komplettes Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; IRC: Unabhängiges radiologisches Zentrum; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; ORR: Objektive Ansprechrate; PD: Fortschreitende Krankheit; PR: Partielles Ansprechen; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ClarIDHy	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-31 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der zur Bewertung des Tumoransprechens herangezogene Endpunkt Krankheitskontrollrate ist ein kombinierter Endpunkt aus der stabilen Erkrankung und der objektiven Ansprechrate. Die objektive Ansprechrate und die stabile Erkrankung wurden in der Studie ClarIDHy anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde post hoc definiert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für das Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beschreibung	**Ivosidenib + BSC**	**Placebo + BSC**	**Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC**			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**OR [a] [95 %-KI]**	**RR [a] [95 %-KI]**	**RD [a] [95 %-KI]**	**p-Wert [b]**
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Bestes Ansprechen (bestätigt)						
Partielles Ansprechen	3/124 (2,4 %)	0/61 (0 %)	Keine Angabe			
Stabile Erkrankung	63/124 (50,8 %)	17/61 (27,9 %)	Keine Angabe			
Fortschreitende Erkrankung	41/124 (33,1 %)	35/61 (57,4 %)	Keine Angabe			
Unbekannt	2/124 (1,6 %)	0/61 (0 %)	Keine Angabe			
Nicht auswertbar	1/124 (0,8 %)	1/61 (1,6 %)	Keine Angabe			
Bestätigtes Ansprechen	3/124 (2,4 %)	0/61 (0 %)	Keine Angabe			
Krankheitskontrollrate (bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen oder bestätigte stabile Erkrankung)						
DCR	66/124 (53,2 %)	17/61 (27,9 %)	**3,09 [1,57; 6,09]**	**1,92 [1,25; 2,95]**	**0,26 [0,12; 0,40]**	**0,0009**
Subpopulation ECOG-PS=0						
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Bestes Ansprechen (bestätigt)						
Partielles Ansprechen	3/49 (6,1 %)	0/19 (0,0 %)	Keine Angabe			
Stabile Erkrankung	30/49 (61,2 %)	5/19 (26,3 %)	Keine Angabe			
Fortschreitende Erkrankung	14/49 (28,6 %)	12/19 (63,2 %)	Keine Angabe			
Bestätigtes Ansprechen	3/49 (6,1 %)	0/19 (0,0 %)	Keine Angabe			
Krankheitskontrollrate (bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen oder bestätigte stabile Erkrankung)						
DCR	33/49 (67,3 %)	5/19 (26,3 %)	**5,94 [1,80; 19,56]**	**2,58 [1,19; 5,60]**	**0,41 [0,18; 0,65]**	**0,0023**

Beschreibung	Ivosidenib + BSC	Placebo + BSC	Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [a] [95 %-KI]	RR [a] [95 %-KI]	RD [a] [95 %-KI]	p-Wert [b]
a: OR, RR und RD sowie die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode, stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium. b: p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium. BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DCR: Krankheitskontrollrate; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Beim CCA handelt es sich um einen aggressiven Tumor mit schnell fortschreitender Erkrankung, für den es bisher keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen gibt. Dies hat auch die EMA bei der Bestätigung des Orphan-Status bei der Zulassung festgestellt (EMA 2023b). Die Krankheitskontrollrate ist vor diesem Hintergrund ein wichtiger Parameter für Patienten und die behandelnden Ärzte.

Zum Datenschnitt vom 31.01.2019 wurden in der Studie ClarIDHy in der Gesamtpopulation 66 Ereignisse (bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen [ORR] oder bestätigte stabile Erkrankung) (53,2 %) im Ivosidenib + BSC-Arm und 17 Ereignisse (27,9 %) im Placebo + BSC-Arm dokumentiert. Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate (DCR) ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Krankheitskontrollrate mit Ivosidenib + BSC gegenüber dem Placebo + BSC (RR [95 %-KI]: 1,92 [1,25; 2,95]; p-Wert: 0,0009). Die Ergebnisse für die Subpopulation mit ECOG-PS=0 sind vergleichbar. Für Patienten mit IDH1-mutiertem CCA im fortgeschrittenen Stadium, deren Erkrankung stark progredient ist, bedeutet dies einen bislang nicht erreichten und wichtigen therapeutischen Erfolg. Eine Krankheitskontrolle unter zielgerichteter Therapie mit guter Verträglichkeit erlaubt bei Patienten in der vorliegenden Behandlungssituation eine Stabilisierung der Erkrankung und ist im klinischen Behandlungsalltag als direkt patientenrelevant zu werten, zudem erlaubt sie im stabilen Zustand weitere Therapien. Die erzielte Krankheitskontrollrate von über 50 % hat somit eine hohe Patientenrelevanz (G-BA 2023a).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Dem Vergleich von Ivosidenib gegenüber Best Supportive Care liegt die Phase-3-Studie ClarIDHy, AG120-C-005 zugrunde. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann aufgrund der eindeutigen Definitionen der Endpunkte und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4 Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 – RCT – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
ClarIDHy	Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus (Aaronson et al. 1993). Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung am Zyklus 1 Tag 1 und an Tag 1 jedes Behandlungszyklus bis zum Ende der Behandlung und danach alle 12 Wochen bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie statt. Zur Bewertung der Symptomatik werden im vorliegenden Dossier die drei Symptomskalen, die fünf Einzelsymptome sowie die Frage zur finanziellen Belastung herangezogen. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert stärker ausgeprägten Symptomen entspricht. Hinsichtlich der Interpretation bedeutet also ein höherer Wert eine Verschlechterung der Symptomatik. <u>Methodik:</u> Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn. Dabei bedeutet eine negative Änderung gegenüber dem Studienbeginn eine Verbesserung. Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 21.06.2021.
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ClarIDHy	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-34 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Krankheitssymptomatik, erhoben mit EORTC QLQ-C30, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie ClarIDHy. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Patienten des Placebo-Arms wurde bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung ein Behandlungswechsel zu Ivosidenib ermöglicht. Zum Datenbankschluss der Analyse des EORTC QLQ-C30 vom 21.06.2021 waren 43 Patienten (70,5 %) des Placebo-Arms zu einer Ivosidenib-Behandlung gewechselt. Das ITT-Prinzip wurde formal angewendet, aufgrund des Anteils an Behandlungswechseln ist der resultierende ITT-Schätzer jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. In die Auswertungen wurden randomisierte Patienten einbezogen, die eine Beurteilung zu Studienbeginn und mindestens eine weitere Beurteilung danach hatten. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand oder der Lebensqualität ist in der vorliegenden Therapiesituation (palliative Zweitlinie mit sehr ungünstiger Prognose) schwierig, insbesondere im Hinblick des Erreichens hoher

Rücklaufquoten. Nichtsdestotrotz wurden in der Studie ClarIDHy patientenberichtete Endpunkte im Studiendesign berücksichtigt und erhoben.

In der Studienpublikation (Zhu et al. 2021) wird dargelegt, dass bei Patienten im Ivosidenib + BSC-Arm der Gesundheitszustand deutlich besser erhalten blieb, als im Placebo + BSC-Arm (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30). In der genannten Analyse zeigte sich zu Zyklus 2, Tag 1 eine statistisch signifikante Verbesserung von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC für die EORTC QLQ-C30 Skalen Dyspnoe und Schmerzen. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse, dass trotz der Gabe der zielgerichteten anti-Tumor Therapie Ivosidenib zu BSC der Gesundheitszustand besser erhalten blieb.

In Tabelle 4-35 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Im Ivosidenib + BSC-Arm wie auch im Placebo + BSC-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich verstorbener Patienten) nur zu Studienbeginn bei ≥ 70 %. Dies zeigt, dass die vorliegende Erkrankung sehr aggressiv und belastend für die Patienten ist. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätsendpunkten und dem guten Verträglichkeitsprofil. In Tabelle 4-36 sind ergänzend die Auswertungen für Zyklus 2 Tag 1 und Zyklus 3 Tag 1 dargestellt. Es werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Zeitpunkt	Ivosidenib + BSC (N = 126)		Placebo + BSC (N = 61)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Studienbeginn	114/126 (90,5)	114/126 (90,5)	53/61 (86,9)	53/61 (86,9)
Zyklus 2 Tag 1	68/126 (54,0)	68/120 (56,7)	24/61 (39,3)	24/56 (42,9)
Zyklus 2 Tag 15	26/126 (20,6)	26/117 (22,2)	12/61 (19,7)	12/52 (23,1)
Zyklus 3 Tag 1	52/126 (41,3)	52/114 (45,6)	12/61 (19,7)	12/37 (32,4)
Zyklus 4 Tag 1	56/126 (44,4)	56/107 (52,3)	9/61 (14,8)	9/26 (34,6)
Zyklus 5 Tag 1	38/126 (30,2)	38/94 (40,4)	6/61 (9,8)	6/13 (46,2)
Zyklus 5 Tag 15	9/126 (7,1)	9/94 (9,6)	2/61 (3,3)	2/11 (18,2)
Zyklus 6Tag 1	34/126 (27,0)	34/94 (36,2)	3/61 (4,9)	3/11 (27,3)
Zyklus 7 Tag 1	43/126 (34,1)	43/87 (49,4)	3/61 (4,9)	3/7 (42,9)
Zyklus 8 Tag 1	32/126 (25,4)	32/83 (38,6)	1/61 (1,6)	1/3 (33,3)
Zyklus 8 Tag 15	4/126 (3,2)	4/80 (5,0)	0/61 (0)	0/3 (0)
Zyklus 9 Tag 1	29/126 (23,0)	29/75 (38,7)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 10 Tag 1	27/126 (21,4)	27/71 (38,0)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 11 Tag 1	25/126 (19,8)	25/66 (37,9)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 12 Tag 1	22/126 (17,5)	22/62 (35,5)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 13 Tag 1	18/126 (14,3)	18/57 (31,6)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 14 Tag 1	17/126 (13,5)	17/53 (32,1)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 15 Tag 1	16/126 (12,7)	16/50 (32,0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 16 Tag 1	14/126 (11,1)	14/48 (29,2)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 17 Tag 1	11/126 (8,7)	11/46 (23,9)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 18Tag 1	11/126 (8,7)	11/44 (25,0)	0/61 (0)	0/1 (0)

Zeitpunkt	Ivosidenib + BSC (N = 126)		Placebo + BSC (N = 61)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Zyklus 19Tag 1	11/126 (8,7)	11/43 (25,6)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 20Tag 1	8/126 (6,3)	8/38 (21,1)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 21Tag 1	7/126 (5,6)	7/33 (21,2)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 22Tag 1	6/126 (4,8)	6/30 (20,0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 23Tag 1	7/126 (5,6)	7/27 (25,9)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 24Tag 1	7/126 (5,6)	7/25 (28,0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 25Tag 1	4/126 (3,2)	4/22 (18,2)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 26Tag 1	4/126 (3,2)	4/21 (19,0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 27Tag 1	4/126 (3,2)	4/19 (21,1)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 28Tag 1	2/126 (1,6)	2/17 (11,8)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 29Tag 1	1/126 (0,8)	1/16 (6,3)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 30Tag 1	2/126 (1,6)	2/16 (12,5)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 31Tag 1	2/126 (1,6)	2/11 (18,2)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 32Tag 1	2/126 (1,6)	2/11 (18,2)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 33Tag 1	3/126 (2,4)	3/10 (30,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 34Tag 1	3/126 (2,4)	3/9 (33,3)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 35Tag 1	1/126 (0,8)	1/8 (12,5)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 36Tag 1	1/126 (0,8)	1/6 (16,7)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 37Tag 1	1/126 (0,8)	1/5 (20,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 38Tag 1	1/126 (0,8)	1/4 (25,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 39Tag 1	1/126 (0,8)	1/4 (25,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 40Tag 1	1/126 (0,8)	1/3 (33,3)	0/61 (0)	0/0

Zeitpunkt	Ivosidenib + BSC (N = 126)		Placebo + BSC (N = 61)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Zyklus 41Tag 1	1/126 (0,8)	1/3 (33,3)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 42Tag 1	1/126 (0,8)	1/2 (50,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 43Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 44Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 45Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 47Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 48Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 49Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Behandlungsende [c]	69/126 (54,8)	69/125 (55,2)	32/61 (52,5)	32/59 (54,2)
Sicherheitsnachbeobachtung [c]	25/126 (19,8)	25/103 (24,3)	0/61 (0)	0/8 (0)

a: Anzahl an Patienten, die sich zum jeweiligen Besuch noch in der Studie befanden und den Fragebogen ausfüllten (in der jeweiligen Behandlungsgruppe)

b: Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der geplanten Bewertung noch am Leben waren und keinen Behandlungswechsel hatten (mit Todesdatum oder Datum des letzten Kontakts oder des Behandlungswechsels vor der geplanten Bewertung)

c: Individuell unterschiedliches Behandlungsende bzw. Ende der Sicherheitsnachbeobachtung

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; N: Anzahl

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen [MWD]) auf Basis von MMRM der Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 aus RCT (ITT-Population)

EORTC QLQ-C30	Ivosidenib + BSC N = 126				Placebo + BSC N = 61				Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC
	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	LS-MWD [95 %-KI]
Gesamtpopulation									
Skala: Dyspnoe									
Zyklus 2 Tag 1	67	20,5 (24,49)	-4,0 (24,29)	-2,8 (2,40)	21	22,6 (25,96)	9,5 (21,46)	8,0 (4,15)	**-10,7 [-20,16; -1,33]**
Zyklus 3 Tag 1	50	20,5 (24,49)	-5,3 (27,24)	-1,7 (2,65)	9	22,6 (25,96)	0,0 (28,87)	7,6 (5,76)	-9,3 [-21,70; 3,20]
Skala: Schmerzen									
Zyklus 2 Tag 1	67	27,9 (26,19)	2,5 (24,66)	2,1 (2,49)	21	34,0 (28,11)	7,1 (29,14)	12,5 (4,37)	**-10,4 [-20,27; -0,53]**
Zyklus 3 Tag 1	50	27,9 (26,19)	-1,0 (22,94)	-1,3 (2,74)	9	34,0 (28,11)	-14,8 (17,57)	-5,3 (5,99)	4,0 [-8,92; 16,96]
Skala: Fatigue									
Zyklus 2 Tag 1	67	40,5 (26,65)	0,3 (21,54)	1,3 (2,23)	21	44,7 (23,82)	6,9 (23,95)	7,5 (3,88)	-6,3 [-15,06; 2,48]
Zyklus 3 Tag 1	50	40,5 (26,65)	-1,6 (20,94)	1,2 (2,46)	9	44,7 (23,82)	-12,3 (14,10)	-3,0 (5,38)	4,2 [-7,42; 15,76]
Skala: Schlaflosigkeit									
Zyklus 2 Tag 1	67	28,1 (29,61)	3,5 (29,66)	0,6 (2,96)	21	34,0 (26,55)	4,8 (26,43)	1,8 (5,14)	-1,3 [-12,94; 10,40]
Zyklus 3 Tag 1	50	28,1 (29,61)	-4,0 (32,74)	-2,8 (3,29)	9	34,0 (26,55)	0,0 (37,27)	0,6 (7,27)	-3,4 [-19,11; 12,25]
Skala: Appetitverlust									
Zyklus 2 Tag 1	67	27,2 (28,59)	6,0 (27,17)	7,9 (2,61)	21	31,4 (33,60)	-1,6 (34,12)	4,3 (4,58)	3,6 [-6,76; 13,93]
Zyklus 3 Tag 1	50	27,2 (28,59)	-4,0 (24,87)	-0,5 (2,91)	9	31,4 (33,60)	-11,1 (28,87)	3,2 (6,45)	-3,7 [-17,55; 10,22]
Skala: Übelkeit und Erbrechen									
Zyklus 2 Tag 1	67	12,1 (17,50)	2,2 (15,86)	3,6 (1,78)	21	16,4 (18,63)	0,0 (17,48)	3,9 (3,12)	-0,4 [-7,41; 6,70]
Zyklus 3 Tag 1	50	12,1 (17,50)	-2,0 (18,33)	0,1 (1,98)	9	16,4 (18,63)	-1,9 (17,57)	-0,5 (4,35)	0,6 [-8,82; 9,95]

EORTC QLQ-C30	Ivosidenib + BSC N = 126				Placebo + BSC N = 61				Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC
	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	LS-MWD [95 %-KI]
Skala: Verstopfung									
Zyklus 2 Tag 1	67	19,0 (26,60)	3,0 (27,05)	3,3 (2,46)	21	20,1 (26,42)	-1,6 (19,65)	2,4 (4,33)	0,9 [-8,88; 10,67]
Zyklus 3 Tag 1	50	19,0 (26,60)	2,7 (25,94)	3,6 (2,74)	9	20,1 (26,42)	-11,1 (16,67)	-0,8 (6,07)	4,4 [-8,69; 17,45]
Skala: Diarrhö									
Zyklus 2 Tag 1	67	7,9 (16,17)	5,0 (22,66)	4,7 (2,44)	21	16,4 (23,23)	1,6 (26,82)	9,3 (4,32)	-4,6 [-14,33; 5,16]
Zyklus 3 Tag 1	50	7,9 (16,17)	5,3 (20,60)	3,8 (2,72)	9	16,4 (23,23)	-7,4 (36,43)	4,6 (6,08)	-0,8 [-13,88; 12,29]
Skala: Finanzielle Belastung									
Zyklus 2 Tag 1	67	22,8 (30,18)	-3,0 (20,70)	-2,0 (2,13)	21	17,6 (27,43)	4,8 (19,11)	4,3 (3,68)	-6,4 [-14,71; 2,00]
Zyklus 3 Tag 1	50	22,8 (30,18)	-1,3 (16,44)	-1,0 (2,35)	9	17,6 (27,43)	-7,4 (14,70)	-9,7 (5,12)	8,7 [-2,40; 19,72]

a: Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten (Visite zu Studienbeginn und mindestens eine Visite nach Baseline)

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least square means; MMRM: Mixed-effect Model with Repeated Measurements; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Im Ivosidenib + BSC-Arm zeigte sich zu Zyklus 2 Tag 1 gegenüber Placebo + BSC eine statistisch signifikante Verbesserung in der Krankheitssymptomatik gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 in den Skalen Dyspnoe und Schmerzen. Zu Zyklus 3 Tag 1 und für alle anderen Skalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse, dass trotz der Gabe der zielgerichteten anti-Tumor Therapie Ivosidenib zu BSC der Gesundheitszustand besser erhalten blieb.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Dem Vergleich von Ivosidenib gegenüber BSC liegt die Phase-3-Studie ClarIDHy, AG120-C-005 zugrunde. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann aufgrund der eindeutigen Definitionen der Endpunkte und der Vergleichbarkeit der Patienten-charakteristika ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ClarIDHy	Der von der internationalen Forschungsgruppe (International research group European Quality of Life) entwickelte European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen (EQ-5D) ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustandes. Der Fragebogen umfasst einen deskriptiven Teil und die EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS), die den Gesundheitszustand darstellt. Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung am Zyklus 1 Tag 1 und an Tag 1 jedes Behandlungszyklus bis zum Ende der Behandlung und danach alle 12 Wochen bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie statt. Im vorliegenden Dossier wird die EQ-5D VAS zur Bestimmung des Gesundheitszustands herangezogen. Die Skala der EQ-5D VAS reicht von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Zustand). Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands wird

Studie	Operationalisierung
	dabei durch den Patienten selbst anhand der EQ-5D VAS vorgenommen. Hinsichtlich der Interpretation bedeutet also ein höherer Wert eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. Methodik: Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn. Dabei bedeutet eine positive Änderung gegenüber dem Studienbeginn eine Verbesserung. Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 21.06.2021.
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ClarIDHy	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-38 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Der Gesundheitszustand, erhoben mit EQ-5D VAS, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie ClarIDHy. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Patienten des Placebo-Arms wurde bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung ein Behandlungswechsel zu Ivosidenib ermöglicht. Zum Datenbankschluss der Analyse der EQ-5D VAS vom 21.06.2021 waren 43 Patienten (70,5 %) des Placebo-Arms zu einer Ivosidenib-Behandlung gewechselt. Das ITT-Prinzip wurde formal angewendet, aufgrund des Anteils an Behandlungswechseln ist der resultierende ITT-Schätzer jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. In die Auswertungen wurden randomisierte Patienten einbezogen, die eine Beurteilung zu Studienbeginn und mindestens eine weitere Beurteilung danach hatten. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder

sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand oder der Lebensqualität ist in der vorliegenden Therapiesituation (palliative Zweitlinie mit sehr ungünstiger Prognose) schwierig, insbesondere im Hinblick des Erreichens hoher Rücklaufquoten. Nichtsdestotrotz wurden in der Studie ClarIDHy patientenberichtete Endpunkte im Studiendesign berücksichtigt und erhoben.

In Tabelle 4-39 sind die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS dargestellt. Im Ivosidenib + BSC-Arm wie auch im Placebo + BSC-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich verstorbener Patienten) nur zu Studienbeginn bei ≥ 70 % und sind danach nur zu Zyklus 3 Tag 1 im zweistelligen Bereich. Dies zeigt, dass die vorliegende Erkrankung sehr aggressiv und belastend für die Patienten ist. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätsendpunkten und dem guten Verträglichkeitsprofil. In Tabelle 4-40 sind ergänzend die Auswertungen für Zyklus 2 Tag 1 und Zyklus 3 Tag 1 dargestellt. Es werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Zeitpunkt	Ivosidenib + BSC (N = 126)		Placebo + BSC (N = 61)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Studienbeginn	108/126 (85,7)	108/126 (85,7)	52/61 (85,2)	52/61 (85,2)
Zyklus 2 Tag 1	3/126 (2,4)	3/120 (2,5)	0/61 (0)	0/56 (0)
Zyklus 2 Tag 15	0/126 (0)	0/117 (0)	0/61 (0)	0/52 (0)
Zyklus 3 Tag 1	50/126 (39,7)	50/114 (43,9)	12/61 (19,7)	12/37 (32,4)
Zyklus 4 Tag 1	2/126 (1,6)	2/107 (1,9)	0/61 (0)	0/26 (0)
Zyklus 5 Tag 1	0/126 (0)	0/94 (0)	0/61 (0)	0/13 (0)
Zyklus 5 Tag 15	0/126 (0)	0/94 (0)	0/61 (0)	0/11 (0)
Zyklus 6Tag 1	0/126 (0)	0/94 (0)	0/61 (0)	0/11 (0)
Zyklus 7 Tag 1	1/126 (0,8)	1/87 (1,1)	0/61 (0)	0/7 (0)
Zyklus 8 Tag 1	0/126 (0)	0/83 (0)	0/61 (0)	0/3 (0)
Zyklus 8 Tag 15	0/126 (0)	0/80 (0)	0/61 (0)	0/3 (0)
Zyklus 9 Tag 1	0/126 (0)	0/75 (0)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 10 Tag 1	0/126 (0)	0/71 (0)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 11 Tag 1	0/126 (0)	0/66 (0)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 12 Tag 1	0/126 (0)	0/62 (0)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 13 Tag 1	0/126 (0)	0/57 (0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 14 Tag 1	1/126 (0,8)	1/53 (1,9)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 15 Tag 1	0/126 (0)	0/50 (0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 16 Tag 1	0/126 (0)	0/48 (0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 17 Tag 1	0/126 (0)	0/46 (0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 18Tag 1	0/126 (0)	0/44 (0)	0/61 (0)	0/1 (0)

Zeitpunkt	Ivosidenib + BSC (N = 126)		Placebo + BSC (N = 61)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Zyklus 19Tag 1	0/126 (0)	0/43 (0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 20Tag 1	0/126 (0)	0/38 (0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 21Tag 1	0/126 (0)	0/33 (0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 22Tag 1	0/126 (0)	0/30 (0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 23Tag 1	0/126 (0)	0/27 (0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 24Tag 1	0/126 (0)	0/25 (0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 25Tag 1	0/126 (0)	0/22 (0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 26Tag 1	2/126 (1,6)	2/21 (9,5)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 27Tag 1	0/126 (0)	0/19 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 28Tag 1	0/126 (0)	0/17 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 29Tag 1	0/126 (0)	0/16 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 30Tag 1	0/126 (0)	0/16 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 31Tag 1	0/126 (0)	0/11 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 32Tag 1	1/126 (0,8)	1/11 (9,1)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 33Tag 1	1/126 (0,8)	1/10 (10,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 34Tag 1	0/126 (0)	0/9 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 35Tag 1	0/126 (0)	0/8 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 36Tag 1	0/126 (0)	0/6 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 37Tag 1	0/126 (0)	0/5 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 38Tag 1	0/126 (0)	0/4 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 39Tag 1	0/126 (0)	0/4 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 40Tag 1	0/126 (0)	0/3 (0)	0/61 (0)	0/0

Zeitpunkt	Ivosidenib + BSC (N = 126)		Placebo + BSC (N = 61)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Zyklus 41Tag 1	0/126 (0)	0/3 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 42Tag 1	0/126 (0)	0/2 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 43Tag 1	0/126 (0)	0/1 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 44Tag 1	0/126 (0)	0/1 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 45Tag 1	0/126 (0)	0/1 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 47Tag 1	0/126 (0)	0/1 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 48Tag 1	0/126 (0)	0/1 (0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 49Tag 1	0/126 (0)	0/1 (0)	0/61 (0)	0/0
Behandlungsende [c]	56/126 (44,4)	56/125 (44,8)	27/61 (44,3)	27/59 (45,8)
Sicherheitsnachbeobachtung [c]	4/126 (3,2)	4/103 (3,9)	0/61 (0)	0/8 (0)

a: Anzahl an Patienten, die sich zum jeweiligen Besuch noch in der Studie befanden und den Fragebogen ausfüllten (in der jeweiligen Behandlungsgruppe)

b: Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der geplanten Bewertung noch am Leben waren und keinen Behandlungswechsel hatten (mit Todesdatum oder Datum des letzten Kontakts oder des Behandlungswechsels vor der geplanten Bewertung)

c: Individuell unterschiedliches Behandlungsende bzw. Ende der Sicherheitsnachbeobachtung

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen; ITT: Intention to treat; N: Anzahl, VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen [MWD]) auf Basis von MMRM des Gesundheitszustands: EQ-5D VAS aus RCT (ITT-Population)

EQ-5D VAS	**Ivosidenib + BSC N = 126**				**Placebo + BSC N = 61**				**Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC**
	Anzahl der Patienten [a]	**Baseline MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn (SD)**	**LS-Means (SE)**	**Anzahl der Patienten [a]**	**Baseline MW (SD)**	**Änderung zu Studienbeginn (SD)**	**LS-Means (SE)**	**LS-MWD [95 %-KI]**
Gesamtpopulation									
Baseline	108	69,9 (18,09)	–	–	52	63,9 (21,68)	–	–	–
Zyklus 2 Tag 1	3	–	−4,3 (10,69)	−6,15 (18,20)	0	–	–	NE	NE
Zyklus 3 Tag 1	46	–	4,6 (13,48)	5,14 (2,39)	9	–	−2,8 (7,76)	−12,64 (5,06)	**17,78 [6,6; 29,0]**

a: Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten (Visite zu Studienbeginn und mindestens eine Visite nach Baseline)

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least square means; MMRM: Mixed-effect Model with Repeated Measurements; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: nicht schätzbar; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Im Ivosidenib + BSC-Arm zeigte sich zu Zyklus 3 Tag 1 gegenüber Placebo + BSC eine statistisch signifikante Verbesserung im Gesundheitszustand gemessen mit dem EQ-5D VAS. Zu Zyklus 2 Tag 1 lässt sich kein Effekt schätzen.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Dem Vergleich von Ivosidenib gegenüber BSC liegt die Phase-3-Studie ClarIDHy, AG120-C-005 zugrunde. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann aufgrund der eindeutigen Definitionen der Endpunkte und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21

Studie	Operationalisierung
ClarIDHy	Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus (Aaronson et al. 1993). Der EORTC QLQ-BIL21 ist ein validiertes, krankheitsspezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 (Friend et al. 2011; Kaupp-Roberts et al. 2016). Er erfasst die Lebensqualität spezifisch für Patienten mit Cholangiokarzinom und Gallenblasenkarzinom. Der Fragebogen umfasst insgesamt 21 Items, die sich in fünf Symptomskalen und drei einzelne Items unterteilen. Die Symptomskalen gruppieren Items zur Nahrungsaufnahme (vier Items), Ikterus (drei Items), Müdigkeit (drei Items), Schmerz (vier Items) und Angst (vier Items). Die drei einzelnen Items umfassen Nebenwirkungen der Behandlung, Schwierigkeiten mit Drainagebeu-

Studie	Operationalisierung
	tel/ -schläuchen und Sorgen über Gewichtsverlust. Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung am Zyklus 1 Tag 1 und an Tag 1 jedes Behandlungszyklus bis zum Ende der Behandlung und danach alle 12 Wochen bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie statt. Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die fünf Funktionsskalen und die globale Skala für den Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und der EORTC QLQ-BIL21 herangezogen. Der Wertebereich aller Skalen des EORTC QLQ-C30 reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert eine Verbesserung der Funktion widerspiegelt. Hinsichtlich der Interpretation bedeutet also eine höhere Punktzahl eine Verbesserung der Lebensqualität. Die einzelnen Items des EORTC QLQ-BIL21 werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet, welche wiederum zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte bedeuten eine Verschlechterung der Symptome und damit eine Verschlechterung der Lebensqualität (Friend et al. 2011; Kaupp-Roberts et al. 2016). Methodik: Es erfolgt eine deskriptive Darstellung der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn. Bei dem EORTC QLQ-C30 bedeutet eine positive Änderung gegenüber dem Studienbeginn eine Verbesserung der Lebensqualität. Bei dem EORTC QLQ-BIL21 bedeutet eine positive Änderung gegenüber dem Studienbeginn eine Verschlechterung der Lebensqualität. Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 21.06.2021.
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	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ClarIDHy	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-42 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie ClarIDHy. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Patienten des Placebo-Arms wurde bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung ein Behandlungswechsel zu Ivosidenib ermöglicht. Zum Datenbankschluss der Analyse des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BIL21 vom 21.06.2021 waren 43 Patienten (70,5 %) des Placebo-Arms zu einer Ivosidenib-Behandlung gewechselt. Das ITT-Prinzip wurde formal angewendet, aufgrund des Anteils an Behandlungswechseln ist der resultierende ITT-Schätzer jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. In die Auswertungen wurden randomisierte Patienten einbezogen, die eine Beurteilung zu Studienbeginn und mindestens eine weitere Beurteilung danach hatten. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand oder der Lebensqualität ist in der vorliegenden Therapiesituation (palliative Zweitlinie mit sehr ungünstiger Prognose) schwierig, insbesondere im Hinblick des Erreichens hoher Rücklaufquoten. Nichtsdestotrotz wurden in der Studie ClarIDHy patientenberichtete Endpunkte im Studiendesign berücksichtigt und erhoben.

In der Studienpublikation (Zhu et al. 2021) wird dargelegt, dass bei Patienten im Ivosidenib + BSC-Arm die Lebensqualität deutlich besser erhalten blieb, als im Placebo + BSC-Arm (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-BIL21). In der genannten Analyse zeigte sich zu Zyklus 2, Tag 1 eine statistisch signifikante Verbesserung für die EORTC QLQ-C30 Skalen physische Funktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion und für die EORTC QLQ-BIL21 Skalen Angst und Müdigkeit. Zu Zyklus 3 Tag 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die EORTC QLQ-C30 Skalen physische Funktion und emotionale Funktion. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse, dass trotz der Gabe der zielgerichteten anti-Tumor Therapie Ivosidenib zu BSC die Lebensqualität besser erhalten blieb.

In Tabelle 4-43 und Tabelle 4-44 sind die Rücklaufquoten für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BIL21 dargestellt. Im Ivosidenib + BSC-Arm wie auch im Placebo + BSC-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich verstorbener Patienten) für beide Instrumente nur zu Studienbeginn bei ≥ 70 %. Dies zeigt, dass die vorliegende Erkrankung sehr aggressiv und belastend für die Patienten ist. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätsendpunkten und dem guten Verträglichkeitsprofil. In Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46 sind ergänzend die Auswertungen für Zyklus 2 Tag 1 und Zyklus 3 Tag 1 für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und den EORTC QLQ-BIL21 dargestellt. Es werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Zeitpunkt	Ivosidenib + BSC (N = 126)		Placebo + BSC (N = 61)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Studienbeginn	114/126 (90,5)	114/126 (90,5)	53/61 (86,9)	53/61 (86,9)
Zyklus 2 Tag 1	68/126 (54,0)	68/120 (56,7)	24/61 (39,3)	24/56 (42,9)
Zyklus 2 Tag 15	26/126 (20,6)	26/117 (22,2)	12/61 (19,7)	12/52 (23,1)
Zyklus 3 Tag 1	52/126 (41,3)	52/114 (45,6)	12/61 (19,7)	12/37 (32,4)
Zyklus 4 Tag 1	56/126 (44,4)	56/107 (52,3)	9/61 (14,8)	9/26 (34,6)
Zyklus 5 Tag 1	38/126 (30,2)	38/94 (40,4)	6/61 (9,8)	6/13 (46,2)
Zyklus 5 Tag 15	9/126 (7,1)	9/94 (9,6)	2/61 (3,3)	2/11 (18,2)
Zyklus 6Tag 1	34/126 (27,0)	34/94 (36,2)	3/61 (4,9)	3/11 (27,3)
Zyklus 7 Tag 1	43/126 (34,1)	43/87 (49,4)	3/61 (4,9)	3/7 (42,9)
Zyklus 8 Tag 1	32/126 (25,4)	32/83 (38,6)	1/61 (1,6)	1/3 (33,3)
Zyklus 8 Tag 15	4/126 (3,2)	4/80 (5,0)	0/61 (0)	0/3 (0)
Zyklus 9 Tag 1	29/126 (23,0)	29/75 (38,7)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 10 Tag 1	27/126 (21,4)	27/71 (38,0)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 11 Tag 1	25/126 (19,8)	25/66 (37,9)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 12 Tag 1	22/126 (17,5)	22/62 (35,5)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 13 Tag 1	18/126 (14,3)	18/57 (31,6)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 14 Tag 1	17/126 (13,5)	17/53 (32,1)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 15 Tag 1	16/126 (12,7)	16/50 (32,0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 16 Tag 1	14/126 (11,1)	14/48 (29,2)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 17 Tag 1	11/126 (8,7)	11/46 (23,9)	0/61 (0)	0/1 (0)

Zeitpunkt	Ivosidenib + BSC (N = 126)		Placebo + BSC (N = 61)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Zyklus 18Tag 1	11/126 (8,7)	11/44 (25,0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 19Tag 1	11/126 (8,7)	11/43 (25,6)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 20Tag 1	8/126 (6,3)	8/38 (21,1)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 21Tag 1	7/126 (5,6)	7/33 (21,2)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 22Tag 1	6/126 (4,8)	6/30 (20,0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 23Tag 1	7/126 (5,6)	7/27 (25,9)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 24Tag 1	7/126 (5,6)	7/25 (28,0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 25Tag 1	4/126 (3,2)	4/22 (18,2)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 26Tag 1	4/126 (3,2)	4/21 (19,0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 27Tag 1	4/126 (3,2)	4/19 (21,1)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 28Tag 1	2/126 (1,6)	2/17 (11,8)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 29Tag 1	1/126 (0,8)	1/16 (6,3)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 30Tag 1	2/126 (1,6)	2/16 (12,5)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 31Tag 1	2/126 (1,6)	2/11 (18,2)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 32Tag 1	2/126 (1,6)	2/11 (18,2)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 33Tag 1	3/126 (2,4)	3/10 (30,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 34Tag 1	3/126 (2,4)	3/9 (33,3)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 35Tag 1	1/126 (0,8)	1/8 (12,5)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 36Tag 1	1/126 (0,8)	1/6 (16,7)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 37Tag 1	1/126 (0,8)	1/5 (20,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 38Tag 1	1/126 (0,8)	1/4 (25,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 39Tag 1	1/126 (0,8)	1/4 (25,0)	0/61 (0)	0/0

Zeitpunkt	Ivosidenib + BSC (N = 126)		Placebo + BSC (N = 61)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Zyklus 40Tag 1	1/126 (0,8)	1/3 (33,3)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 41Tag 1	1/126 (0,8)	1/3 (33,3)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 42Tag 1	1/126 (0,8)	1/2 (50,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 43Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 44Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 45Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 47Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 48Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 49Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Behandlungsende [c]	69/126 (54,8)	69/125 (55,2)	32/61 (52,5)	32/59 (54,2)
Sicherheitsnachbeobachtung [c]	25/126 (19,8)	25/103 (24,3)	0/61 (0)	0/8 (0)

a: Anzahl an Patienten, die sich zum jeweiligen Besuch noch in der Studie befanden und den Fragebogen ausfüllten (in der jeweiligen Behandlungsgruppe)

b: Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der geplanten Bewertung noch am Leben waren und keinen Behandlungswechsel hatten (mit Todesdatum oder Datum des letzten Kontakts oder des Behandlungswechsels vor der geplanten Bewertung)

c: Individuell unterschiedliches Behandlungsende bzw. Ende der Sicherheitsnachbeobachtung

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; N: Anzahl

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-BIL21

Zeitpunkt	Ivosidenib + BSC (N = 126)		Placebo + BSC (N = 61)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Studienbeginn	108/126 (85,7)	108/126 (85,7)	52/61 (85,2)	52/61 (85,2)
Zyklus 2 Tag 1	68/126 (54,0)	68/120 (56,7)	23/61 (37,7)	23/56 (41,1)
Zyklus 2 Tag 15	24/126 (19,0)	24/117 (20,5)	11/61 (18,0)	11/52 (21,2)
Zyklus 3 Tag 1	52/126 (41,3)	52/114 (45,6)	12/61 (19,7)	12/37 (32,4)
Zyklus 4 Tag 1	54/126 (42,9)	54/107 (50,5)	9/61 (14,8)	9/26 (34,6)
Zyklus 5 Tag 1	38/126 (30,2)	38/94 (40,4)	6/61 (9,8)	6/13 (46,2)
Zyklus 5 Tag 15	9/126 (7,1)	9/94 (9,6)	2/61 (3,3)	2/11 (18,2)
Zyklus 6Tag 1	34/126 (27,0)	34/94 (36,2)	3/61 (4,9)	3/11 (27,3)
Zyklus 7 Tag 1	43/126 (34,1)	43/87 (49,4)	3/61 (4,9)	3/7 (42,9)
Zyklus 8 Tag 1	32/126 (25,4)	32/83 (38,6)	1/61 (1,6)	1/3 (33,3)
Zyklus 8 Tag 15	4/126 (3,2)	4/80 (5,0)	0/61 (0)	0/3 (0)
Zyklus 9 Tag 1	29/126 (23,0)	29/75 (38,7)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 10 Tag 1	26/126 (20,6)	26/71 (36,6)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 11 Tag 1	25/126 (19,8)	25/66 (37,9)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 12 Tag 1	22/126 (17,5)	22/62 (35,5)	0/61 (0)	0/2 (0)
Zyklus 13 Tag 1	18/126 (14,3)	18/57 (31,6)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 14 Tag 1	17/126 (13,5)	17/53 (32,1)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 15 Tag 1	16/126 (12,7)	16/50 (32,0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 16 Tag 1	14/126 (11,1)	14/48 (29,2)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 17 Tag 1	11/126 (8,7)	11/46 (23,9)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 18Tag 1	11/126 (8,7)	11/44 (25,0)	0/61 (0)	0/1 (0)

Zeitpunkt	Ivosidenib + BSC (N = 126)		Placebo + BSC (N = 61)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Zyklus 19Tag 1	11/126 (8,7)	11/43 (25,6)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 20Tag 1	8/126 (6,3)	8/38 (21,1)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 21Tag 1	6/126 (4,8)	6/33 (18,2)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 22Tag 1	6/126 (4,8)	6/30 (20,0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 23Tag 1	7/126 (5,6)	7/27 (25,9)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 24Tag 1	7/126 (5,6)	7/25 (28,0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 25Tag 1	4/126 (3,2)	4/22 (18,2)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 26Tag 1	4/126 (3,2)	4/21 (19,0)	0/61 (0)	0/1 (0)
Zyklus 27Tag 1	4/126 (3,2)	4/19 (21,1)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 28Tag 1	2/126 (1,6)	2/17 (11,8)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 29Tag 1	1/126 (0,8)	1/16 (6,3)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 30Tag 1	2/126 (1,6)	2/16 (12,5)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 31Tag 1	2/126 (1,6)	2/11 (18,2)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 32Tag 1	2/126 (1,6)	2/11 (18,2)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 33Tag 1	3/126 (2,4)	3/10 (30,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 34Tag 1	3/126 (2,4)	3/9 (33,3)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 35Tag 1	1/126 (0,8)	1/8 (12,5)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 36Tag 1	1/126 (0,8)	1/6 (16,7)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 37Tag 1	1/126 (0,8)	1/5 (20,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 38Tag 1	1/126 (0,8)	1/4 (25,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 39Tag 1	1/126 (0,8)	1/4 (25,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 40Tag 1	1/126 (0,8)	1/3 (33,3)	0/61 (0)	0/0

Zeitpunkt	Ivosidenib + BSC (N = 126)		Placebo + BSC (N = 61)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Zyklus 41Tag 1	1/126 (0,8)	1/3 (33,3)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 42Tag 1	1/126 (0,8)	1/2 (50,0)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 43Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 44Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 45Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 47Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 48Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Zyklus 49Tag 1	1/126 (0,8)	1/1 (100)	0/61 (0)	0/0
Behandlungsende [c]	69/126 (54,8)	69/125 (55,2)	31/61 (50,8)	31/59 (52,5)
Sicherheitsnachbeobachtung [c]	25/126 (19,8)	25/103 (24,3)	0/61 (0)	0/8 (0)

a: Anzahl an Patienten, die sich zum jeweiligen Besuch noch in der Studie befanden und den Fragebogen ausfüllten (in der jeweiligen Behandlungsgruppe)

b: Anteil der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, im Verhältnis zur Anzahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der geplanten Bewertung noch am Leben waren und keinen Behandlungswechsel hatten (mit Todesdatum oder Datum des letzten Kontakts oder des Behandlungswechsels vor der geplanten Bewertung)

c: Individuell unterschiedliches Behandlungsende bzw. Ende der Sicherheitsnachbeobachtung

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); EORTC QLQ-BIL21: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module; ITT: Intention to treat; N: Anzahl

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen [MWD]) auf Basis von MMRM der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT (ITT-Population)

EORTC QLQ-C30	Ivosidenib + BSC N= 126				Placebo + BSC N = 61				Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC
	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	LS-MWD [95 %-KI]
Gesamtpopulation									
Skala: Physische Funktion									
Zyklus 2 Tag 1	67	74,5 (23,23)	-1,2 (14,81)	-2,4 (1,75)	21	74,0 (17,11)	-14,3 (17,03)	-13,4 (2,95)	**11,0 [4,23; 17,71]**
Zyklus 3 Tag 1	50	74,5 (23,23)	3,3 (11,21)	-0,3 (1,89)	9	74,0 (17,11)	-0,7 (16,14)	-12,6 (3,86)	**12,3 [3,88; 20,76]**
Skala: Rollenfunktion									
Zyklus 2 Tag 1	67	64,9 (32,01)	-2,0 (18,92)	-4,6 (2,38)	21	65,4 (27,32)	-5,6 (29,03)	-6,7 (4,12)	2,1 [-7,20; 11,45]
Zyklus 3 Tag 1	50	64,9 (32,01)	4,0 (21,44)	1,1 (2,63)	9	65,4 (27,32)	3,7 (21,70)	-6,0 (5,71)	7,1 [-5,20; 19,45]
Skala: Kognitive Funktion									
Zyklus 2 Tag 1	67	81,0 (20,31)	1,0 (18,55)	0,2 (1,91)	21	82,7 (18,19)	-7,9 (24,51)	-8,1 (3,32)	**8,3 [0,80; 15,84]**
Zyklus 3 Tag 1	50	81,0 (20,31)	0,7 (20,75)	0,2 (2,12)	9	82,7 (18,19)	1,9 (10,02)	-2,6 (4,66)	2,8 [-7,25; 12,86]
Skala: Emotionale Funktion									
Zyklus 2 Tag 1	67	78,5 (20,74)	0,9 (19,20)	0,3 (1,96)	21	77,0 (18,56)	-10,7 (24,46)	-13,5 (3,37)	**13,8 [6,08; 21,43]**
Zyklus 3 Tag 1	50	78,5 (20,74)	3,3 (15,52)	1,3 (2,15)	9	77,0 (18,56)	-6,5 (11,62)	-17,5 (4,59)	**18,8 [8,82; 28,74]**
Skala: Soziale Funktion									
Zyklus 2 Tag 1	67	69,6 (25,88)	-2,0 (23,66)	-2,3 (2,45)	21	70,1 (28,19)	-6,3 (24,42)	-11,8 (4,24)	9,6 [-0,04; 19,21]
Zyklus 3 Tag 1	50	69,6 (25,88)	5,3 (23,68)	4,2 (2,71)	9	70,1 (28,19)	3,7 (27,36)	-3,4 (5,90)	7,6 [-5,12; 20,35]
Skala: Globaler Gesundheitsstatus									
Zyklus 2 Tag 1	67	63,3 (22,79)	-5,1 (16,91)	-5,3 (2,05)	21	58,5 (19,44)	-7,1 (20,96)	-11,8 (3,58)	6,5 [-1,59; 14,61]
Zyklus 3 Tag 1	50	63,3 (22,79)	-0,2 (16,71)	-0,6 (2,27)	9	58,5 (19,44)	17,6 (23,36)	2,7 (5,00)	-3,3 [-14,05; 7,49]

EORTC QLQ-C30	Ivosidenib + BSC N= 126				Placebo + BSC N = 61				Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC
	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	LS-MWD [95 %-KI]
a: Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten (Visite zu Studienbeginn und mindestens eine Visite nach Baseline) BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least square means; MMRM: Mixed-effect Model with Repeated Measurements; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: nicht schätzbar; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

Im Ivosidenib + BSC-Arm zeigte sich zu Zyklus 2 Tag 1 gegenüber Placebo + BSC eine statistisch signifikante Verbesserung in der Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in den Skalen physische Funktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion. Zu Zyklus 3 Tag 1 bestätigte sich dieser Vorteil für EORTC QLQ-C30 Skalen physische Funktion und emotionale Funktion. Für alle anderen Skalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse, dass trotz der Gabe der zielgerichteten anti-Tumor Therapie Ivosidenib zu BSC die Lebensqualität besser erhalten blieb.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die mittlere Veränderung (Mittelwertdifferenzen [MWD]) auf Basis von MMRM der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-BIL21 aus RCT (ITT-Population)

EORTC QLQ-BIL21	Ivosidenib + BSC N = 126				Placebo + BSC N = 61				Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC
	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	LS-MWD [95 %-KI]
Gesamtpopulation									
Skala: Nahrungsaufnahme									
Zyklus 2 Tag 1	65	23,2 (20,60)	3,1 (16,44)	4,3 (1,84)	20	26,1 (25,99)	0,4 (17,41)	3,6 (3,18)	0,7 [-6,57; 7,87]
Zyklus 3 Tag 1	48	23,2 (20,60)	-1,7 (18,27)	-2,0 (2,02)	9	26,1 (25,99)	-6,5 (23,85)	4,1 (4,23)	-6,1 [-15,33; 3,10]

EORTC QLQ-BIL21	Ivosidenib + BSC N = 126				Placebo + BSC N = 61				Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC
	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	LS-MWD [95 %-KI]
Skala: Ikterus									
Zyklus 2 Tag 1	65	7,7 (13,20)	0,0 (11,28)	0,1 (1,18)	20	11,1 (15,87)	-2,8 (11,33)	-1,8 (2,12)	1,9 [-2,88; 6,65]
Zyklus 3 Tag 1	48	7,7 (13,20)	-2,8 (10,63)	-2,2 (1,35)	9	11,1 (15,87)	-9,9 (6,68)	-6,9 (3,08)	4,7 [-1,88; 11,33]
Skala: Müdigkeit									
Zyklus 2 Tag 1	65	47,3 (29,59)	-1,5 (22,38)	0,0 (2,39)	20	49,4 (27,95)	8,9 (31,34)	13,2 (4,17)	**-13,2 [-22,67; -3,77]**
Zyklus 3 Tag 1	48	47,3 (29,59)	-6,3 (25,92)	-5,3 (2,65)	9	49,4 (27,95)	-7,4 (20,03)	-1,4 (5,67)	-3,9 [-16,20; 8,38]
Skala: Schmerz									
Zyklus 2 Tag 1	65	22,8 (19,65)	5,6 (19,16)	5,0 (1,95)	20	32,7 (24,75)	4,6 (25,00)	10,1 (3,50)	-5,1 [-12,99; 2,80]
Zyklus 3 Tag 1	48	22,8 (19,65)	2,1 (15,61)	2,2 (2,17)	9	32,7 (24,75)	-17,6 (15,84)	-2,1 (4,72)	4,3 [-5,89; 14,56]
Skala: Angst									
Zyklus 2 Tag 1	65	42,1 (24,31)	-2,9 (21,32)	-2,1 (2,24)	20	47,1 (25,61)	5,4 (23,46)	9,6 (3,87)	**-11,8 [-20,57; -2,96]**
Zyklus 3 Tag 1	48	42,1 (24,31)	-5,9 (21,81)	-5,7 (2,46)	9	47,1 (25,61)	-2,8 (18,16)	0,2 (5,14)	-5,8 [-17,05; 5,36]
Skala: Nebenwirkungen der Behandlung									
Zyklus 2 Tag 1	65	26,5 (27,63)	-2,6 (31,35)	-0,1 (2,59)	20	25,6 (30,69)	0,0 (43,26)	1,8 (4,57)	-1,9 [-12,28; 8,38]
Zyklus 3 Tag 1	48	26,5 (27,63)	-6,3 (30,49)	-3,9 (2,91)	9	25,6 (30,69)	3,7 (35,14)	4,0 (6,37)	-7,9 [-21,67; 5,84]
Skala: Schwierigkeiten mit Drainagebeutel/-schläuchen									
Zyklus 2 Tag 1	65	1,2 (7,80)	1,5 (10,91)	1,9 (1,22)	20	0,6 (4,62)	0,0 (10,81)	-0,4 (2,19)	2,3 [-2,61; 7,26]
Zyklus 3 Tag 1	48	1,2 (7,80)	-1,4 (6,73)	-0,3 (1,40)	9	0,6 (4,62)	3,7 (11,11)	3,3 (3,18)	-3,6 [-10,45; 3,21]
Skala: Sorgen über Gewichtsverlust									
Zyklus 2 Tag 1	65	21,6 (28,57)	-5,1 (27,78)	-3,3 (2,54)	20	20,5 (29,63)	-1,7 (27,52)	0,0 (4,42)	-3,3 [-13,33; 6,73]
Zyklus 3 Tag 1	48	21,6 (28,57)	-9,0 (23,56)	-5,8 (2,82)	9	20,5 (29,63)	-3,7 (45,47)	-0,7 (6,00)	-5,1 [-18,13; 7,88]

EORTC QLQ-BIL21	Ivosidenib + BSC N = 126				Placebo + BSC N = 61				Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC
	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	Anzahl der Patienten [a]	Baseline MW (SD)	Änderung zu Studien-beginn (SD)	LS-Means (SE)	LS-MWD [95 %-KI]
a: Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten (Visite zu Studienbeginn und mindestens eine Visite nach Baseline) BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); EORTC QLQ-BIL21: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Means: Least square means; MMRM: Mixed-effect Model with Repeated Measurements; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Im Ivosidenib + BSC-Arm zeigte sich zu Zyklus 2 Tag 1 gegenüber Placebo + BSC eine statistisch signifikante Verbesserung in der Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-BIL21 in den Skalen Angst und Müdigkeit (ein Sinken der Werte bedeutet eine Verbesserung der Lebensqualität). Zu Zyklus 3 Tag 1 und für alle anderen Skalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse, dass trotz der Gabe der zielgerichteten anti-Tumor Therapie Ivosidenib zu BSC die Lebensqualität besser erhalten blieb.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Dem Vergleich von Ivosidenib gegenüber Best Supportive Care liegt die Phase-3-Studie ClarIDHy, AG120-C-005 zugrunde. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann aufgrund der eindeutigen Definitionen der Endpunkte und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ClarIDHy	Für die Sicherheitsanalysen wird die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Diese entspricht im Wesentlichen der ITT-Population. Die Sicherheitsanalyse umfasst nur unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) berichtet wurden. TEAE sind 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. Alle SUE, die als mit der Studienbehandlung zusammenhängend bewertet wurden und die > 28 Tage nach der Behandlung auftraten, wurden ebenfalls berichtet. Alle UE wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Wörterbuch Version 21.1 nach Systemorganklassen (SOC) und/oder bevorzugten Bezeichnungen (PT) kategorisiert. Der Schweregrad wurde auf der Grundlage der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.03 eingestuft. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden im Rahmen des Dossiers die Zeiten von der Randomisierung bis zum Auftreten eines UE beider Behandlungsarme verglichen. Dafür wurden post hoc Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Kaplan-Meier-Kurven werden für jede Ereigniszeitanalyse dargestellt. Die UE werden im vorliegenden Dossier wie folgt operationalisiert:

Studie	Operationalisierung
	• UE • SUE • Schwere UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch führen UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, werden zusätzlich ohne Erfassung der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, dargestellt. UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, umfassen die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen". Für die Kategorien UE, SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen, erfolgte zusätzlich eine Auswertung auf Ebene der SOC und PT entsprechend der Vorgaben der Modulvorlage. Zusätzlich erfolgt eine deskriptive Darstellung der UE, die zum Tod führen (auch nach SOC und PT). Methodik: Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen systemischen Behandlungen der fortgeschrittenen Erkrankung (1 vs. 2). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Ergebnisse der Datenschnitte 31.01.2019, 31.05.2020 und 21.06.2021 berichtet.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; QTc: QT Intervall; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ClarIDHy	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-48 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

UE wurden anhand von MedDRA Version 21.1 kodiert und nach SOC und/oder PT kategorisiert. Es wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Die Beobachtungsdauer war in der Interventionsgruppe und in der Vergleichsgruppe unterschiedlich. Aus diesem Grund werden im Rahmen des Dossiers Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) post hoc dargestellt. Patienten des Placebo-Arms wurde bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung ein Behandlungswechsel zu Ivosidenib ermöglicht. Für den Datenschnitt vom 31.05.2020 war die mediane Zeit bis zum Behandlungswechsel bei den 43 Patienten mit einem Behandlungswechsel auf Ivosidenib 2,43 Monate (Servier Deutschland GmbH 2023a). Zum Datenbankschluss der Analyse der Verträglichkeitsendpunkte vom 21.6.2021 waren 43 Patienten (70,5 %) des Placebo-Arms zu einer Ivosidenib-Behandlung gewechselt. In die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte gingen alle Ereignisse der Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die deskriptive Darstellung der Verträglichkeit wurden die Ereignisse der Intervention zugeordnet, bei der sie aufgetreten waren: Ivosidenib, Placebo und Ivosidenib nach einem Behandlungswechsel von Placebo. Für die Schätzung des Behandlungseffekts mit Ereigniszeitanalyse wurden alle Ereignisse nach dem Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib zensiert. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]**
Gesamtpopulation					
Datenschnitt vom 31.01.2019					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
115/121 (95,0 %)	0,5 [0,3; 0,5]	57/59 (96,6 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,16 [0,83; 1,61]	0,3448

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)					
36/121 (29,8 %)	18,8 [8,3; NE]	13/59 (22,0 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,57; 2,07]	0,8121
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
55/121 (45,5 %)	7,7 [2,8; NE]	21/59 (35,6 %)	6,5 [2,6; NE]	1,05 [0,63; 1,75]	0,8530
UE, die zum Therapieabbruch führen					
7/121 (5,8 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	6,9 [NE; NE]	0,47 [0,15; 1,55]	0,2079
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
115/121 (95,0 %)	0,5 [0,3; 0,5]	57/59 (96,6 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,16 [0,83; 1,61]	0,3448
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
36/121 (29,8 %)	18,8 [8,3; NE]	13/59 (22,0 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,57; 2,07]	0,8121
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
55/121 (45,5 %)	7,7 [2,8; NE]	21/59 (35,6 %)	6,5 [2,6; NE]	1,05 [0,63; 1,75]	0,8530
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
7/121 (5,8 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	6,9 [NE; NE]	0,47 [0,15; 1,55]	0,2079
UE, die zum Tod führen					
4/121 (3,3 %)	–	0/59 (0,0 %)	–	–	–
Datenschnitt vom 31.05.2020					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
120/123 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,5]	57/59 (96,6 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,09 [0,79; 1,50]	0,5806
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
42/123 (34,1 %)	18,8 [8,9; NE]	14/59 (23,7 %)	NE [NE; NE]	1,00 [0,54; 1,88]	0,9918
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
62/123 (50,4 %)	7,4 [3,0; 13,4]	22/59 (37,3 %)	6,5 [2,6; NE]	1,01 [0,61; 1,67]	0,9688
UE, die zum Therapieabbruch führen					
9/123 (7,3 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	6,9 [NE; NE]	0,47 [0,14; 1,53]	0,1982
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
120/123 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,5]	57/59 (96,6 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,09 [0,79; 1,50]	0,5806
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
42/123 (34,1 %)	18,8 [8,9; NE]	14/59 (23,7 %)	NE [NE; NE]	1,00 [0,54; 1,88]	0,9918
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
62/123 (50,4 %)	7,4 [3,0; 13,4]	22/59 (37,3 %)	6,5 [2,6; NE]	1,01 [0,61; 1,67]	0,9688

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]**
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
9/123 (7,3 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	6,9 [NE; NE]	0,47 [0,14; 1,53]	0,1982
UE, die zum Tod führen					
6/123 (4,9 %)	–	0/59 (0,0 %)	–	–	–
Datenschnitt vom 21.06.2021					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
120/123 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,5]	57/59 (96,6 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,09 [0,79; 1,50]	0,5806
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
43/123 (35,0 %)	18,8 [8,9; NE]	14/59 (23,7 %)	NE [NE; NE]	1,00 [0,54; 1,88]	0,9918
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
63/123 (51,2 %)	7,4 [3,0; 13,4]	22/59 (37,3 %)	6,5 [2,6; NE]	1,01 [0,61; 1,67]	0,9688
UE, die zum Therapieabbruch führen					
9/123 (7,3 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	6,9 [NE; NE]	0,47 [0,14; 1,53]	0,1982
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
120/123 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,5]	57/59 (96,6 %)	0,4 [0,3; 0,5]	1,09 [0,79; 1,50]	0,5806
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
43/123 (35,0 %)	18,8 [8,9; NE]	14/59 (23,7 %)	NE [NE; NE]	1,00 [0,54; 1,88]	0,9918
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
63/123 (51,2 %)	7,4 [3,0; 13,4]	22/59 (37,3 %)	6,5 [2,6; NE]	1,01 [0,61; 1,67]	0,9688
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
9/123 (7,3 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	6,9 [NE; NE]	0,47 [0,14; 1,53]	0,1982
UE, die zum Tod führen					
6/123 (4,9 %)	–	0/59 (0,0 %)	–	–	–
Subpopulation ECOG-PS=0					
Datenschnitt vom 31.01.2019					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
46/48 (95,8 %)	0,4 [0,1; 0,5]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,61 [0,89; 2,89]	0,0847
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
9/48 (18,8 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [1,9; NE]	1,27 [0,27; 6,07]	0,7609
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
14/48 (29,2 %)	NE [8,3; NE]	5/19 (26,3 %)	4,8 [1,9; NE]	0,60 [0,20; 1,80]	0,3597

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]**
UE, die zum Therapieabbruch führen					
0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
46/48 (95,8 %)	0,4 [0,1; 0,5]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,61 [0,89; 2,89]	0,0847
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
9/48 (18,8 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [1,9; NE]	1,27 [0,27; 6,07]	0,7609
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
14/48 (29,2 %)	NE [8,3; NE]	5/19 (26,3 %)	4,8 [1,9; NE]	0,60 [0,20; 1,80]	0,3597
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
UE, die zum Tod führen					
0/49 (0,0 %)	–	0/19 (0,0 %)	–	–	–
Datenschnitt vom 31.05.2020					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
47/49 (95,9 %)	0,4 [0,3; 0,5]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,35 [0,77; 2,35]	0,2571
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
9/49 (18,4 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [1,9; NE]	0,86 [0,23; 3,27]	0,8236
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
15/49 (30,6 %)	NE [8,3; NE]	6/19 (31,6 %)	4,8 [1,9; NE]	0,52 [0,19; 1,45]	0,2018
UE, die zum Therapieabbruch führen					
0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
47/49 (95,9 %)	0,4 [0,3; 0,5]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,35 [0,77; 2,35]	0,2571
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
9/49 (18,4 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [1,9; NE]	0,86 [0,23; 3,27]	0,8236
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
15/49 (30,6 %)	NE [8,3; NE]	6/19 (31,6 %)	4,8 [1,9; NE]	0,52 [0,19; 1,45]	0,2018
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
UE, die zum Tod führen					
0/49 (0,0 %)	–	0/19 (0,0 %)	–	–	–

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 21.06.2021					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
47/49 (95,9 %)	0,4 [0,3; 0,5]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,35 [0,77; 2,35]	0,2571
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
10/49 (20,4 %)	33,2 [33,2; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [1,9; NE]	0,86 [0,23; 3,27]	0,8236
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
16/49 (32,7 %)	35,2 [8,3; NE]	6/19 (31,6 %)	4,8 [1,9; NE]	0,52 [0,19; 1,45]	0,2018
UE, die zum Therapieabbruch führen					
0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
47/49 (95,9 %)	0,4 [0,3; 0,5]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,35 [0,77; 2,35]	0,2571
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
10/49 (20,4 %)	33,2 [33,2; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [1,9; NE]	0,86 [0,23; 3,27]	0,8236
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
16/49 (32,7 %)	35,2 [8,3; NE]	6/19 (31,6 %)	4,8 [1,9; NE]	0,52 [0,19; 1,45]	0,2018
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
UE, die zum Tod führen					
0/49 (0,0 %)	–	0/19 (0,0 %)	–	–	–

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

b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); 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; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Zum Datenschnitt vom 31.01.2019 war in der Gesamtpopulation der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE in beiden Behandlungsarmen der Studie ClarIDHy gleichermaßen hoch mit einer Inzidenz von 95,0 % im Ivosidenib + BSC-Arm und von 96,6 % im Placebo + BSC-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines UE war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,16 [0,83; 1,61], p-Wert: 0,3448).

Die Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 31.05.2020 und 21.06.2021 waren vergleichbar. Die Anteile der Patienten mit mindestens einem UE waren zwischen den Armen vergleichbar (Ivosidenib + BSC-Arm: 97,6 %, Placebo + BSC-Arm: 96,6 %) und es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,79; 1,50], p-Wert: 0,5806). Die Analysen der UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten identische Ergebnisse zur Analyse mit Erfassung der Progressionsereignisse, so dass die Vergleichbarkeit des Sicherheitsprofils nicht mit einem höheren Anteil der Progressionsereignisse im Placebo + BSC-Arm erklärt werden kann. Die Ergebnisse für die Subpopulation mit ECOG-PS=0 sind vergleichbar.

Der Anteil der Patienten in der Gesamtpopulation mit mindestens einem SUE war zum Datenschnitt vom 31.01.2019 in der Studie ClarIDHy im Ivosidenib +BSC-Arm mit 29,8 % numerisch höher als im Placebo + BSC-Arm mit 22,0 %. Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 1,08 [0,57; 2,07], p-Wert: 0,8121). Die Analysen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 zeigten ähnliche statistisch nicht signifikante Ergebnisse mit einem Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE von 34,1 % im Ivosidenib + BSC-Arm und 23,7 % im Placebo + BSC-Arm (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,54; 1,88], p-Wert: 0,9918). Die Analysen zum letzten Datenschnitt vom 21.06.2021 bestätigten mit einem Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE von 35,0 % im Ivosidenib + BSC -Arm und 23,7 % im Placebo + BSC-Arm die vorherigen Ergebnisse (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,54; 1,88], p-Wert: 0,9918). Die Vergleichbarkeit des Sicherheitsprofils wird nicht durch den höheren Anteil an Progressionsereignissen im Placebo + BSC-Arm beeinflusst, da die SUE-Analysen mit und ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen identische Ergebnisse zeigten. Die Ergebnisse für die Subpopulation mit ECOG-PS=0 sind vergleichbar.

Zum Datenschnitt vom 31.01.2019 war in der Gesamtpopulation der Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) in der Studie ClarIDHy unter Ivosidenib + BSC (45,5 %) numerisch höher als unter Placebo + BSC (35,6 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,63; 1,75], p-Wert: 0,8530). Auch zum Datenschnitt vom 31.05.2020 waren die Anteile der Patienten mit mindestens einem schweren UE unter Ivosidenib + BSC (50,4 %) numerisch höher als unter Placebo + BSC (37,3 %) und es zeigte sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,61; 1,67], p-Wert: 0,9688). Die Analysen zum letzten Datenschnitt vom 21.06.2021 bestätigten mit einem Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE von 51,2 % im Ivosidenib + BSC-Arm und 37,3 % im Placebo + BSC-Arm die vorherigen Ergebnisse (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,61; 1,67], p-Wert: 0,9688). Die Vergleichbarkeit des Sicherheitsprofils wird nicht durch den höheren Anteil an Progressionsereignissen im Placebo + BSC-Arm beeinflusst, da die schweren UE-Analysen mit und ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen identische Ergebnisse zeigten. Zum Datenschnitt vom 31.01.2019 war in der Subpopulation mit ECOG-PS=0 der Anteil an Patienten mit mindestens einem schweren UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) in der Studie ClarIDHy unter Ivosidenib + BSC (29,2 %) numerisch höher

als unter Placebo + BSC (26,3 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,20; 1,80], p-Wert: 0,3597). Zum Datenschnitt vom 31.05.2020 waren die Anteile der Patienten mit mindestens einem schweren UE unter Ivosidenib + BSC (30,6 %) vergleichbar mit Placebo + BSC (31,6 %) und es zeigte sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,19; 1,45], p-Wert: 0,2018). Die Analysen zum letzten Datenschnitt vom 21.06.2021 bestätigten mit einem Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE von 32,7 % im Ivosidenib + BSC-Arm und 31,6 % im Placebo + BSC-Arm die vorherigen Ergebnisse (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,19; 1,45], p-Wert: 0,2018).

Der Anteil der Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte, war in der Studie ClarIDHy zum Datenschnitt vom 31.01.2019 unter Ivosidenib + BSC mit 5,8 % geringer als unter Placebo + BSC mit 8,5 %. Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Reduktion des Risikos durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC um 53 % (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,15; 1,55], p-Wert: 0,2079). Auch zu den Datenschnitten vom 31.05.2020 und 21.06.2021 waren die Anteile der Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte, unter Ivosidenib + BSC numerisch geringer (7,3 %) als unter Placebo + BSC (8,5 %). Es zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Reduktion des Risikos durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC um 53 % (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,14; 1,53], p-Wert: 0,1982). Die Vergleichbarkeit des Sicherheitsprofils wird nicht durch den höheren Anteil an Progressionsereignissen im Placebo + BSC-Arm beeinflusst, da die Analysen der UE, die zum Therapieabbruch führen, mit und ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen identische Ergebnisse zeigten. In der Subpopulation ECOG-PS=0 ist kein UE aufgetreten, das zum Therapieabbruch führte.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten der unerwünschten Ereignisse sind in den nachfolgenden Abbildung 16 – Abbildung 63 dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit einem UE, das zum Tod führt, lag in der Studie ClarIDHy zum Datenschnitt vom 31.01.2019 bei der Gesamtpopulation im Ivosidenib + BSC-Arm bei 3,3 % und im Placebo + BSC-Arm bei 0 %. Zu den Datenschnitten vom 31.05.2020 und 21.06.2021 hatten im Ivosidenib + BSC-Arm 4,9 % der Patienten und im Placebo + BSC-Arm 0 % der Patienten ein UE, das zum Tod führt. Keiner der Todesfälle wurde seitens des Prüfarztes mit Ivosidenib in Verbindung gebracht (I.R.I.S. 2022). In der Subpopulation ECOG-PS=0 ist kein UE aufgetreten, das zum Tod führte.

Die Gabe der zielgerichteten anti-Tumor Therapie Ivosidenib zu BSC zeigt damit im Vergleich zu Placebo + BSC ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. In der Gruppe Ivosidenib + BSC berichteten weniger Patienten über ein UE, das zum Therapieabbruch führte, als in der Gruppe Placebo + BSC.

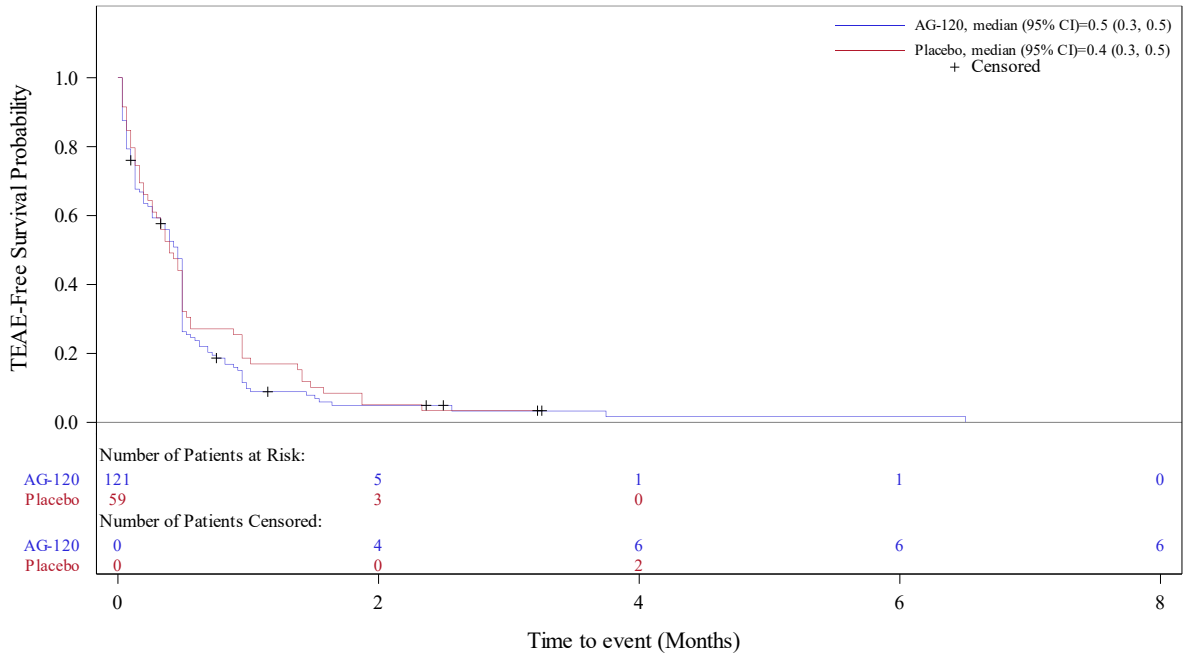

Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

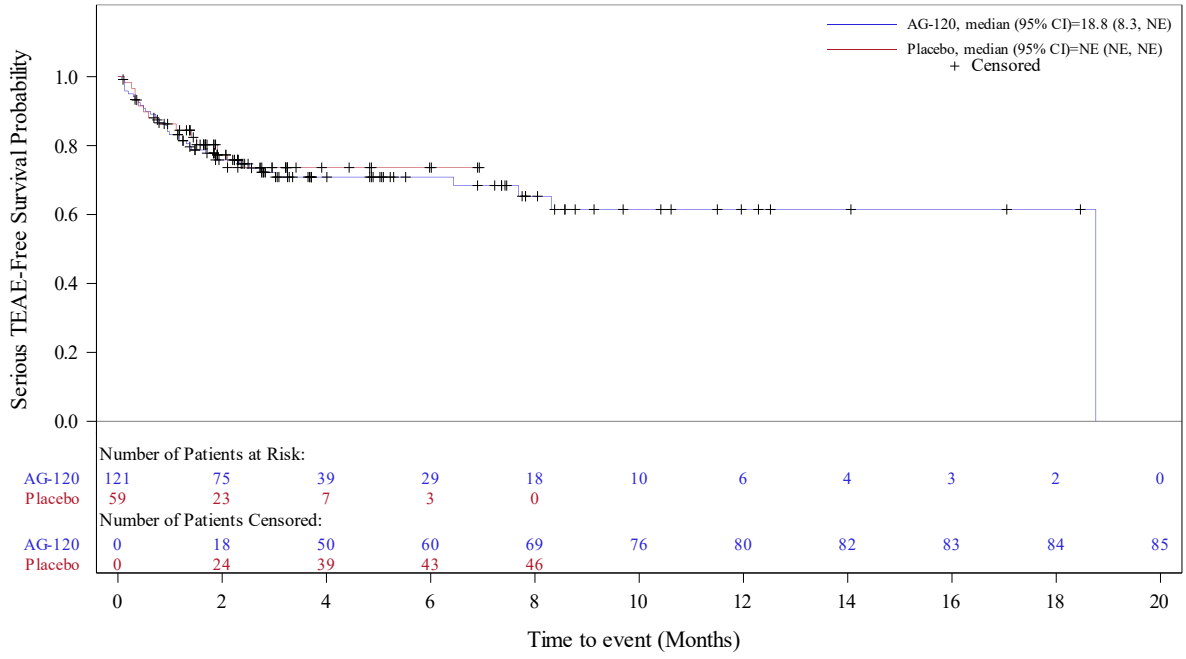

Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

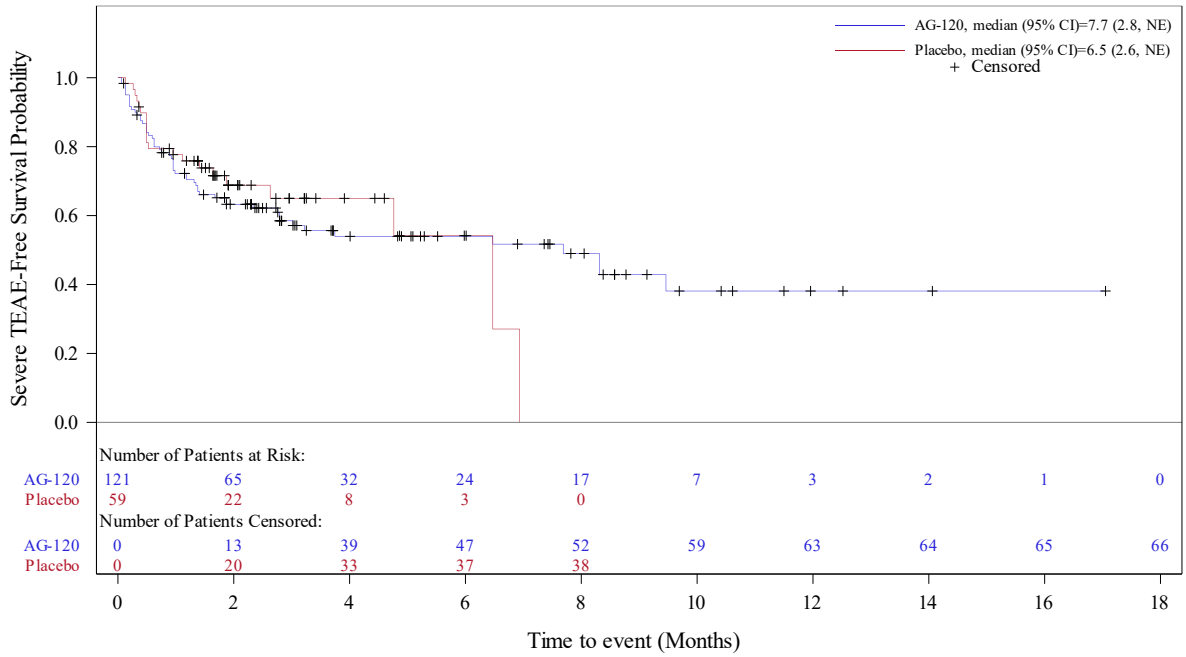

Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

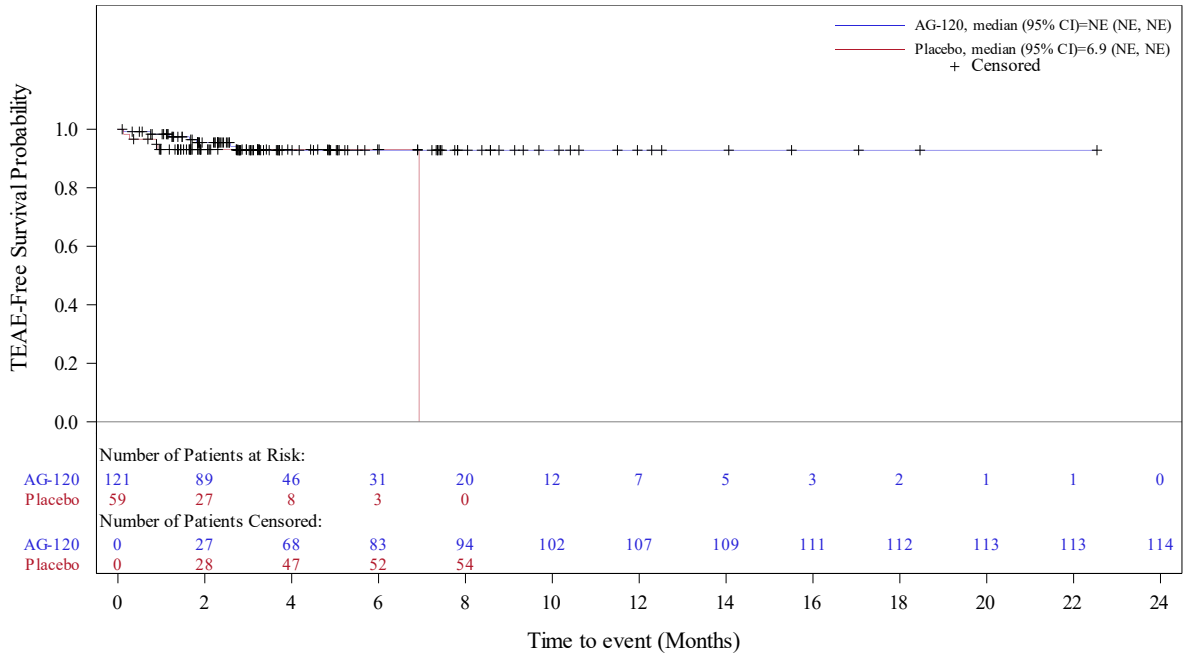

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

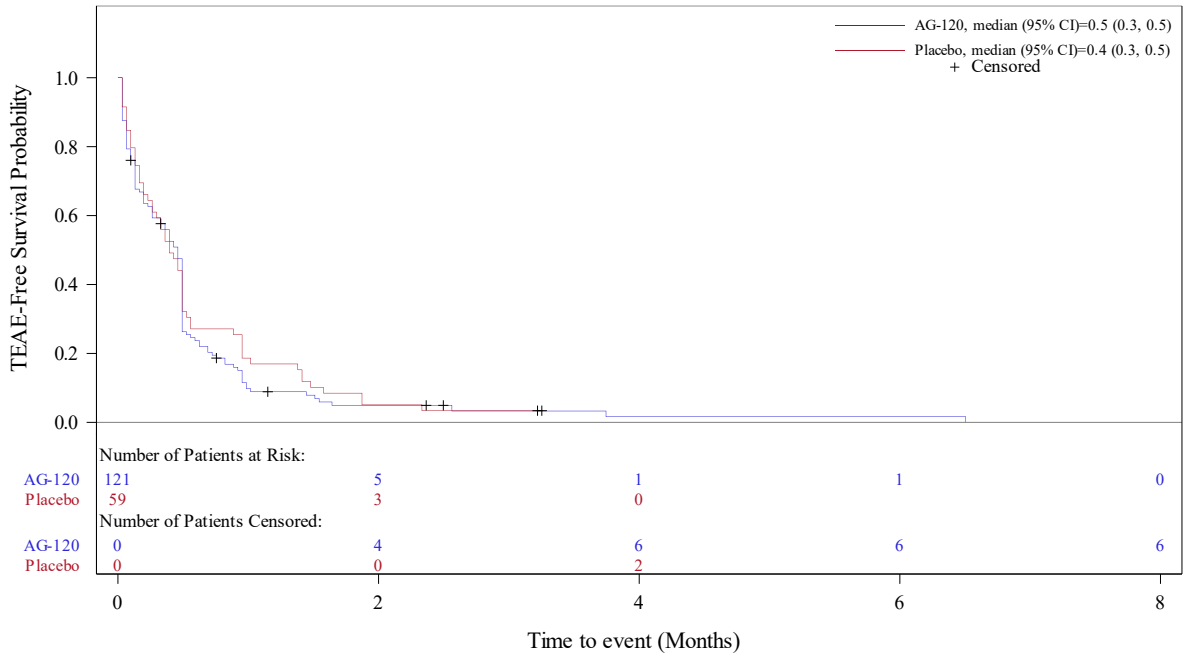

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

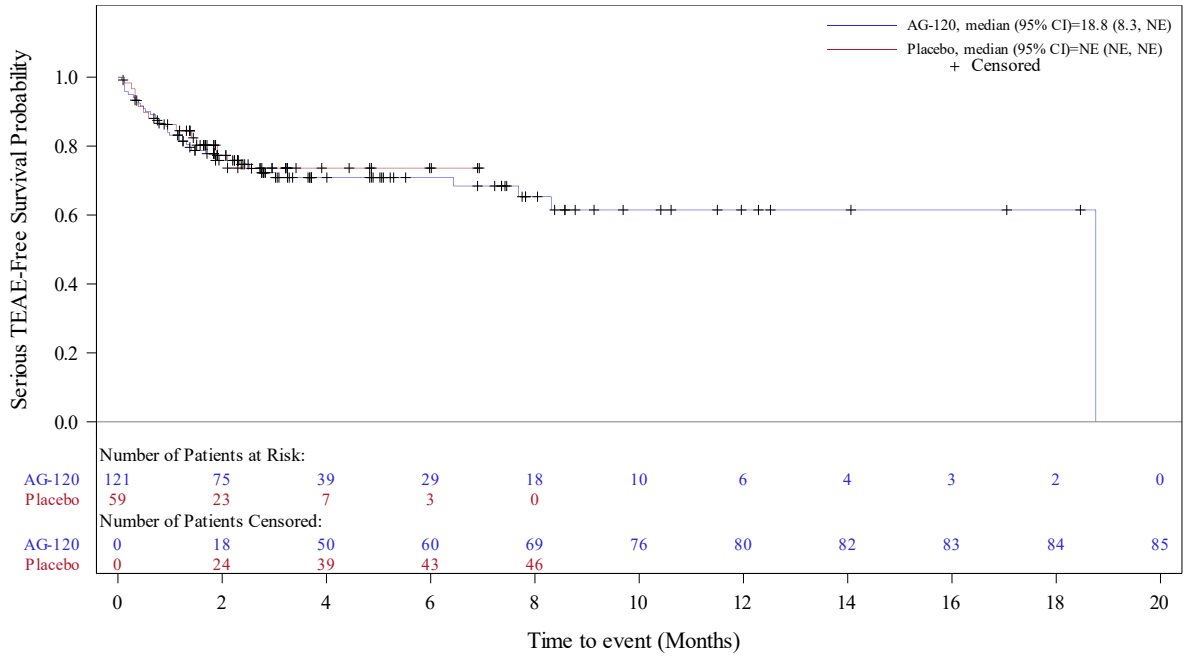

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

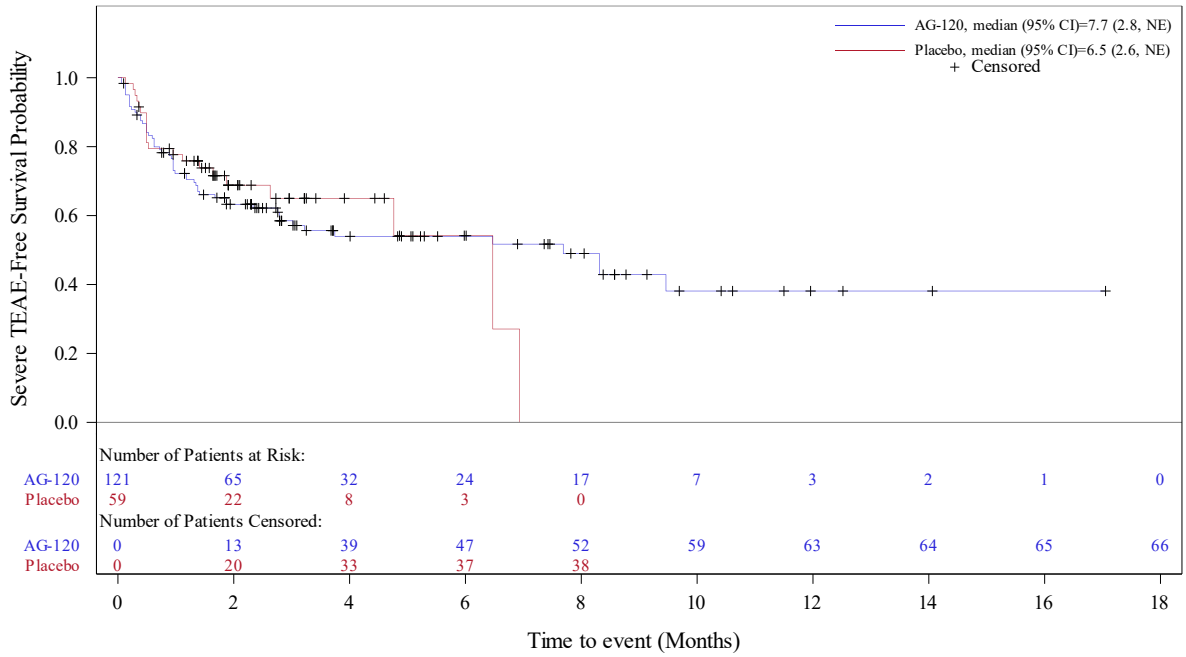

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

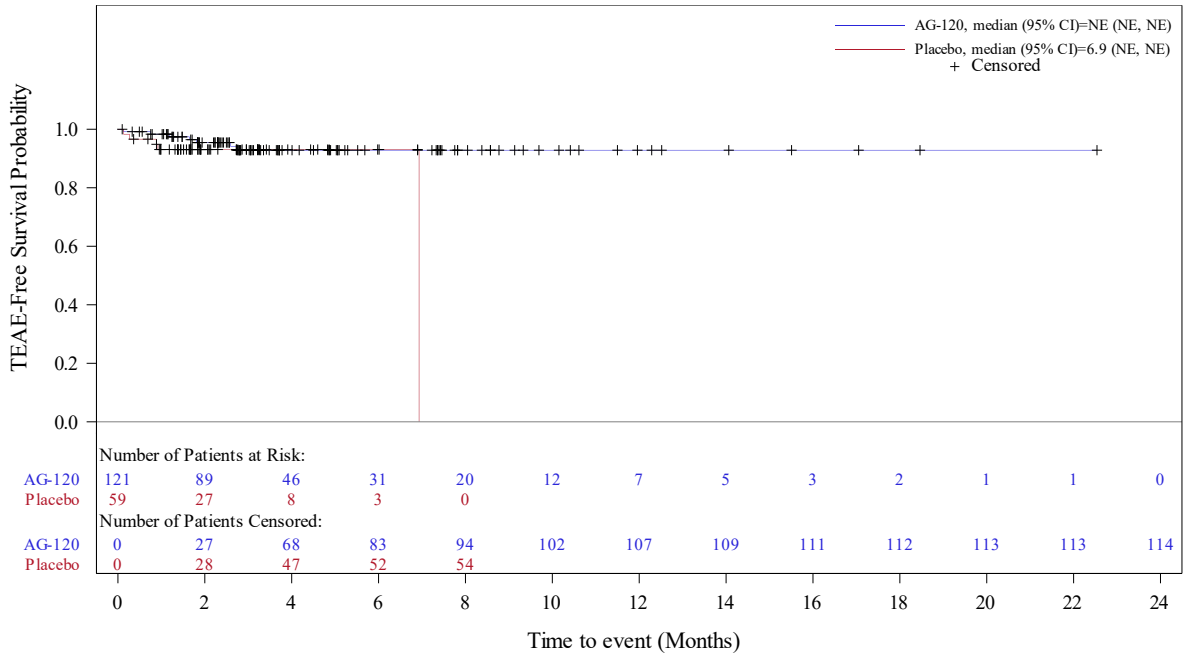

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

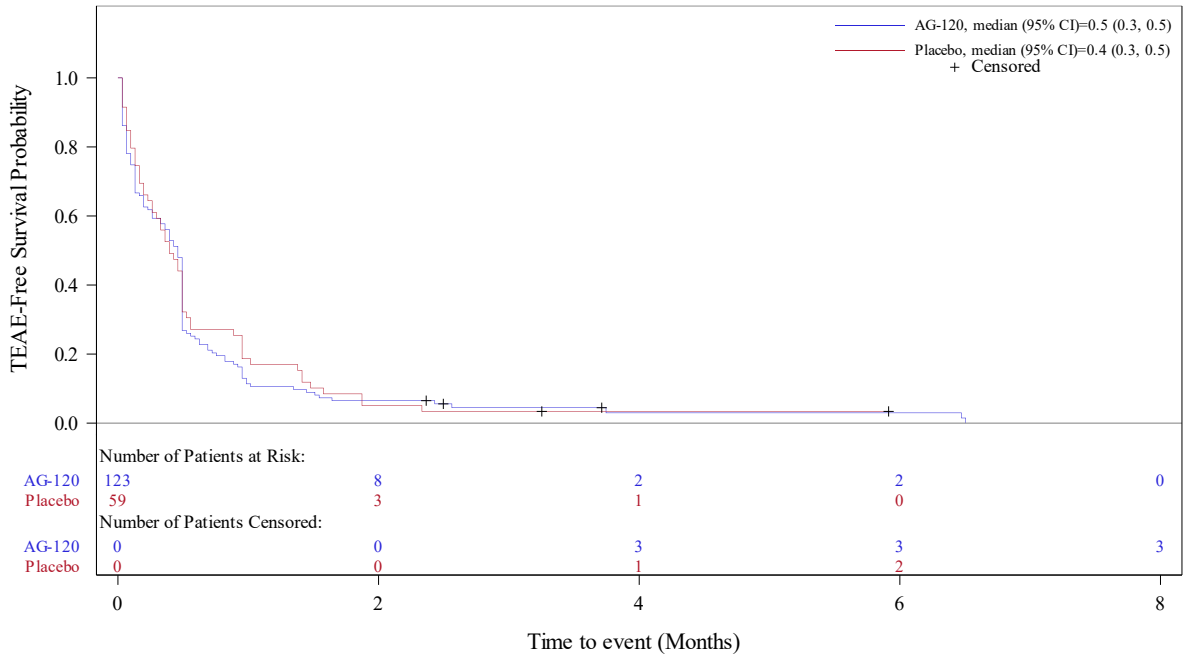

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

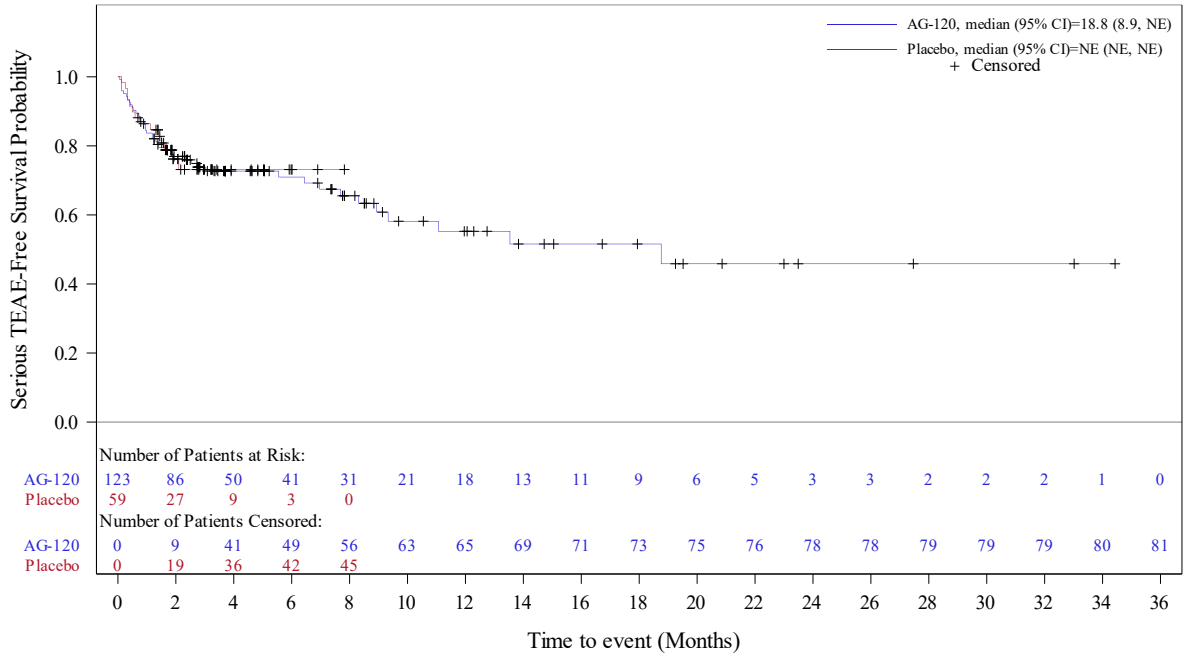

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

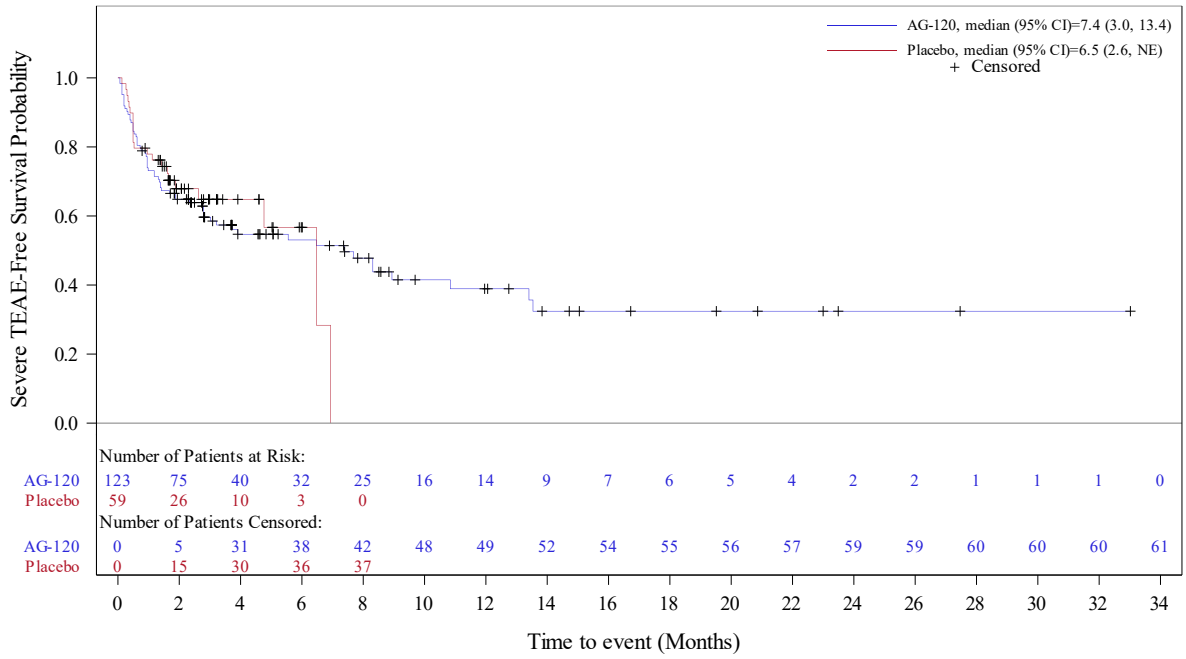

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

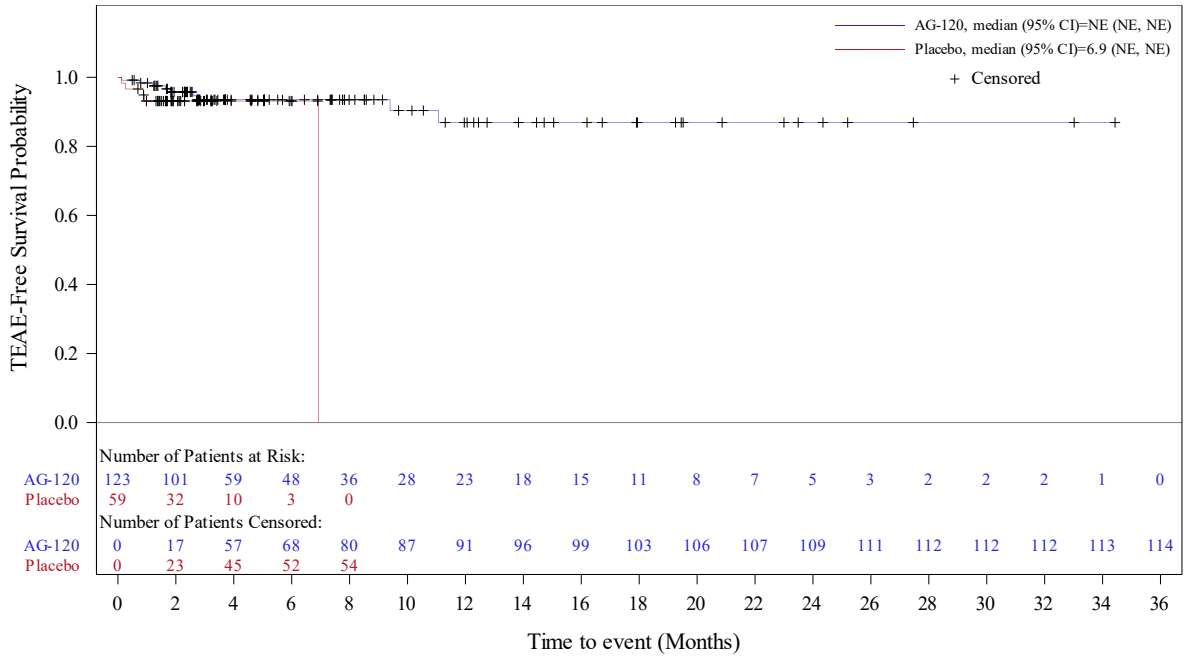

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

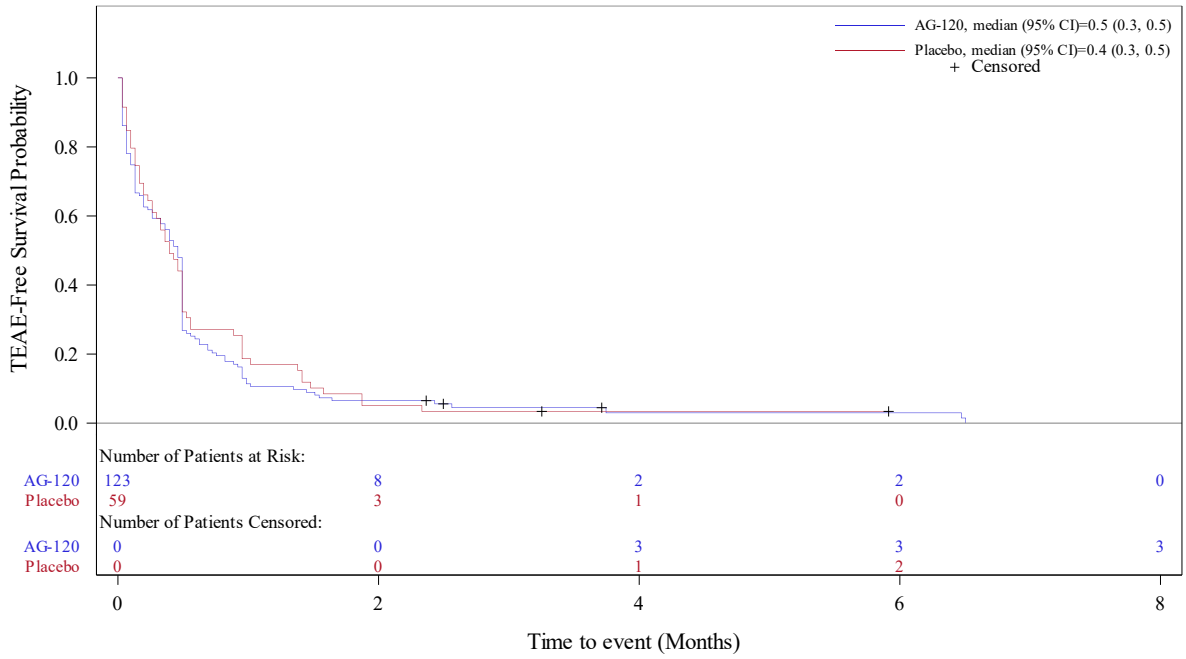

Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

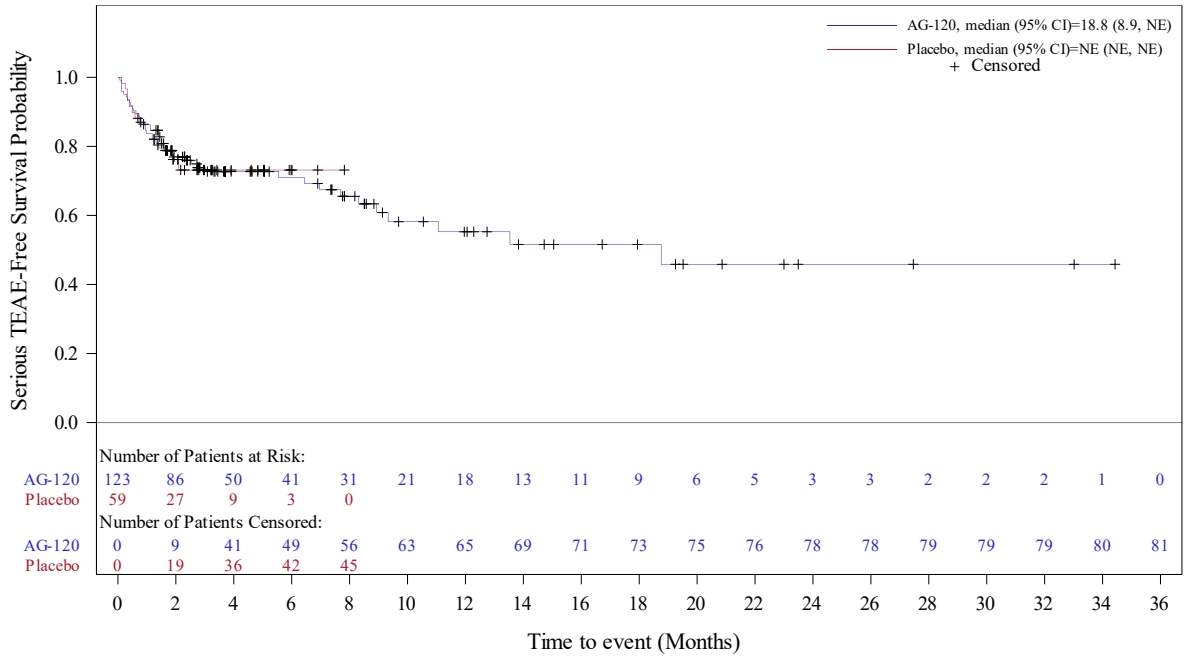

Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

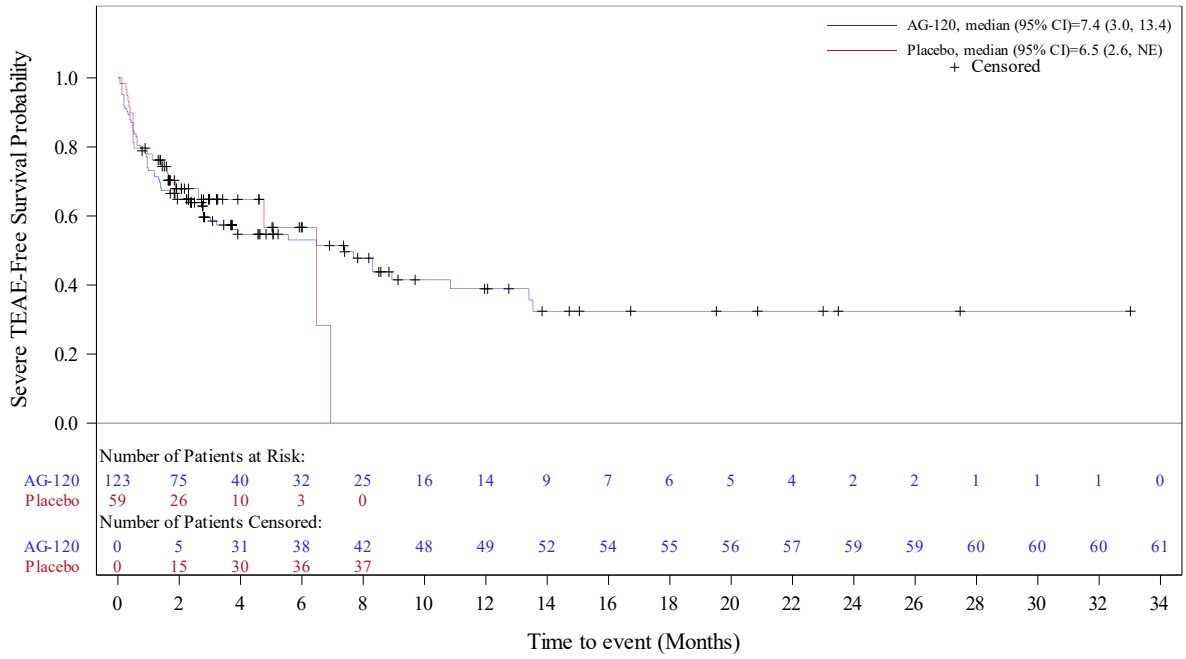

Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

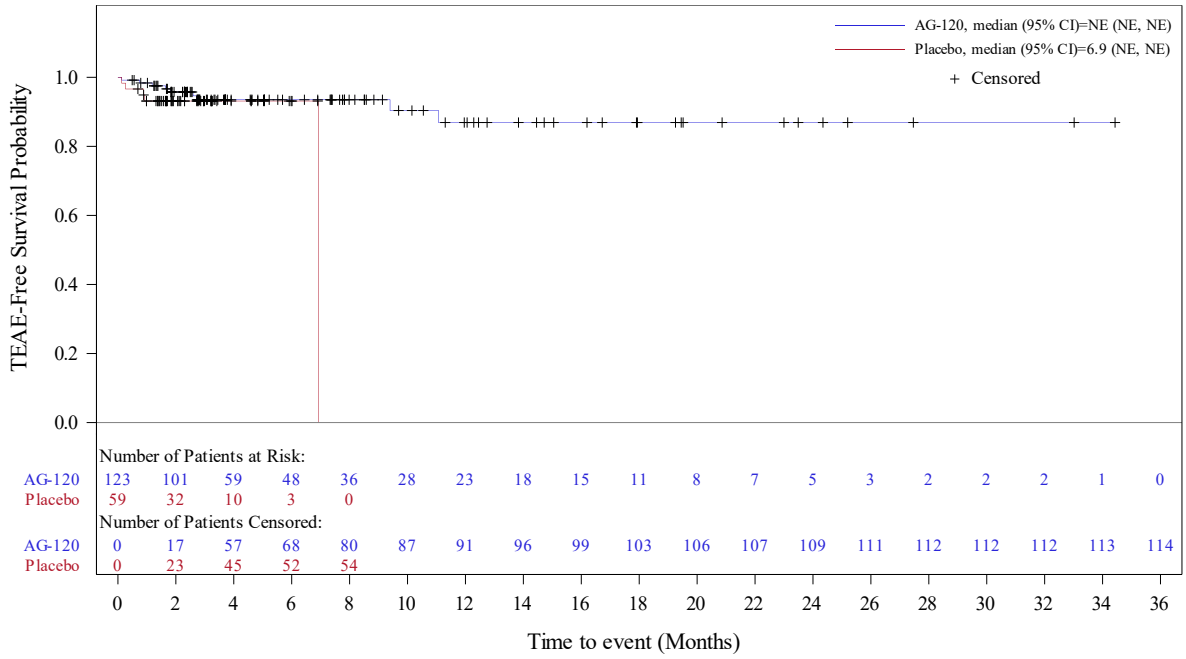

Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

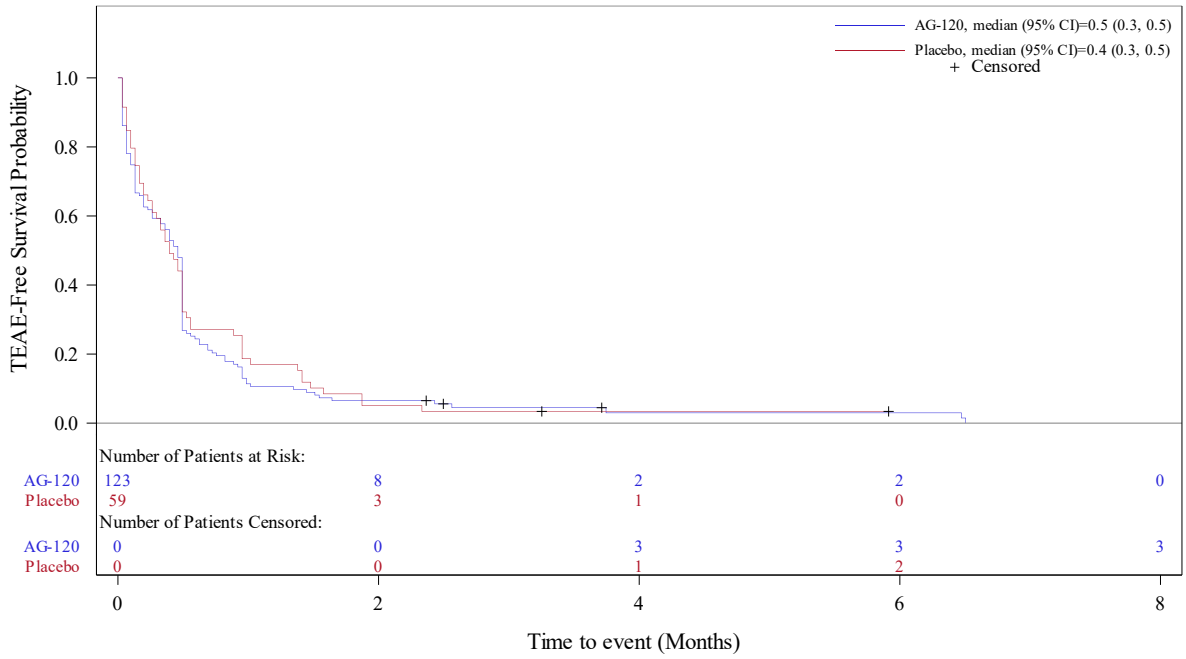

Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

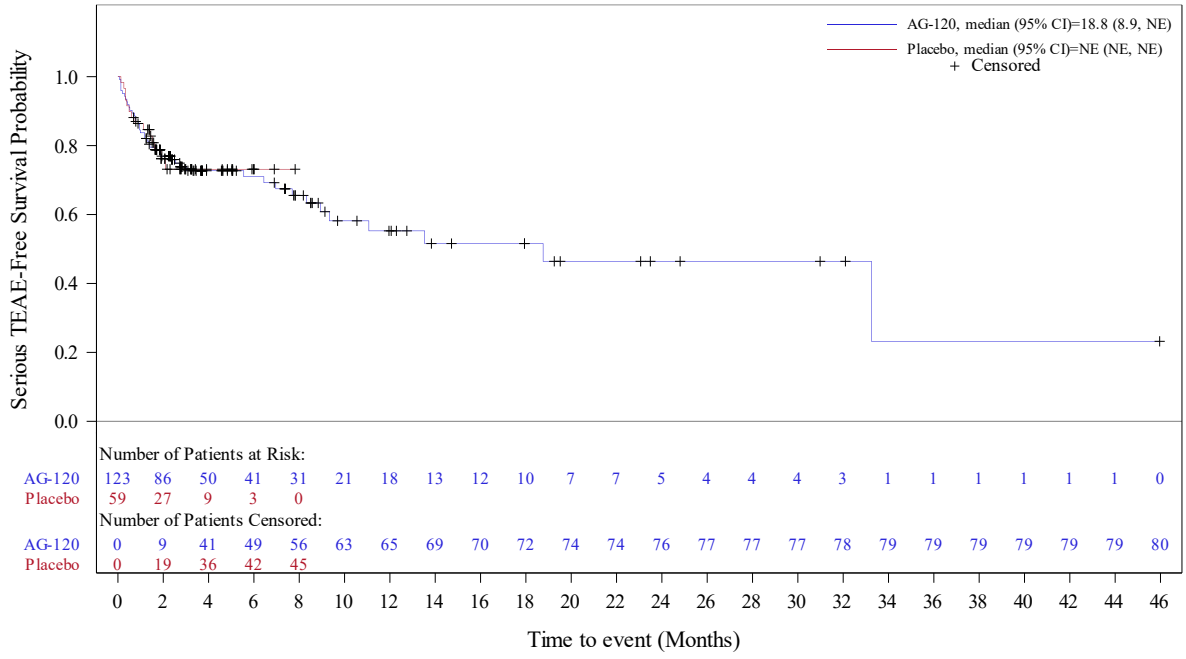

Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

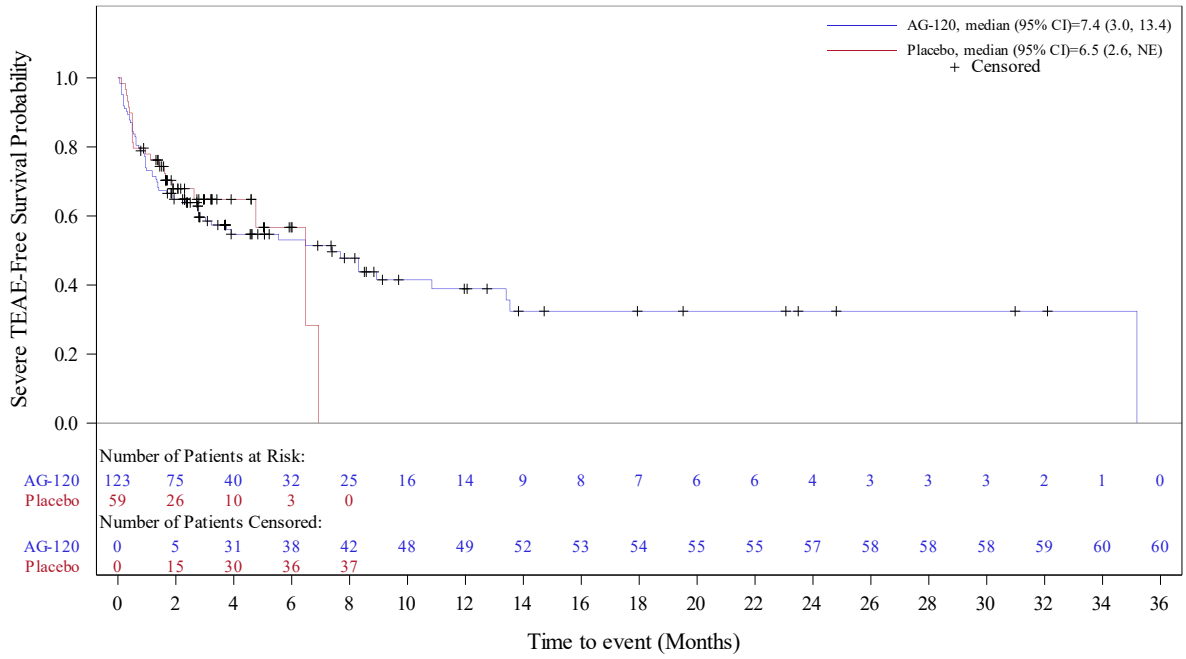

Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

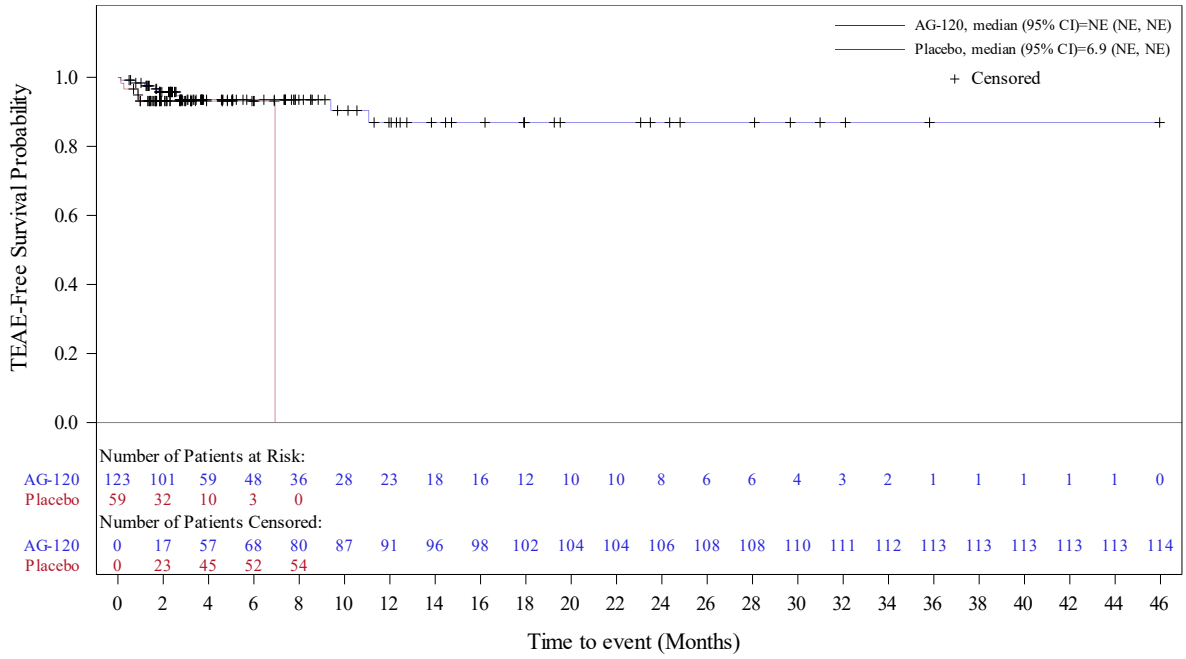

Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

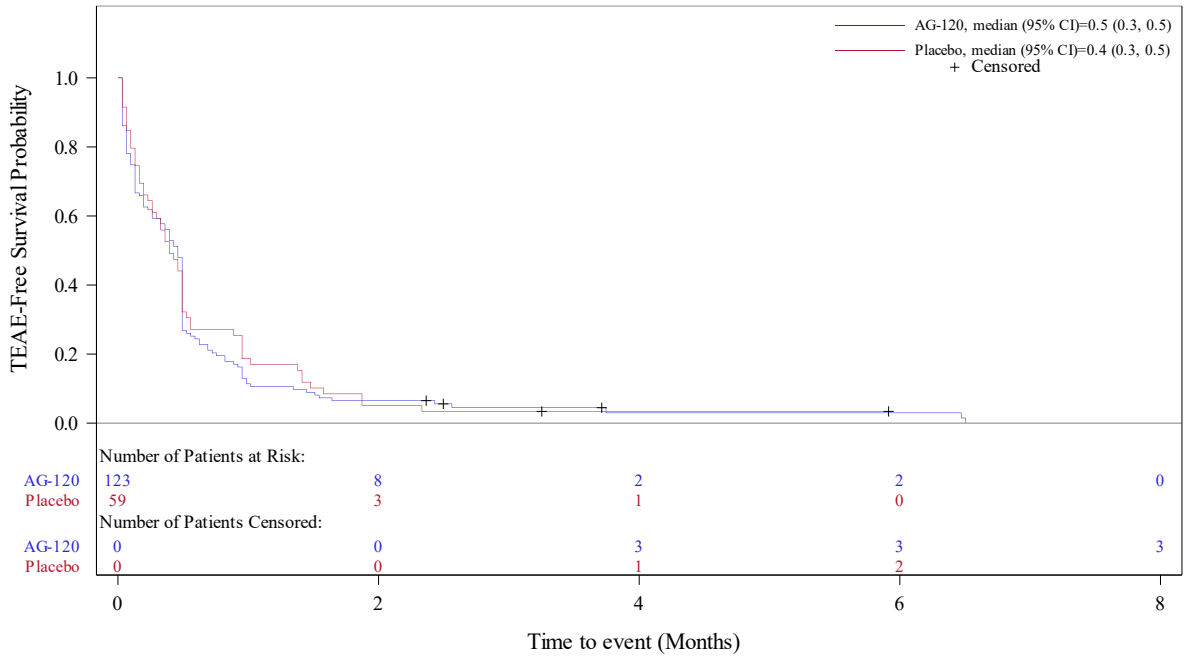

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

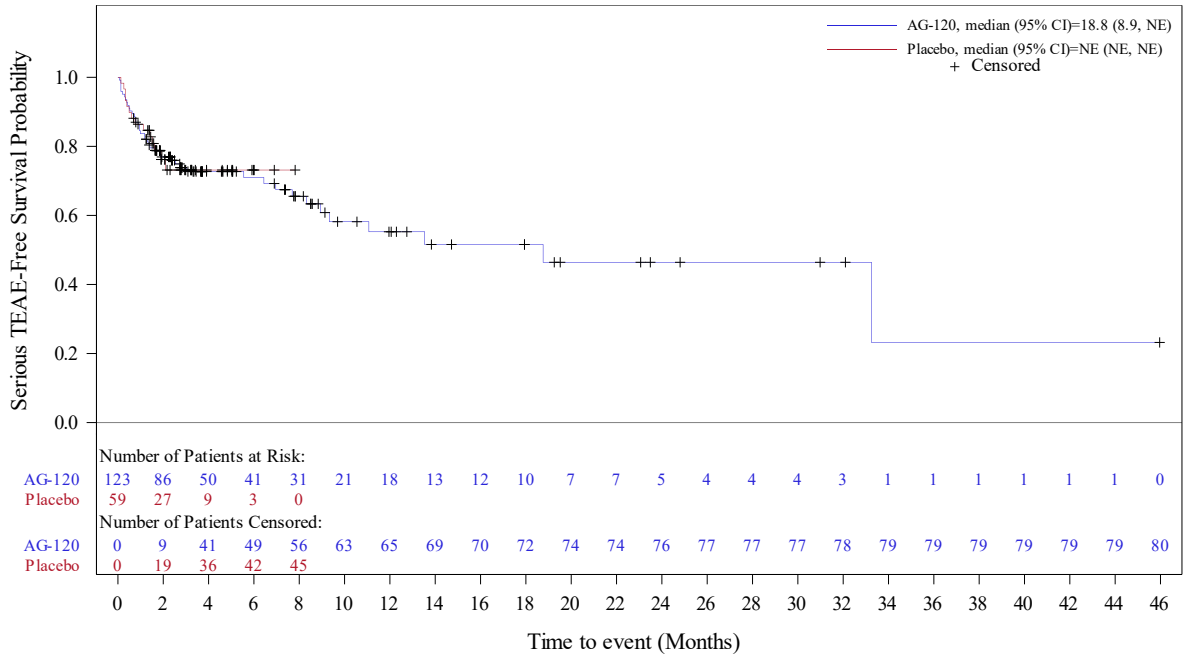

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

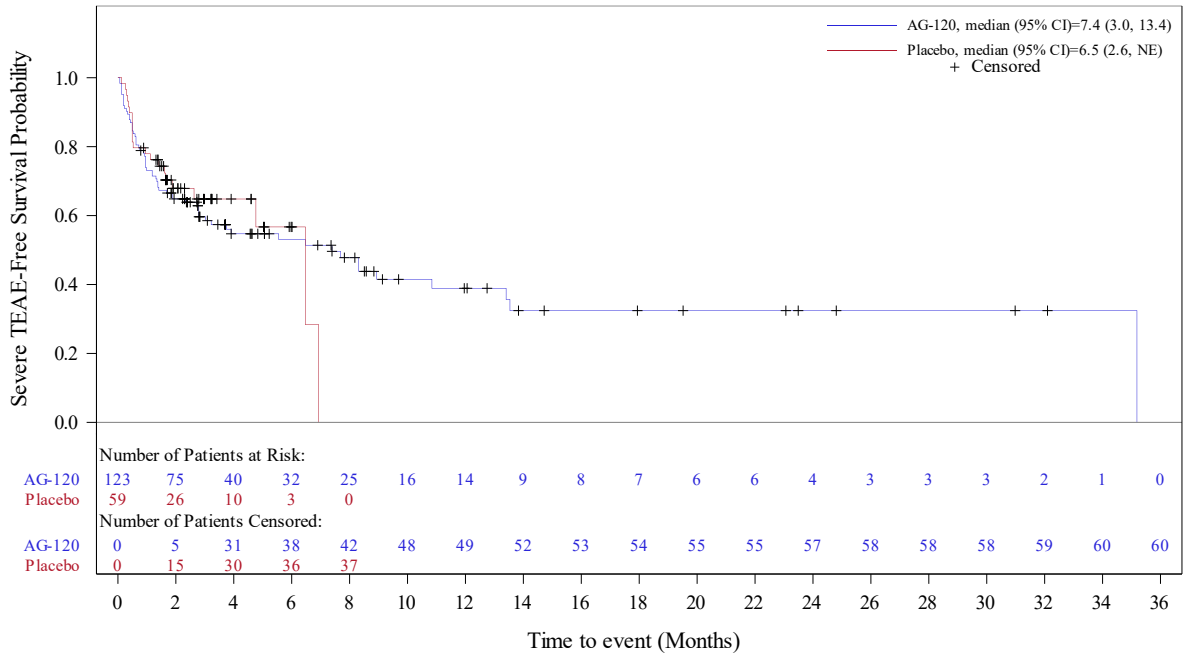

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

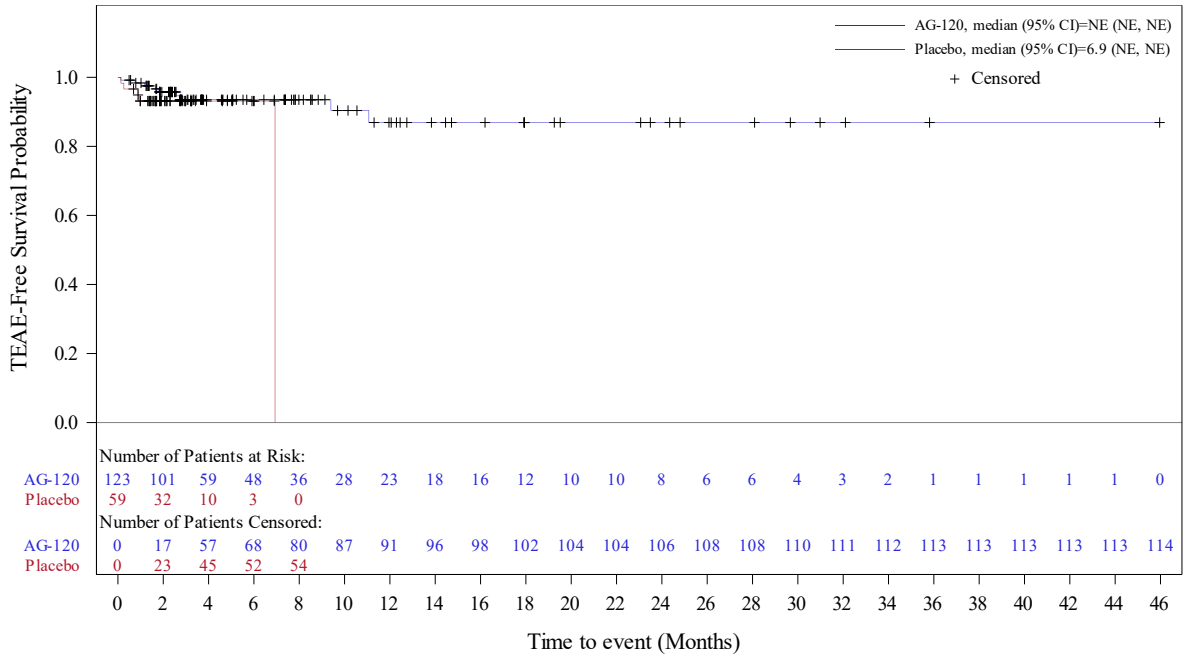

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

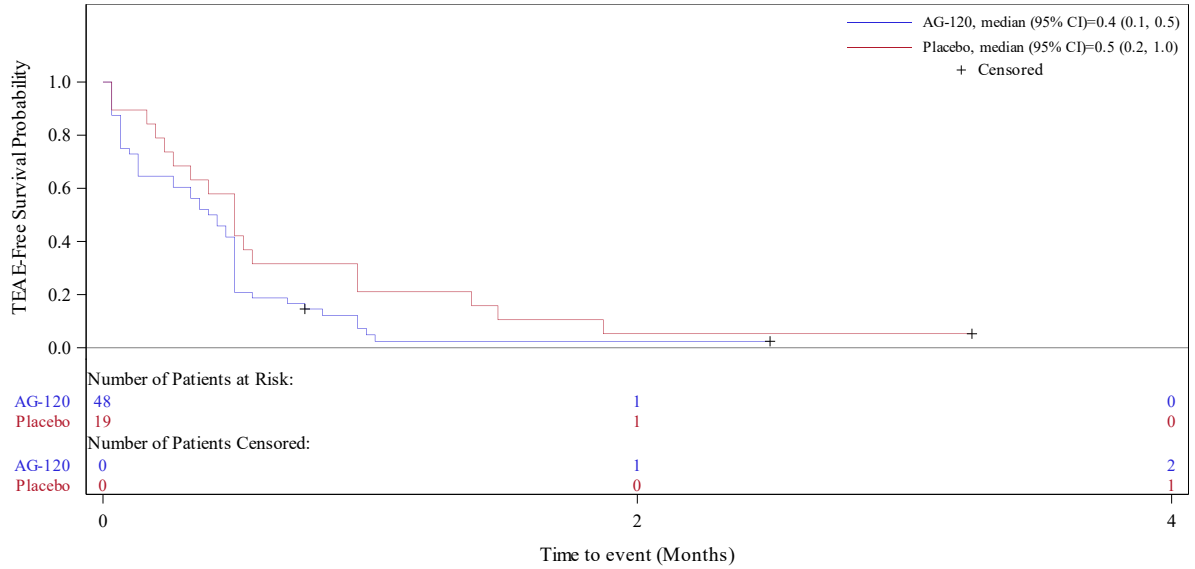

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

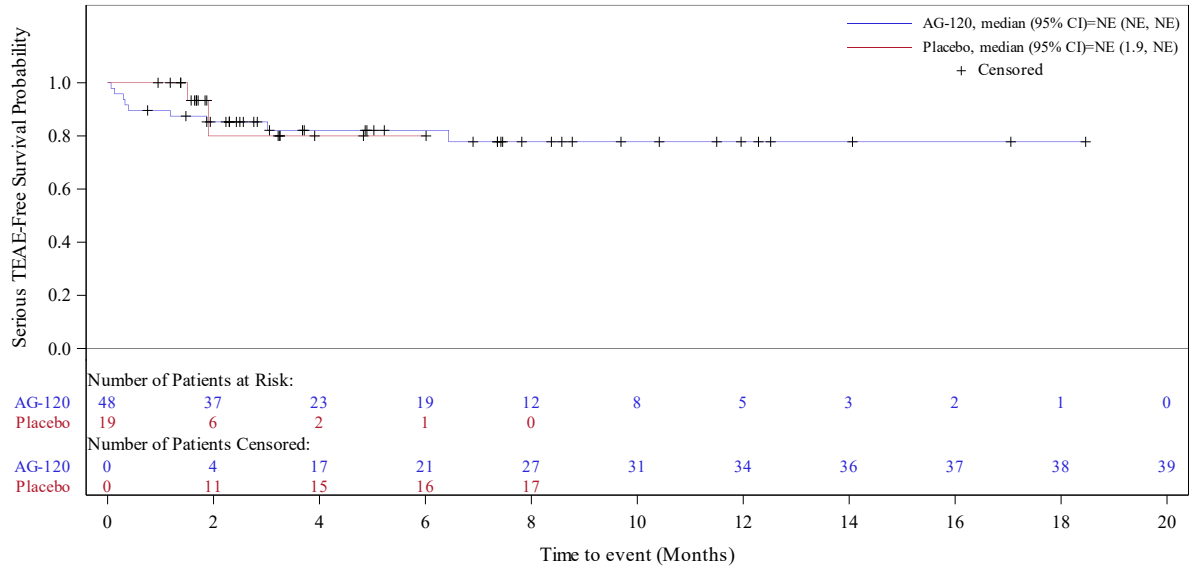

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

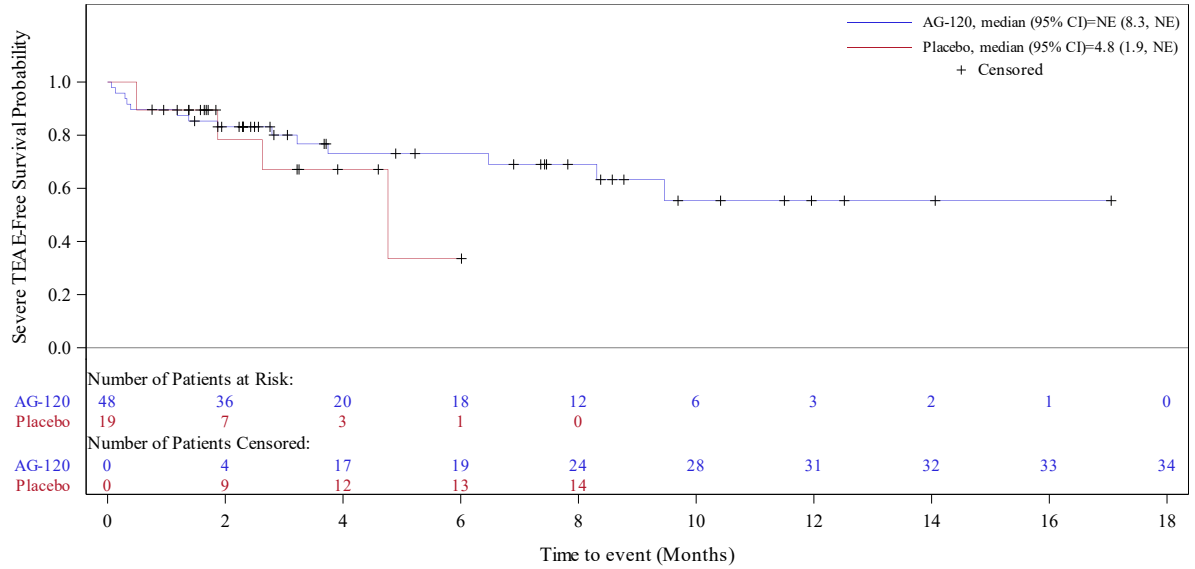

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

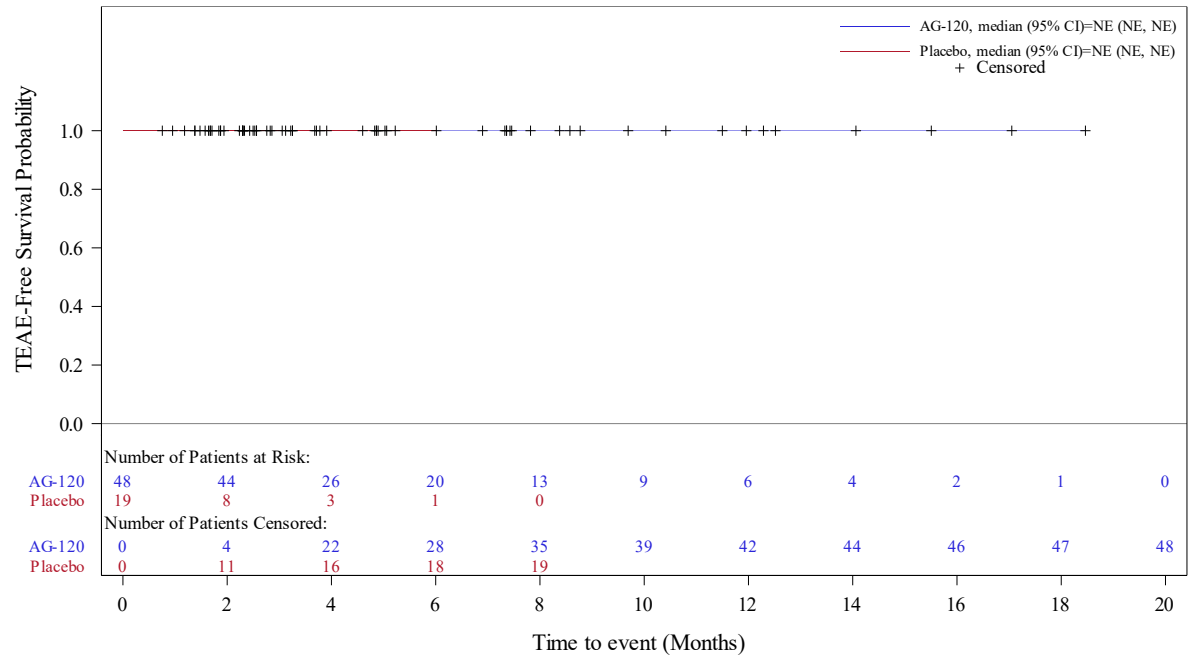

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

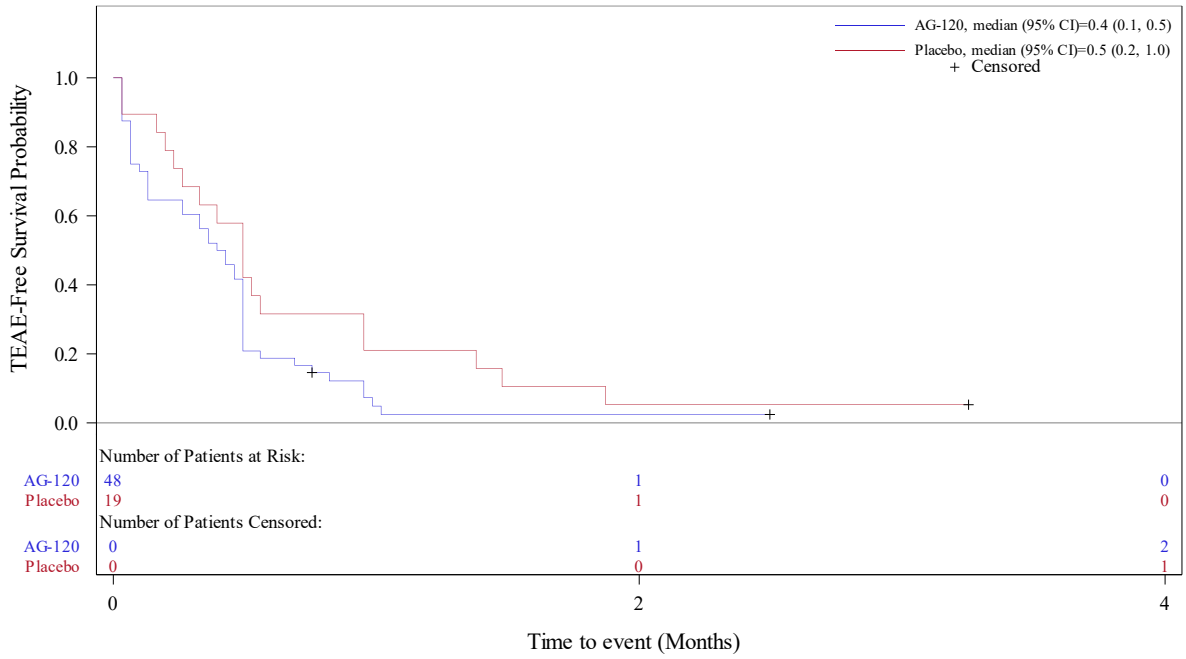

Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

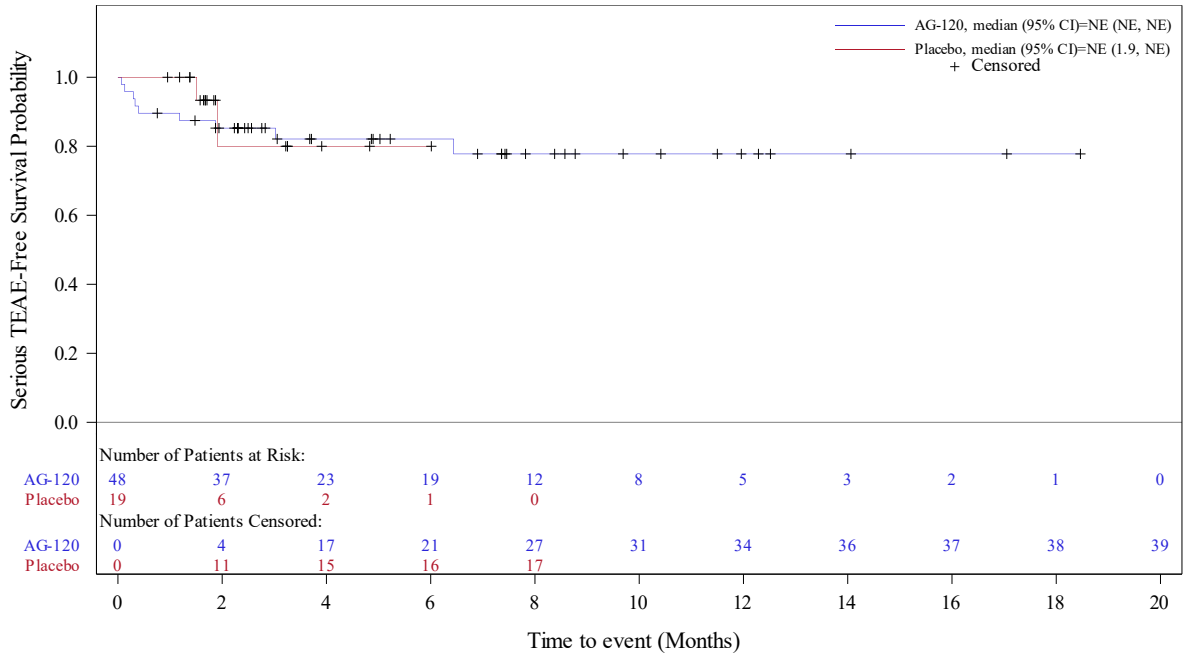

Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

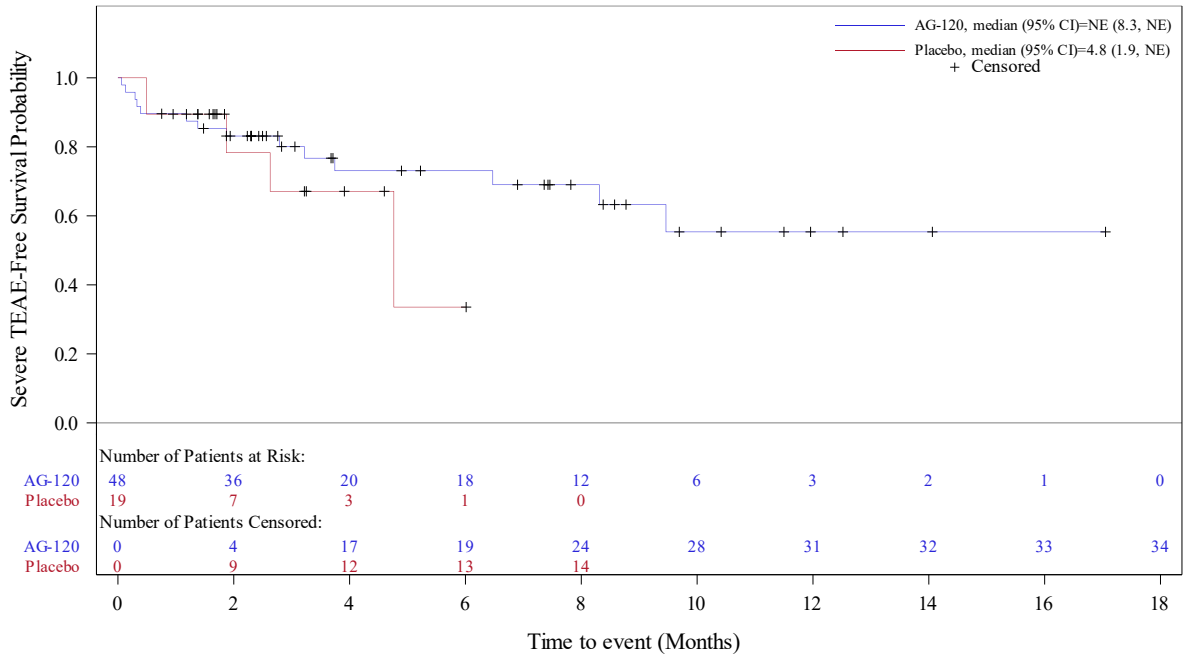

Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

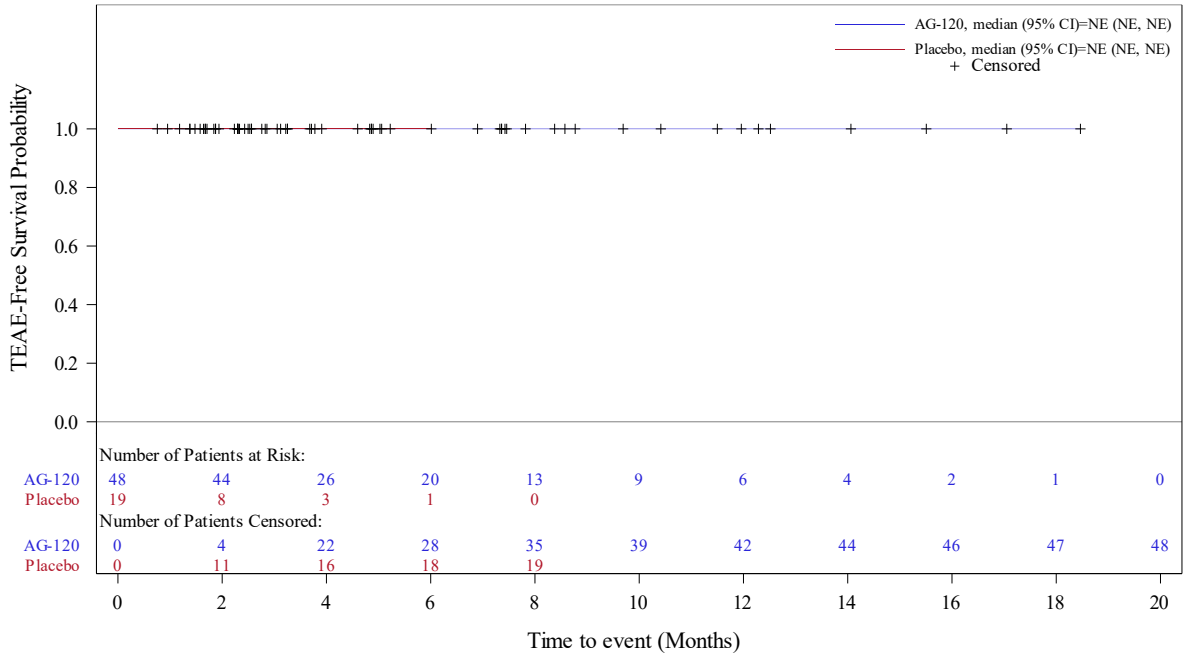

Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

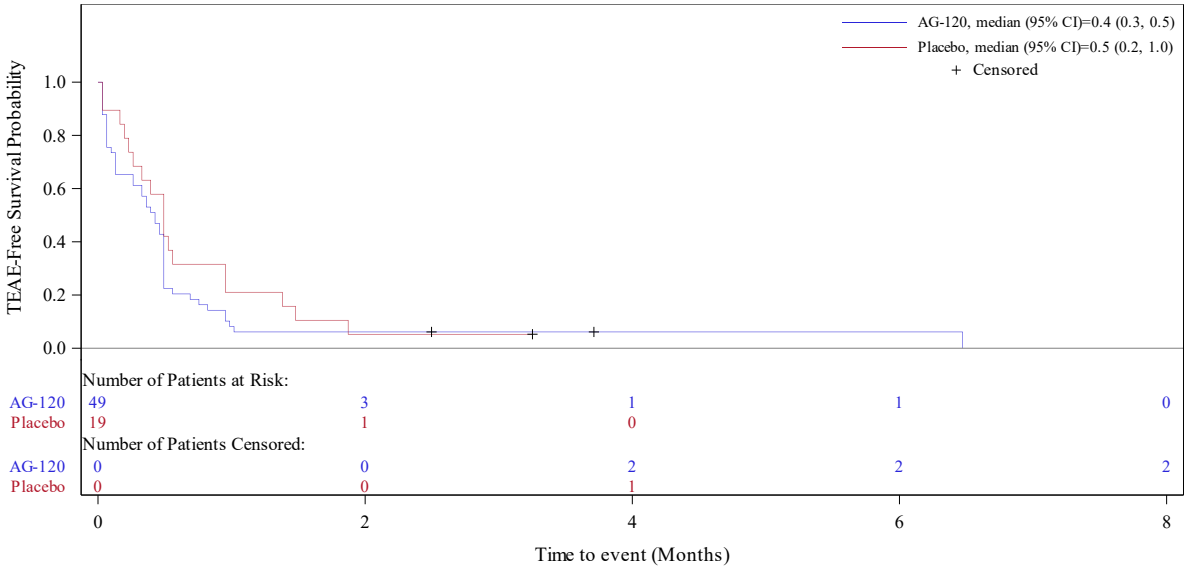

Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

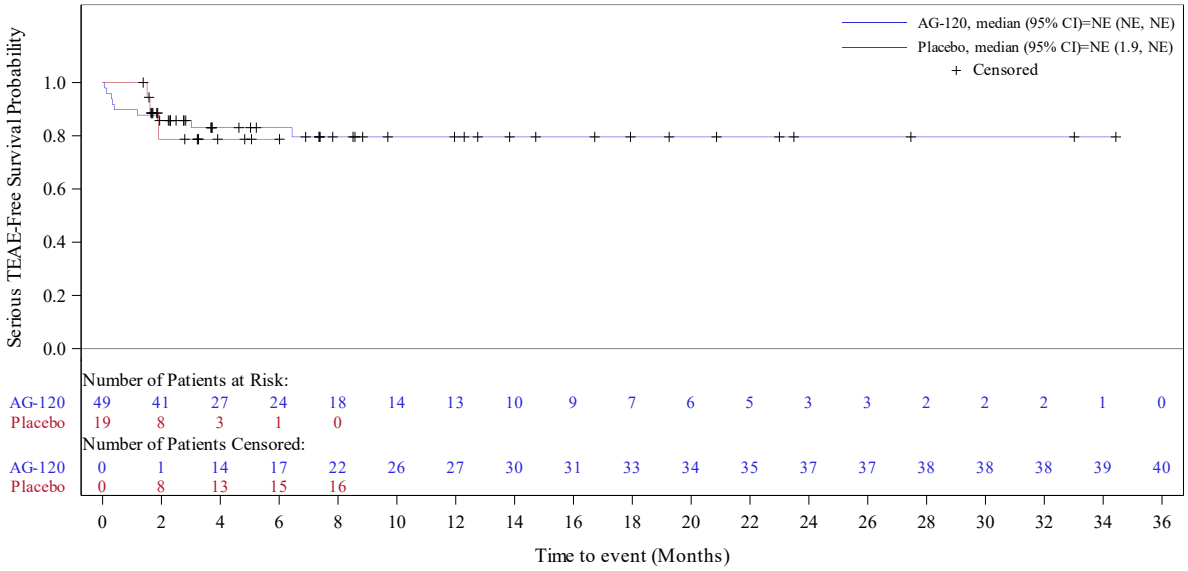

Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

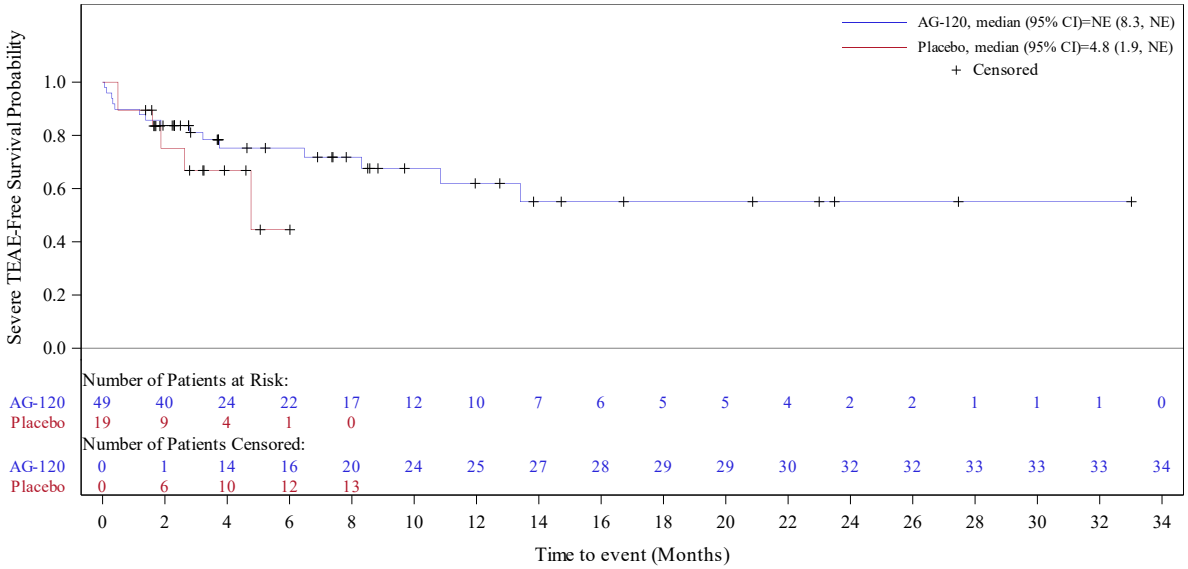

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

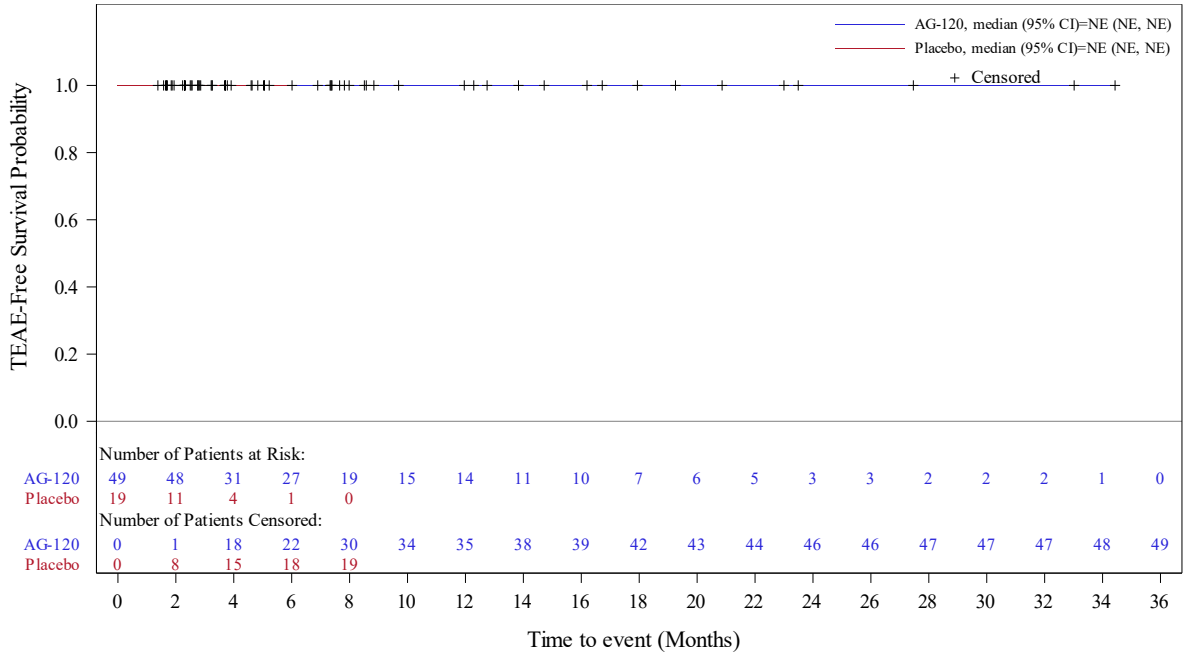

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

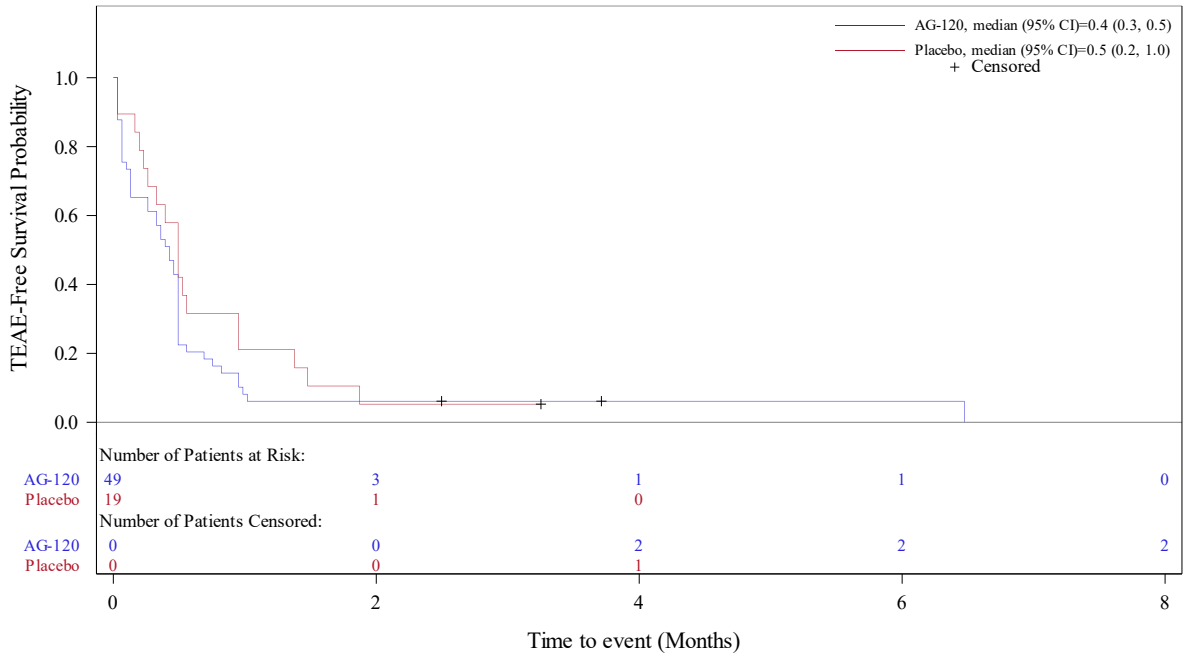

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

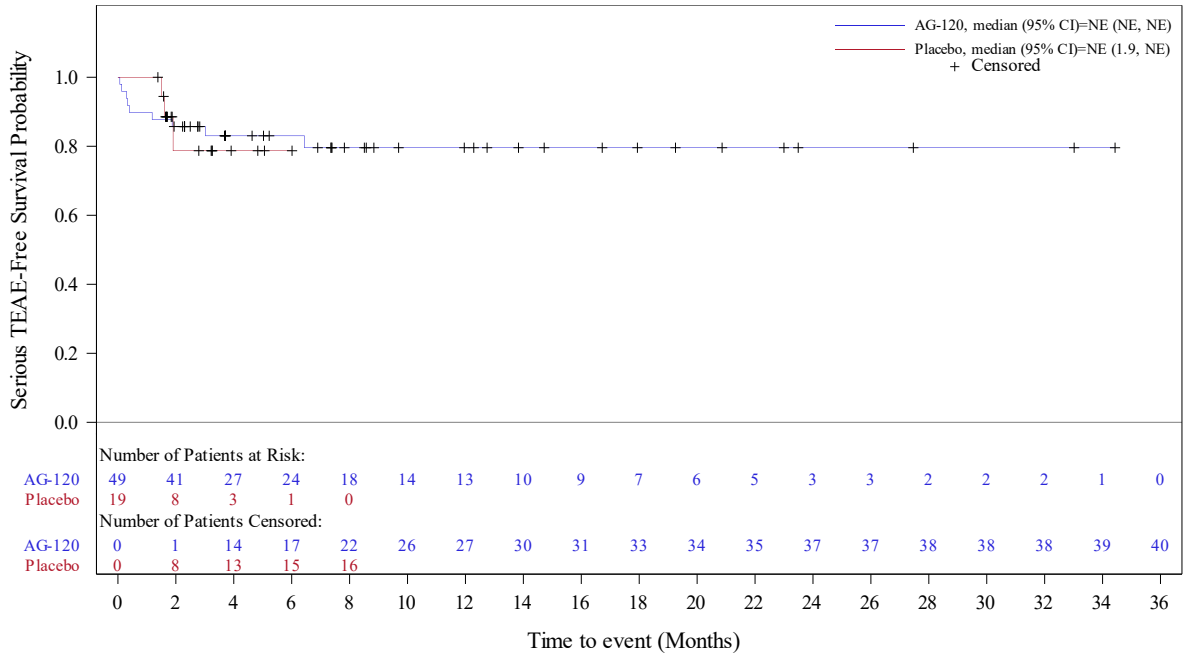

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

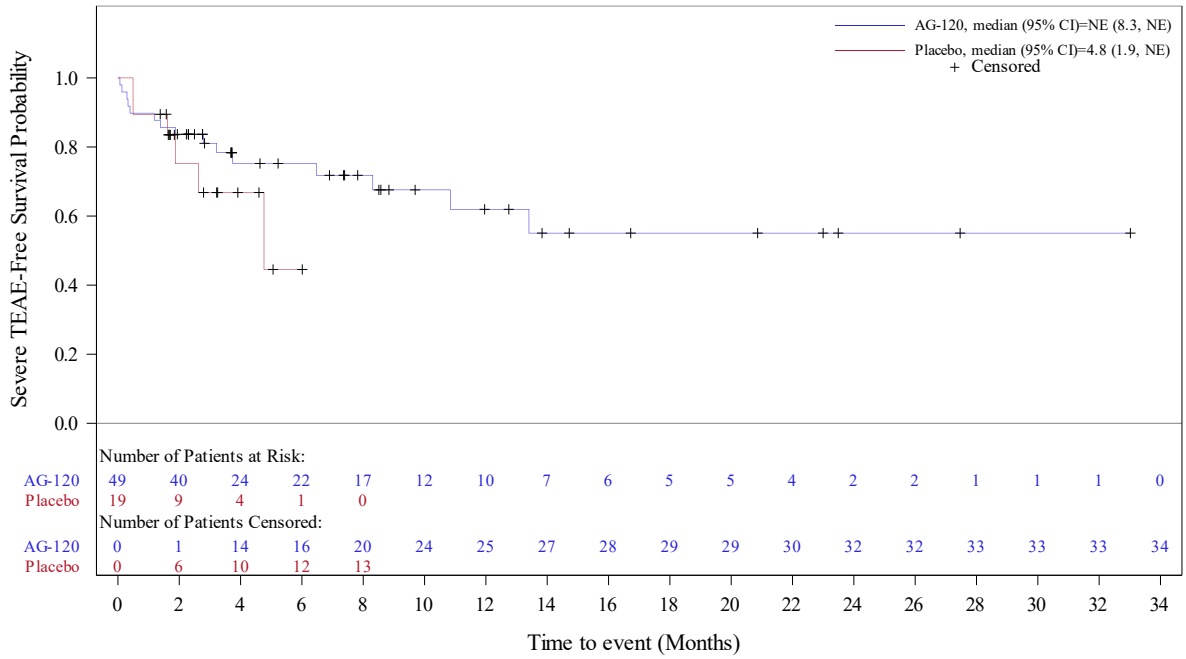

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

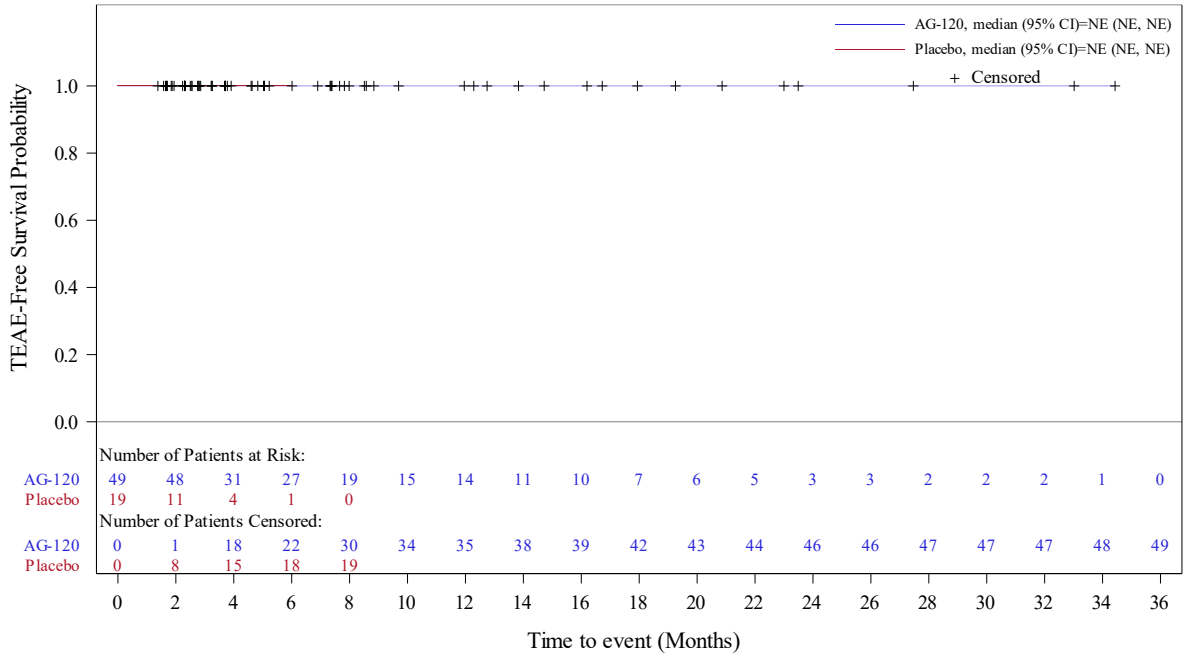

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

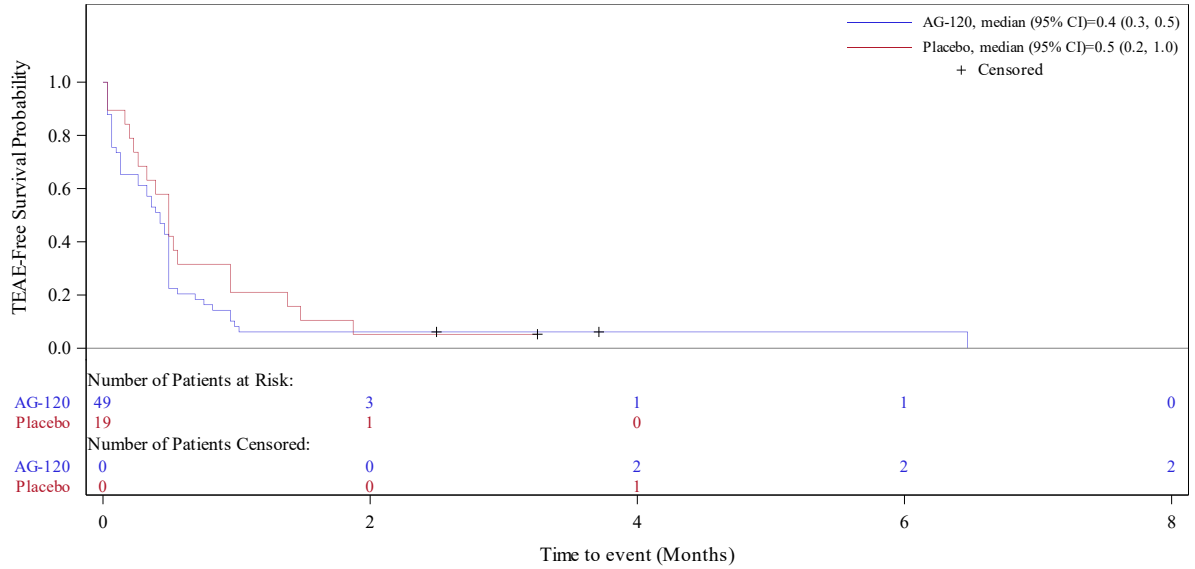

Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

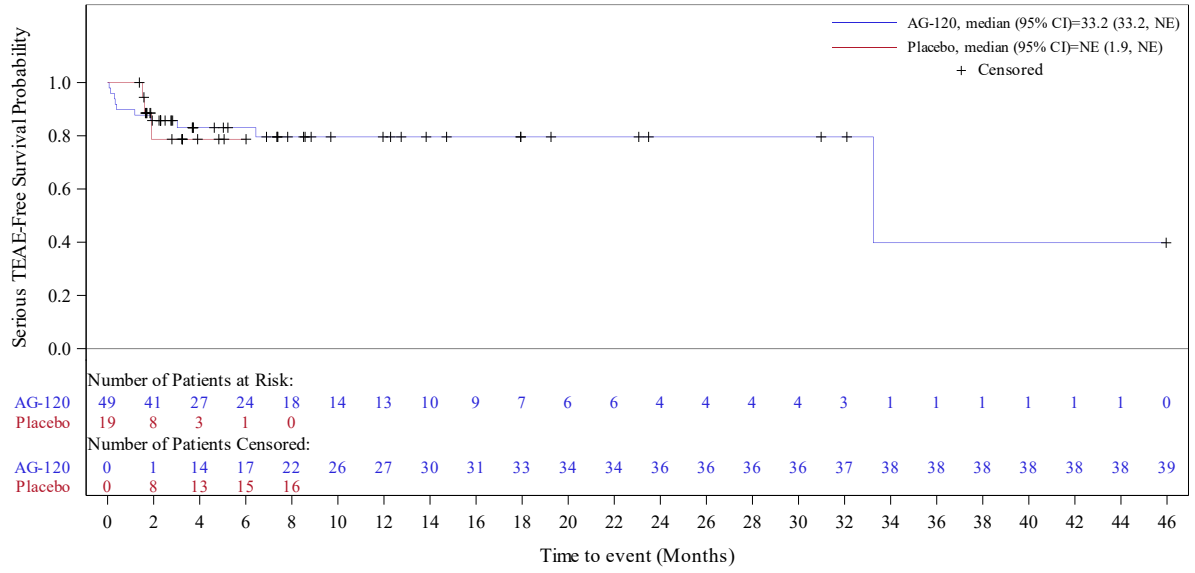

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

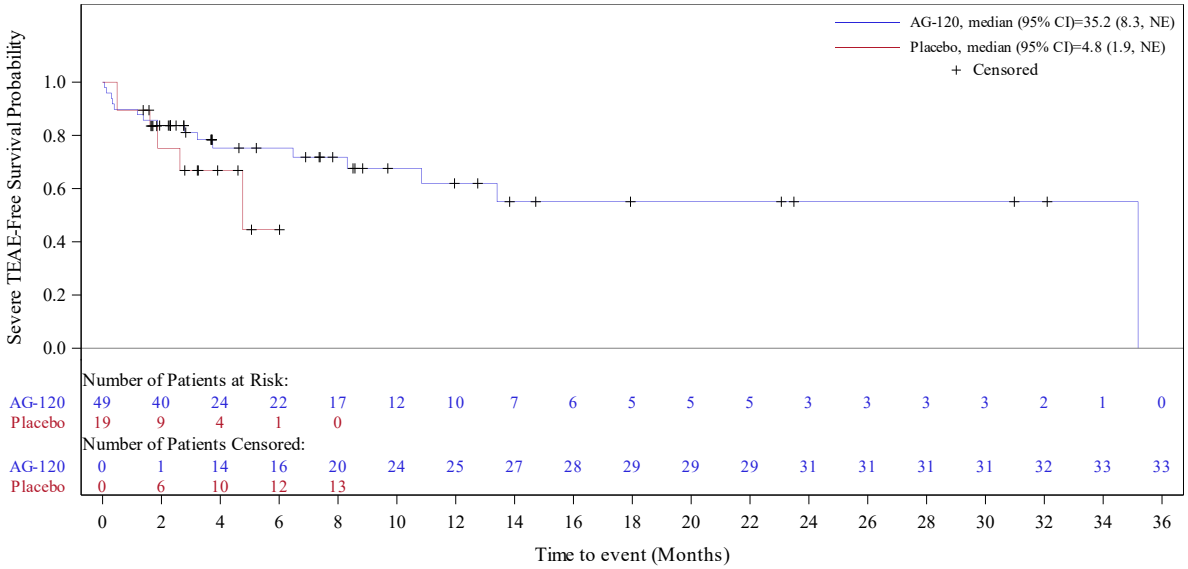

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

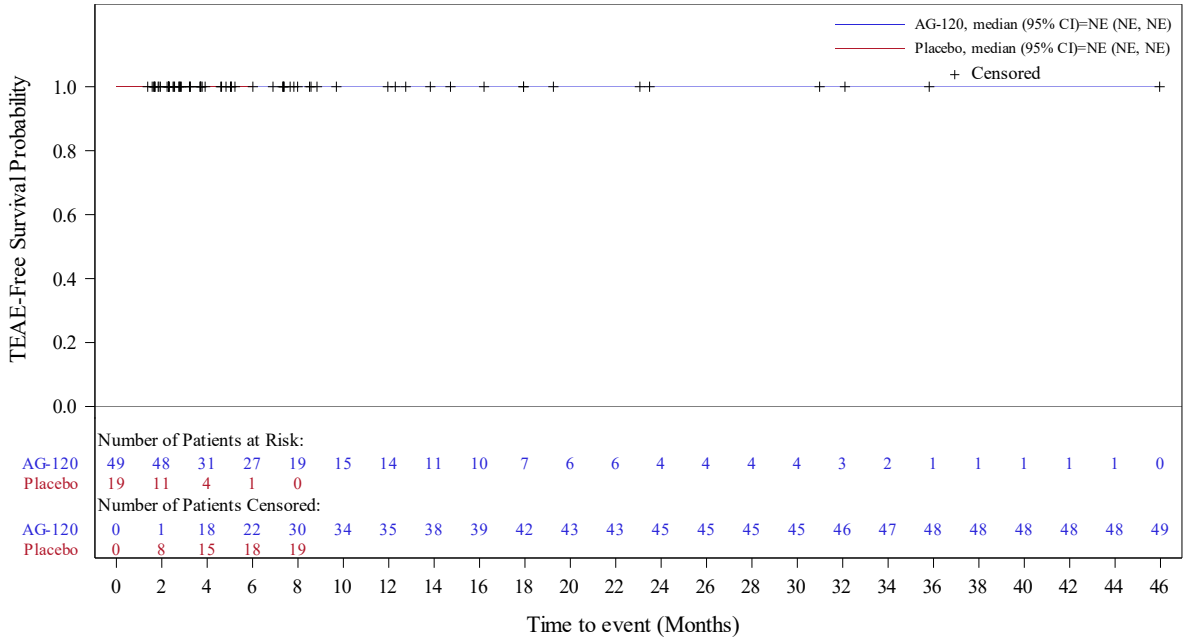

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

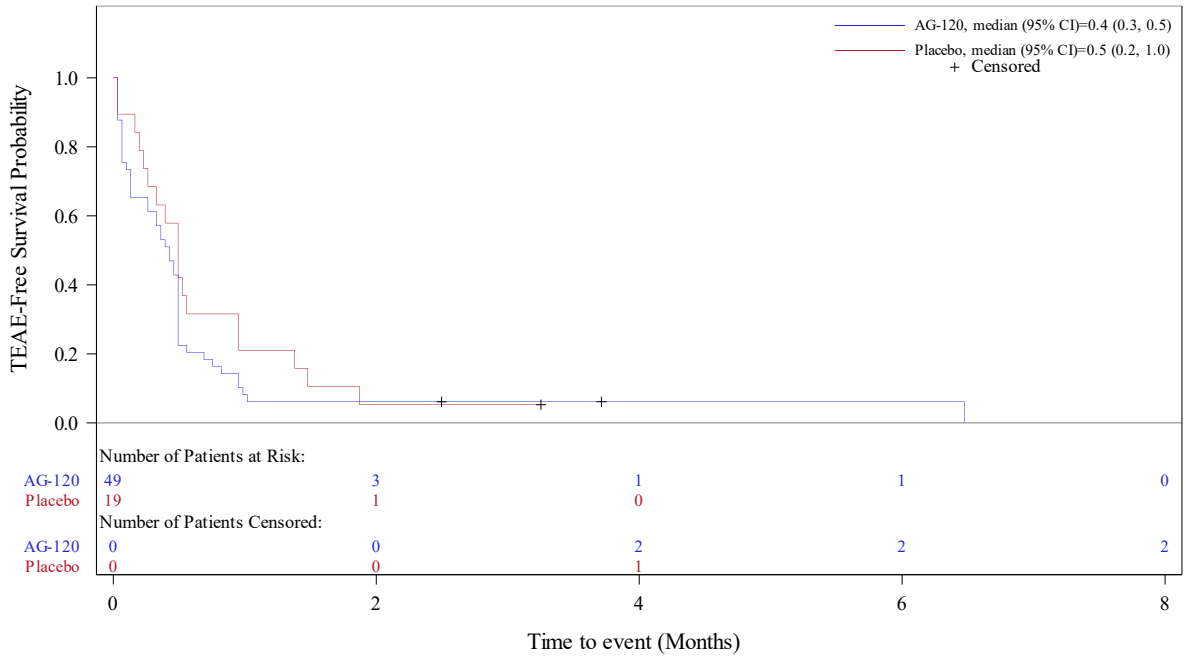

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

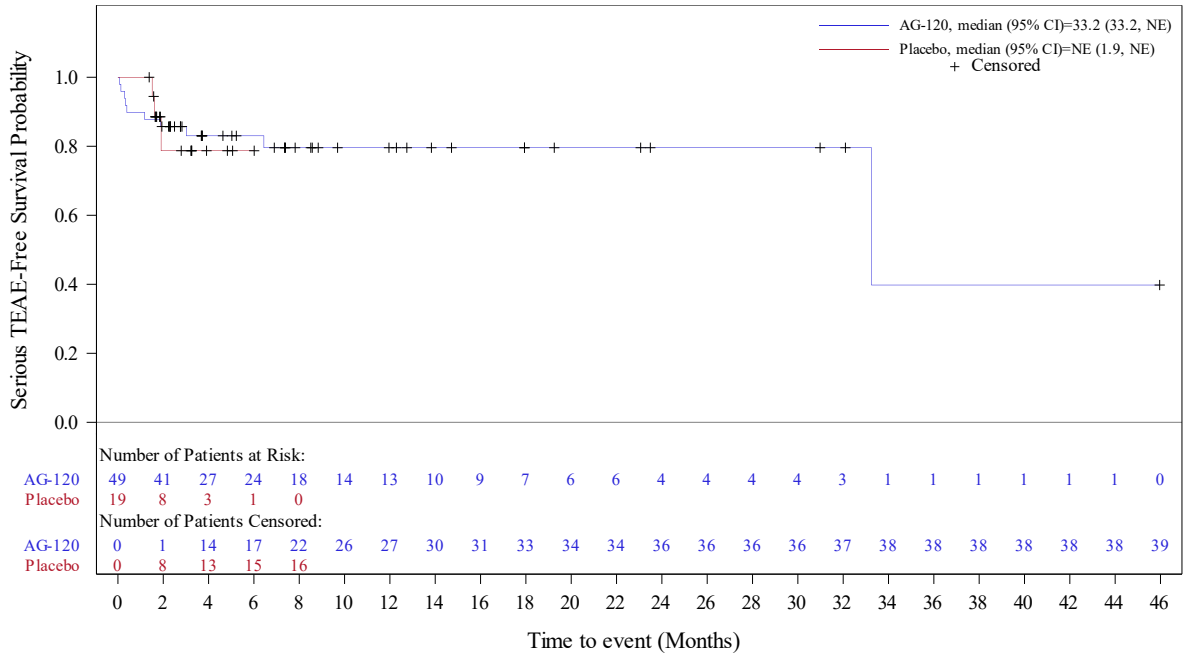

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

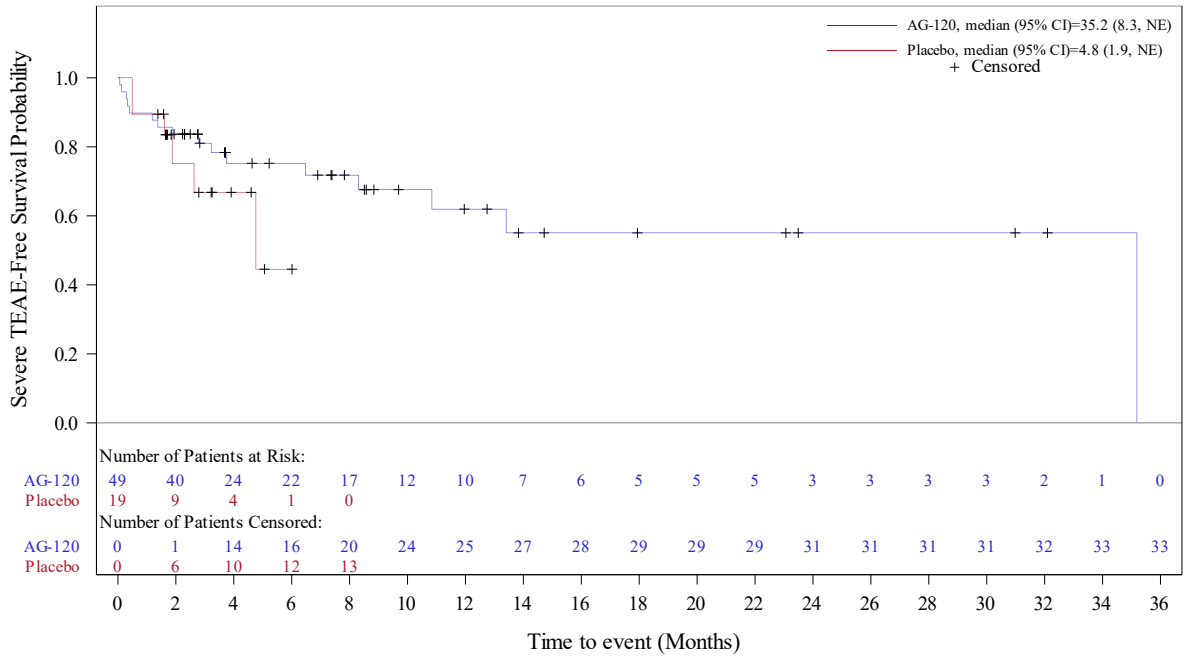

Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

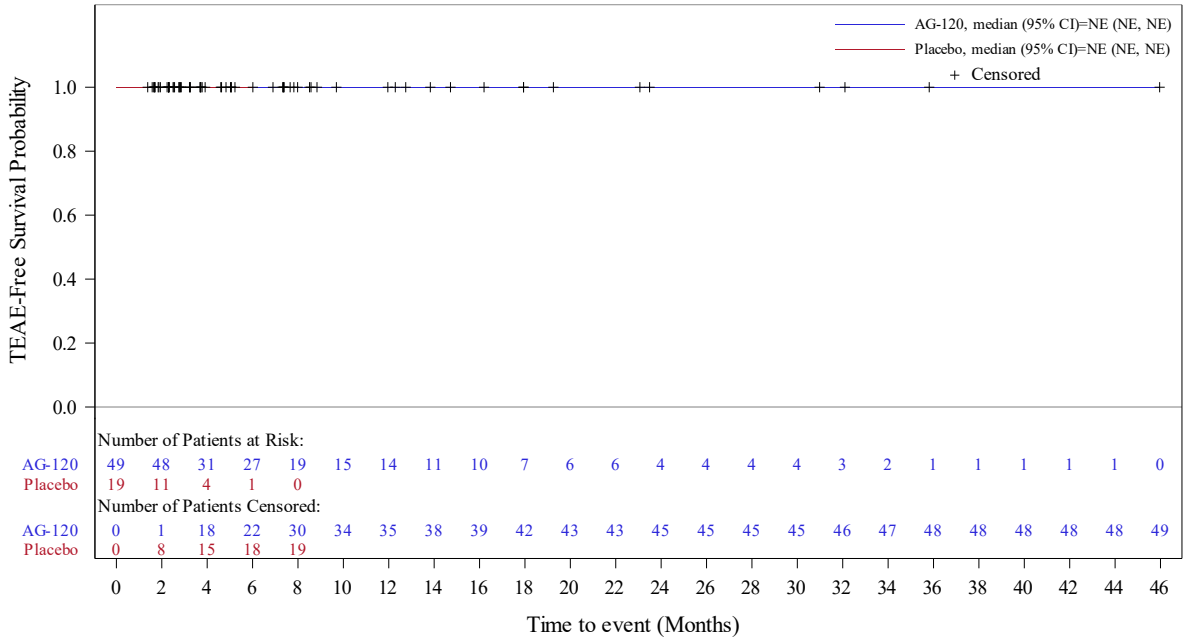

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-50: Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	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]
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	66/121 (54,5 %)	2,5 [1,4; 6,4]	28/59 (47,5 %)	1,9 [1,4; NE]	1,02 [0,65; 1,59]	0,9437
Asthenie	15/121 (12,4 %)	NE [NE; NE]	8/59 (13,6 %)	NE [NE; NE]	0,75 [0,31; 1,78]	0,5078
Ermüdung	32/121 (26,4 %)	NE [10,1; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [NE; NE]	1,30 [0,63; 2,68]	0,4695
Fieber	15/121 (12,4 %)	NE [NE; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0,91 [0,34; 2,41]	0,8504
Ödem peripher	15/121 (12,4 %)	NE [NE; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	1,06 [0,41; 2,75]	0,9057
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	35/121 (28,9 %)	NE [6,9; NE]	15/59 (25,4 %)	NE [2,9; NE]	0,87 [0,47; 1,62]	0,6614
Dyspnoe	13/121 (10,7 %)	NE [12,0; NE]	9/59 (15,3 %)	NE [NE; NE]	**0,32 [0,12; 0,81]**	**0,0118**
Husten	25/121 (20,7 %)	NE [12,1; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [4,6; NE]	1,80 [0,68; 4,78]	0,2322
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	24/121 (19,8 %)	17,8 [17,8; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	1,88 [0,71; 4,97]	0,1941
Anämie	18/121 (14,9 %)	17,8 [17,8; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	2,35 [0,69; 8,06]	0,1593
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	89/121 (73,6 %)	0,7 [0,5; 1,3]	37/59 (62,7 %)	1,0 [0,5; 2,3]	1,13 [0,77; 1,66]	0,5355
Abdominalschmerz	26/121 (21,5 %)	NE [7,8; NE]	8/59 (13,6 %)	NE [NE; NE]	1,15 [0,51; 2,60]	0,7348
Aszites	25/121 (20,7 %)	NE [9,7; NE]	9/59 (15,3 %)	NE [5,5; NE]	1,01 [0,46; 2,21]	0,9783

SOC PT	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]
Bauch aufgetrieben	11/121 (9,1 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [4,4; NE]	0,84 [0,29; 2,48]	0,7552
Diarrhö	37/121 (30,6 %)	NE [5,5; NE]	9/59 (15,3 %)	NE [NE; NE]	1,72 [0,82; 3,60]	0,1428
Erbrechen	23/121 (19,0 %)	NE [NE; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [NE; NE]	0,89 [0,42; 1,90]	0,7658
Obstipation	15/121 (12,4 %)	NE [NE; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [NE; NE]	0,54 [0,23; 1,24]	0,1377
Übelkeit	43/121 (35,5 %)	NE [6,5; NE]	15/59 (25,4 %)	5,1 [5,1; NE]	1,31 [0,72; 2,37]	0,3714
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	12/121 (9,9 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	1,02 [0,32; 3,28]	0,9744
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	30/121 (24,8 %)	NE [8,5; NE]	9/59 (15,3 %)	NE [3,6; NE]	1,26 [0,59; 2,70]	0,5451
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	30/121 (24,8 %)	NE [7,7; NE]	9/59 (15,3 %)	NE [3,8; NE]	1,08 [0,50; 2,32]	0,8418
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	15/121 (12,4 %)	NE [NE; NE]	2/59 (3,4 %)	6,9 [NE; NE]	2,56 [0,57; 11,49]	0,2029
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	33/121 (27,3 %)	NE [NE; NE]	9/59 (15,3 %)	NE [NE; NE]	1,71 [0,81; 3,58]	0,1517
Kopfschmerzen	13/121 (10,7 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	6,4 [6,4; NE]	1,43 [0,46; 4,47]	0,5323
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	10/121 (8,3 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	0,70 [0,23; 2,12]	0,5260
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	20/121 (16,5 %)	NE [NE; NE]	9/59 (15,3 %)	6,4 [6,4; NE]	0,89 [0,40; 1,97]	0,7655

SOC PT	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]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	32/121 (26,4 %)	NE [9,1; NE]	16/59 (27,1 %)	NE [NE; NE]	0,75 [0,41; 1,38]	0,3546
Rückenschmerzen	10/121 (8,3 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	0,60 [0,19; 1,86]	0,3724
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	49/121 (40,5 %)	6,5 [3,3; NE]	24/59 (40,7 %)	5,6 [1,4; NE]	0,83 [0,51; 1,37]	0,4629
Appetit vermindert	23/121 (19,0 %)	NE [NE; NE]	11/59 (18,6 %)	NE [NE; NE]	0,83 [0,40; 1,73]	0,6151
Hyperkalzämie	3/121 (2,5 %)	NE [NE; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	**0,21 [0,05; 0,85]**	**0,0159**
Hyponatriämie	12/121 (9,9 %)	NE [NE; NE]	7/59 (11,9 %)	NE [NE; NE]	0,63 [0,24; 1,66]	0,3440
Untersuchungen						
Gesamte SOC	51/121 (42,1 %)	8,3 [2,8; NE]	16/59 (27,1 %)	NE [2,3; NE]	1,41 [0,80; 2,49]	0,2206
Alaninaminotransferase erhöht	10/121 (8,3 %)	NE [NE; NE]	1/59 (1,7 %)	NE [NE; NE]	2,60 [0,32; 21,18]	0,3532
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10/121 (8,3 %)	NE [NE; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0,53 [0,19; 1,51]	0,2251
Aspartataminotransferase erhöht	13/121 (10,7 %)	NE [NE; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	1,24 [0,34; 4,58]	0,7392
Bilirubin im Blut erhöht	12/121 (9,9 %)	18,8 [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,96 [0,29; 3,13]	0,9403
Elektrokardiogramm QT verlängert	11/121 (9,1 %)	NE [NE; NE]	1/59 (1,7 %)	NE [NE; NE]	5,08 [0,65; 39,50]	0,0829
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	72/123 (58,5 %)	2,8 [1,4; 8,7]	28/59 (47,5 %)	3,6 [1,4; NE]	1,03 [0,66; 1,61]	0,8913
Asthenie	16/123 (13,0 %)	NE [NE; NE]	8/59 (13,6 %)	NE [NE; NE]	0,75 [0,32; 1,78]	0,5159
Ermüdung	38/123 (30,9 %)	15,0 [12,6; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [NE; NE]	1,40 [0,69; 2,86]	0,3484

SOC PT	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]
Fieber	17/123 (13,8 %)	NE [NE; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0,91 [0,35; 2,40]	0,8536
Ödem peripher	17/123 (13,8 %)	NE [21,5; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	1,04 [0,40; 2,70]	0,9353
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	43/123 (35,0 %)	20,0 [9,5; NE]	16/59 (27,1 %)	NE [2,9; NE]	0,91 [0,50; 1,65]	0,7593
Dyspnoe	13/123 (10,6 %)	NE [NE; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [NE; NE]	**0,28 [0,11; 0,70]**	**0,0038**
Husten	31/123 (25,2 %)	NE [10,0; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [4,6; NE]	1,99 [0,75; 5,25]	0,1570
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	28/123 (22,8 %)	NE [17,8; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	1,96 [0,75; 5,15]	0,1625
Anämie	22/123 (17,9 %)	NE [NE; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	2,47 [0,73; 8,40]	0,1331
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	96/123 (78,0 %)	0,8 [0,5; 1,4]	38/59 (64,4 %)	1,0 [0,5; 1,6]	1,10 [0,75; 1,61]	0,6187
Abdominalschmerz	30/123 (24,4 %)	NE [16,8; NE]	9/59 (15,3 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,50; 2,33]	0,8511
Aszites	28/123 (22,8 %)	NE [NE; NE]	9/59 (15,3 %)	NE [5,5; NE]	1,01 [0,46; 2,20]	0,9776
Bauch aufgetrieben	14/123 (11,4 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	0,89 [0,31; 2,57]	0,8228
Diarrhö	43/123 (35,0 %)	12,6 [6,4; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [NE; NE]	1,62 [0,80; 3,26]	0,1740
Erbrechen	28/123 (22,8 %)	NE [13,5; NE]	11/59 (18,6 %)	NE [NE; NE]	0,85 [0,41; 1,75]	0,6501
Obstipation	19/123 (15,4 %)	NE [18,6; NE]	11/59 (18,6 %)	NE [NE; NE]	0,51 [0,23; 1,14]	0,0949
Schmerzen Oberbauch	10/123 (8,1 %)	NE [NE; NE]	2/59 (3,4 %)	NE [NE; NE]	1,86 [0,40; 8,72]	0,4227
Übelkeit	51/123 (41,5 %)	11,1 [6,5; NE]	17/59 (28,8 %)	NE [5,1; NE]	1,14 [0,65; 2,01]	0,6383

SOC PT	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]
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	22/123 (17,9 %)	NE [12,9; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	1,16 [0,42; 3,22]	0,7694
Hypertonie	11/123 (8,9 %)	NE [16,1; NE]	2/59 (3,4 %)	NE [NE; NE]	1,28 [0,26; 6,30]	0,7573
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	39/123 (31,7 %)	13,1 [7,1; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [3,6; NE]	1,34 [0,66; 2,72]	0,4218
Ausschlag	10/123 (8,1 %)	NE [NE; NE]	0/59 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	39/123 (31,7 %)	11,6 [7,7; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [3,8; NE]	0,99 [0,48; 2,06]	0,9798
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	19/123 (15,4 %)	NE [24,7; NE]	3/59 (5,1 %)	6,9 [NE; NE]	1,63 [0,46; 5,82]	0,4464
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	38/123 (30,9 %)	23,1 [9,3; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [NE; NE]	1,57 [0,77; 3,19]	0,2068
Kopfschmerzen	16/123 (13,0 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	6,4 [6,4; NE]	1,59 [0,52; 4,88]	0,4106
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	13/123 (10,6 %)	NE [NE; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0,64 [0,23; 1,77]	0,3827
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	24/123 (19,5 %)	NE [NE; NE]	9/59 (15,3 %)	6,4 [6,4; NE]	0,94 [0,43; 2,08]	0,8802
Schlaflosigkeit	11/123 (8,9 %)	NE [NE; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	1,65 [0,46; 5,93]	0,4405
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	38/123 (30,9 %)	21,7 [9,1; NE]	20/59 (33,9 %)	NE [2,4; NE]	0,64 [0,37; 1,12]	0,1125

SOC PT	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]
Rückenschmerzen	16/123 (13,0 %)	NE [15,2; NE]	7/59 (11,9 %)	NE [NE; NE]	0,59 [0,23; 1,52]	0,2704
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	57/123 (46,3 %)	6,5 [3,3; 15,8]	25/59 (42,4 %)	5,6 [1,5; NE]	0,84 [0,52; 1,37]	0,4781
Appetit vermindert	30/123 (24,4 %)	32,1 [15,4; NE]	11/59 (18,6 %)	NE [NE; NE]	0,92 [0,45; 1,89]	0,8165
Hyperkalzämie	3/123 (2,4 %)	NE [NE; NE]	7/59 (11,9 %)	NE [NE; NE]	**0,17 [0,04; 0,67]**	**0,0041**
Hypokaliämie	10/123 (8,1 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,74 [0,22; 2,48]	0,6209
Hyponatriämie	14/123 (11,4 %)	NE [NE; NE]	7/59 (11,9 %)	NE [NE; NE]	0,67 [0,26; 1,72]	0,3984
Untersuchungen						
Gesamte SOC	53/123 (43,1 %)	18,5 [3,7; NE]	18/59 (30,5 %)	NE [2,3; NE]	1,17 [0,68; 2,01]	0,5668
Alaninaminotransferase erhöht	11/123 (8,9 %)	NE [NE; NE]	1/59 (1,7 %)	NE [NE; NE]	2,54 [0,31; 20,67]	0,3664
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11/123 (8,9 %)	NE [NE; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0,55 [0,20; 1,54]	0,2460
Aspartataminotransferase erhöht	14/123 (11,4 %)	NE [NE; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	1,24 [0,34; 4,53]	0,7456
Bilirubin im Blut erhöht	13/123 (10,6 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,93 [0,29; 3,05]	0,9108
Elektrokardiogramm QT verlängert	12/123 (9,8 %)	NE [22,9; NE]	2/59 (3,4 %)	NE [NE; NE]	2,47 [0,55; 11,21]	0,2231
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	12/123 (9,8 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	0,44 [0,14; 1,37]	0,1466
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	72/123 (58,5 %)	2,8 [1,4; 8,7]	28/59 (47,5 %)	3,6 [1,4; NE]	1,03 [0,66; 1,61]	0,8913
Asthenie	17/123 (13,8 %)	33,2 [33,2; NE]	8/59 (13,6 %)	NE [NE; NE]	0,75 [0,32; 1,78]	0,5159

SOC PT	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]
Ermüdung	38/123 (30,9 %)	15,0 [12,6; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [NE; NE]	1,40 [0,69; 2,86]	0,3484
Fieber	18/123 (14,6 %)	33,2 [33,2; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0,91 [0,35; 2,40]	0,8536
Ödem peripher	17/123 (13,8 %)	NE [NE; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	1,04 [0,40; 2,70]	0,9353
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	43/123 (35,0 %)	20,0 [9,5; NE]	16/59 (27,1 %)	NE [2,9; NE]	0,91 [0,50; 1,65]	0,7593
Dyspnoe	13/123 (10,6 %)	NE [NE; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [NE; NE]	**0,28 [0,11; 0,70]**	**0,0038**
Husten	31/123 (25,2 %)	NE [10,0; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [4,6; NE]	1,99 [0,75; 5,25]	0,1570
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	29/123 (23,6 %)	35,2 [17,8; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	1,96 [0,75; 5,15]	0,1625
Anämie	23/123 (18,7 %)	35,2 [35,2; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	2,47 [0,73; 8,40]	0,1331
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	96/123 (78,0 %)	0,8 [0,5; 1,4]	38/59 (64,4 %)	1,0 [0,5; 1,6]	1,10 [0,75; 1,61]	0,6187
Abdominalschmerz	30/123 (24,4 %)	NE [16,8; NE]	9/59 (15,3 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,50; 2,33]	0,8511
Aszites	28/123 (22,8 %)	NE [NE; NE]	9/59 (15,3 %)	NE [5,5; NE]	1,01 [0,46; 2,20]	0,9776
Bauch aufgetrieben	14/123 (11,4 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	0,89 [0,31; 2,57]	0,8228
Diarrhö	43/123 (35,0 %)	12,6 [6,4; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [NE; NE]	1,62 [0,80; 3,26]	0,1740
Erbrechen	28/123 (22,8 %)	NE [13,5; NE]	11/59 (18,6 %)	NE [NE; NE]	0,85 [0,41; 1,75]	0,6501
Obstipation	20/123 (16,3 %)	35,7 [18,6; NE]	11/59 (18,6 %)	NE [NE; NE]	0,51 [0,23; 1,14]	0,0949
Schmerzen Oberbauch	10/123 (8,1 %)	NE [NE; NE]	2/59 (3,4 %)	NE [NE; NE]	1,86 [0,40; 8,72]	0,4227
Übelkeit	52/123 (42,3 %)	11,1 [6,5; 26,1]	17/59 (28,8 %)	NE [5,1; NE]	1,14 [0,65; 2,01]	0,6383

SOC PT	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]
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	22/123 (17,9 %)	NE [12,9; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	1,16 [0,42; 3,22]	0,7694
Hypertonie	11/123 (8,9 %)	NE [NE; NE]	2/59 (3,4 %)	NE [NE; NE]	1,28 [0,26; 6,30]	0,7573
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	39/123 (31,7 %)	13,1 [7,1; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [3,6; NE]	1,34 [0,66; 2,72]	0,4218
Ausschlag	10/123 (8,1 %)	NE [NE; NE]	0/59 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	40/123 (32,5 %)	11,6 [7,7; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [3,8; NE]	0,99 [0,48; 2,06]	0,9798
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	19/123 (15,4 %)	NE [24,7; NE]	3/59 (5,1 %)	6,9 [NE; NE]	1,63 [0,46; 5,82]	0,4464
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	38/123 (30,9 %)	23,1 [9,3; NE]	10/59 (16,9 %)	NE [NE; NE]	1,57 [0,77; 3,19]	0,2068
Kopfschmerzen	16/123 (13,0 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	6,4 [6,4; NE]	1,59 [0,52; 4,88]	0,4106
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	13/123 (10,6 %)	NE [NE; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0,64 [0,23; 1,77]	0,3827
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	25/123 (20,3 %)	34,0 [NE; NE]	9/59 (15,3 %)	6,4 [6,4; NE]	0,94 [0,43; 2,08]	0,8802
Schlaflosigkeit	12/123 (9,8 %)	35,7 [NE; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	1,65 [0,46; 5,93]	0,4405
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	38/123 (30,9 %)	21,7 [9,1; NE]	20/59 (33,9 %)	NE [2,4; NE]	0,64 [0,37; 1,12]	0,1125

SOC PT	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]
Arthralgie	14/123 (11,4 %)	NE [20,0; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0,59 [0,21; 1,62]	0,3004
Rückenschmerzen	16/123 (13,0 %)	NE [15,2; NE]	7/59 (11,9 %)	NE [NE; NE]	0,59 [0,23; 1,52]	0,2704
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	57/123 (46,3 %)	6,5 [3,3; 15,8]	25/59 (42,4 %)	5,6 [1,5; NE]	0,84 [0,52; 1,37]	0,4781
Appetit vermindert	30/123 (24,4 %)	32,1 [15,4; NE]	11/59 (18,6 %)	NE [NE; NE]	0,92 [0,45; 1,89]	0,8165
Hyperkalzämie	3/123 (2,4 %)	NE [NE; NE]	7/59 (11,9 %)	NE [NE; NE]	**0,17 [0,04; 0,67]**	**0,0041**
Hypokaliämie	10/123 (8,1 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,74 [0,22; 2,48]	0,6209
Hyponatriämie	14/123 (11,4 %)	NE [NE; NE]	7/59 (11,9 %)	NE [NE; NE]	0,67 [0,26; 1,72]	0,3984
Untersuchungen						
Gesamte SOC	54/123 (43,9 %)	18,5 [3,7; 35,3]	18/59 (30,5 %)	NE [2,3; NE]	1,17 [0,68; 2,01]	0,5668
Alaninaminotransferase erhöht	11/123 (8,9 %)	NE [NE; NE]	1/59 (1,7 %)	NE [NE; NE]	2,54 [0,31; 20,67]	0,3664
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11/123 (8,9 %)	NE [NE; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0,55 [0,20; 1,54]	0,2460
Aspartataminotransferase erhöht	14/123 (11,4 %)	NE [NE; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	1,24 [0,34; 4,53]	0,7456
Bilirubin im Blut erhöht	13/123 (10,6 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,93 [0,29; 3,05]	0,9108
Elektrokardiogramm QT verlängert	12/123 (9,8 %)	NE [NE; NE]	2/59 (3,4 %)	NE [NE; NE]	2,47 [0,55; 11,21]	0,2231
Gewicht erniedrigt	10/123 (8,1 %)	35,7 [35,7; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	0,89 [0,23; 3,41]	0,8662
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	12/123 (9,8 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	0,44 [0,14; 1,37]	0,1466

SOC PT	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]
Subpopulation ECOG-PS=0						
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	24/48 (50,0 %)	6,4 [1,0; NE]	11/19 (57,9 %)	1,9 [0,9; NE]	0,80 [0,39; 1,66]	0,5533
Ermüdung	14/48 (29,2 %)	NE [10,1; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [1,9; NE]	1,17 [0,38; 3,64]	0,7853
Fieber	6/48 (12,5 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,68 [0,17; 2,73]	0,5795
Ödem peripher	2/48 (4,2 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [2,8; NE]	0,26 [0,04; 1,57]	0,1141
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	13/48 (27,1 %)	NE [6,1; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [2,9; NE]	0,66 [0,23; 1,96]	0,4572
Dyspnoe	6/48 (12,5 %)	NE [10,2; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	0,37 [0,03; 4,33]	0,4088
Belastungsdyspnoe	1/48 (2,1 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [2,9; NE]	0,00 [0,00; NE]	**0,0203**
Husten	11/48 (22,9 %)	NE [NE; NE]	4/19 (21,1 %)	4,6 [4,6; NE]	0,59 [0,17; 2,00]	0,3907
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	5/48 (10,4 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [1,9; NE]	0,42 [0,10; 1,85]	0,2397
Thrombozytopenie	0/48 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [1,9; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	36/48 (75,0 %)	0,8 [0,4; 1,4]	9/19 (47,4 %)	3,0 [0,5; NE]	1,89 [0,90; 3,95]	0,0799
Abdominalschmerz	7/48 (14,6 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	2,00 [0,23; 17,14]	0,5189
Aszites	5/48 (10,4 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	5,5 [NE; NE]	**0,15 [0,03; 0,81]**	**0,0132**
Diarrhö	23/48 (47,9 %)	5,4 [1,4; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [1,8; NE]	2,10 [0,72; 6,16]	0,1632

SOC PT	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]
Erbrechen	8/48 (16,7 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,98 [0,26; 3,70]	0,9733
Obstipation	4/48 (8,3 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	0,58 [0,10; 3,46]	0,5437
Übelkeit	19/48 (39,6 %)	NE [1,4; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [NE; NE]	1,84 [0,62; 5,44]	0,2602
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	6/48 (12,5 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [1,9; NE]	1,00 [0,10; 10,00]	0,9973
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	10/48 (20,8 %)	NE [8,5; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [3,6; NE]	0,74 [0,18; 3,00]	0,6756
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	12/48 (25,0 %)	NE [7,0; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [1,9; NE]	1,05 [0,22; 5,02]	0,9552
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	5/48 (10,4 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	13/48 (27,1 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	5,47 [0,71; 42,14]	0,0667
Kopfschmerzen	7/48 (14,6 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Periphere Neuropathie	5/48 (10,4 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	4/48 (8,3 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,49 [0,11; 2,21]	0,3458
Verwirrtheitszustand	0/48 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	13/48 (27,1 %)	NE [4,6; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	1,26 [0,34; 4,61]	0,7287

SOC PT	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]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	18/48 (37,5 %)	NE [4,6; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [1,4; NE]	0,85 [0,32; 2,22]	0,7341
Appetit vermindert	8/48 (16,7 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,70 [0,17; 2,86]	0,6189
Hyperkalzämie	2/48 (4,2 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [2,6; NE]	0,37 [0,05; 2,63]	0,2998
Hyperkaliämie	2/48 (4,2 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	0,31 [0,04; 2,23]	0,2204
Untersuchungen						
Gesamte SOC	17/48 (35,4 %)	NE [4,6; NE]	8/19 (42,1 %)	3,5 [1,4; NE]	0,55 [0,23; 1,32]	0,1718
Alaninaminotransferase erhöht	5/48 (10,4 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	0,73 [0,07; 7,52]	0,7893
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3/48 (6,3 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [2,3; NE]	0,25 [0,03; 1,86]	0,1462
Aspartataminotransferase erhöht	7/48 (14,6 %)	NE [8,3; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	1,30 [0,15; 11,53]	0,8096
Gewicht erniedrigt	3/48 (6,3 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [3,0; NE]	0,18 [0,02; 1,37]	0,0666
Thrombozytenzahl vermindert	1/48 (2,1 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [1,9; NE]	0,13 [0,01; 1,46]	0,0519
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	27/49 (55,1 %)	10,1 [1,0; 14,9]	11/19 (57,9 %)	1,9 [0,9; NE]	0,79 [0,38; 1,62]	0,5099
Ermüdung	17/49 (34,7 %)	14,9 [10,1; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [1,9; NE]	1,16 [0,37; 3,61]	0,7962
Fieber	6/49 (12,2 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,69 [0,17; 2,78]	0,5988
Ödem peripher	2/49 (4,1 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [2,8; NE]	0,25 [0,04; 1,50]	0,1014
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	16/49 (32,7 %)	NE [6,1; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [2,9; NE]	0,75 [0,26; 2,17]	0,5940

SOC PT	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]
Dyspnoe	6/49 (12,2 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	0,34 [0,03; 4,04]	0,3730
Belastungsdyspnoe	1/49 (2,0 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [2,9; NE]	0,00 [0,00; NE]	**0,0206**
Husten	14/49 (28,6 %)	NE [9,5; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [4,6; NE]	0,73 [0,22; 2,41]	0,6073
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,46 [0,11; 2,00]	0,2912
Thrombozytopenie	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	38/49 (77,6 %)	0,8 [0,4; 1,4]	10/19 (52,6 %)	3,0 [0,5; NE]	1,64 [0,81; 3,33]	0,1591
Abdominalschmerz	7/49 (14,3 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	1,97 [0,23; 16,92]	0,5273
Aszites	6/49 (12,2 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	5,5 [NE; NE]	**0,17 [0,03; 0,93]**	**0,0235**
Diarrhö	25/49 (51,0 %)	5,4 [1,9; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [1,8; NE]	2,26 [0,77; 6,58]	0,1238
Erbrechen	9/49 (18,4 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,97 [0,26; 3,68]	0,9690
Obstipation	4/49 (8,2 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	0,56 [0,09; 3,38]	0,5242
Gastroösophageale Refluxerkrankung	5/49 (10,2 %)	NE [25,7; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schmerzen Oberbauch	2/49 (4,1 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	0,41 [0,06; 2,95]	0,3629
Übelkeit	23/49 (46,9 %)	11,6 [1,5; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [NE; NE]	1,88 [0,64; 5,52]	0,2411
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	10/49 (20,4 %)	NE [12,9; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	1,41 [0,16; 12,83]	0,7589
Hypertonie	7/49 (14,3 %)	NE [12,9; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

SOC PT	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]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	14/49 (28,6 %)	23,3 [8,5; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [3,6; NE]	0,90 [0,23; 3,44]	0,8725
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	16/49 (32,7 %)	13,4 [7,0; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [1,9; NE]	1,20 [0,25; 5,66]	0,8195
Nasopharyngitis	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	14/49 (28,6 %)	NE [23,1; NE]	2 (10,5 %)	NE [NE; NE]	2,68 [0,60; 12,00]	0,1801
Kopfschmerzen	7/49 (14,3 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Periphere Neuropathie	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,61 [0,14; 2,55]	0,4925
Verwirrtheitszustand	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	15/49 (30,6 %)	21,7 [9,1; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [1,4; NE]	0,66 [0,24; 1,80]	0,4110
Rückenschmerzen	7/49 (14,3 %)	NE [15,2; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	1,52 [0,17; 13,63]	0,7081
Arthralgie	3/49 (6,1 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [3,7; NE]	0,33 [0,05; 2,33]	0,2410
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	20/49 (40,8 %)	32,1 [4,6; NE]	7/19 (36,8 %)	NE [1,4; NE]	0,79 [0,32; 1,93]	0,5954

SOC PT	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]
Appetit vermindert	9/49 (18,4 %)	32,1 [32,1; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,72 [0,18; 2,97]	0,6511
Hyperkalzämie	2/49 (4,1 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [2,6; NE]	0,24 [0,04; 1,43]	0,0884
Hyperkaliämie	2/49 (4,1 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	0,31 [0,04; 2,20]	0,2135
Untersuchungen						
Gesamte SOC	19/49 (38,8 %)	18,5 [5,6; NE]	9/19 (47,4 %)	3,5 [1,4; NE]	0,49 [0,21; 1,13]	0,0841
Alaninaminotransferase erhöht	6/49 (12,2 %)	NE [18,5; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	0,73 [0,07; 7,44]	0,7893
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3/49 (6,1 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	0,25 [0,03; 1,86]	0,1452
Aspartataminotransferase erhöht	8/49 (16,3 %)	NE [18,5; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	1,33 [0,15; 11,66]	0,7943
Bilirubin im Blut erhöht	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Gewicht erniedrigt	3/49 (6,1 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [3,0; NE]	0,16 [0,03; 1,02]	**0,0283**
Thrombozytenzahl vermindert	1/49 (2,0 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [3,5; NE]	0,14 [0,01; 1,56]	0,0631
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	27/49 (55,1 %)	10,1 [1,0; 14,9]	11/19 (57,9 %)	1,9 [0,9; NE]	0,79 [0,38; 1,62]	0,5099
Ermüdung	17/49 (34,7 %)	14,9 [10,1; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [1,9; NE]	1,16 [0,37; 3,61]	0,7962
Fieber	7/49 (14,3 %)	33,2 [33,2, NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,69 [0,17; 2,78]	0,5988
Ödem peripher	2/49 (4,1 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [2,8; NE]	0,25 [0,04; 1,50]	0,1014
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	16/49 (32,7 %)	NE [6,1; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [2,9; NE]	0,75 [0,26; 2,17]	0,5940
Dyspnoe	6/49 (12,2 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	0,34 [0,03; 4,04]	0,3730

SOC PT	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]
Belastungsdyspnoe	1/49 (2,0 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [2,9; NE]	0,00 [0,00; NE]	**0,0206**
Husten	14/49 (28,6 %)	NE [9,5; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [4,6; NE]	0,73 [0,22; 2,41]	0,6073
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	6/49 (12,2 %)	35,2 [35,2; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,46 [0,11; 2,00]	0,2912
Anämie	5/49 (10,2 %)	35,2 [35,2; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	1,12 [1,12; 10,20]	0,9210
Thrombozytopenie	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	38/49 (77,6 %)	0,8 [0,4; 1,4]	10/19 (52,6 %)	3,0 [0,5; NE]	1,64 [0,81; 3,33]	0,1591
Abdominalschmerz	7/49 (14,3 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	1,97 [0,23; 16,92]	0,5273
Aszites	6/49 (12,2 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	5,5 [NE; NE]	**0,17 [0,03; 0,93]**	**0,0235**
Diarrhö	25/49 (51,0 %)	5,4 [1,9; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [1,8; NE]	2,26 [0,77; 6,58]	0,1238
Erbrechen	9/49 (18,4 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,97 [0,26; 3,68]	0,9690
Obstipation	5/49 (10,2 %)	35,7 [35,7; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	0,56 [0,09; 3,38]	0,5242
Gastroösophageale Refluxerkrankung	5/49 (10,2 %)	NE [25,7; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schmerzen Oberbauch	2/49 (4,1 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	0,41 [0,06; 2,95]	0,3629
Übelkeit	24/49 (49,0 %)	11,6 [1,5; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [NE; NE]	1,88 [0,64; 5,52]	0,2411
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	10/49 (20,4 %)	NE [12,9; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	1,41 [0,16; 12,83]	0,7589
Hypertonie	7/49 (14,3 %)	NE [12,9; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

SOC PT	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]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	14/49 (28,6 %)	23,3 [8,5; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [3,6; NE]	0,90 [0,23; 3,44]	0,8725
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	17/49 (34,7 %)	13,4 [7,0; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [1,9; NE]	1,20 [0,25; 5,66]	0,8195
Nasopharyngitis	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	14/49 (28,6 %)	NE [23,1; NE]	2 (10,5 %)	NE [NE; NE]	2,68 [0,60; 12,00]	0,1801
Kopfschmerzen	7/49 (14,3 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Periphere Neuropathie	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	6/49 (12,2 %)	34,0 [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,61 [0,14; 2,55]	0,4925
Verwirrtheitszustand	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	15/49 (30,6 %)	21,7 [9,1; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [1,4; NE]	0,66 [0,24; 1,80]	0,4110
Rückenschmerzen	7/49 (14,3 %)	NE [15,2; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	1,52 [0,17; 13,63]	0,7081
Arthralgie	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [3,7; NE]	0,31 [0,06; 1,56]	0,1353
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	20/49 (40,8 %)	32,1 [4,6; NE]	7/19 (36,8 %)	NE [1,4; NE]	0,79 [0,32; 1,93]	0,5954

SOC PT	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]
Appetit vermindert	9/49 (18,4 %)	32,1 [32,1; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,72 [0,18; 2,97]	0,6511
Hyperkalzämie	2/49 (4,1 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [2,6; NE]	0,24 [0,04; 1,43]	0,0884
Hyperkaliämie	2/49 (4,1 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	0,31 [0,04; 2,20]	0,2135
Untersuchungen						
Gesamte SOC	20/49 (40,8 %)	18,5 [5,6; NE]	9/19 (47,4 %)	3,5 [1,4; NE]	0,49 [0,21; 1,13]	0,0841
Alaninaminotransferase erhöht	6/49 (12,2 %)	NE [18,5; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	0,73 [0,07; 7,44]	0,7893
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3/49 (6,1 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	0,25 [0,03; 1,86]	0,1452
Aspartataminotransferase erhöht	8/49 (16,3 %)	NE [18,5; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	1,33 [0,15; 11,66]	0,7943
Bilirubin im Blut erhöht	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Gewicht erniedrigt	4/49 (8,2 %)	35,7 [35,7; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [3,0; NE]	0,16 [0,03; 1,02]	**0,0283**
Thrombozytenzahl vermindert	1/49 (2,0 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [3,5; NE]	0,14 [0,01; 1,56]	0,0631

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

b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ration; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der UE nach SOC und PT zeigten sich für die Gesamtpopulation zum Datenschnitt vom 31.01.2019 in der Studie ClarIDHy statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber einer Behandlung mit Placebo + BSC für Hyperkalzämie (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,05; 0,85], p-Wert: 0,0159) und Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,12; 0,81], p-Wert: 0,0118). Dieses Ergebnis bestätigte sich zu den weiteren Datenschnitten vom 31.05.2020 und 21.06.2021: Hyperkalzämie (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,04; 0,67], p-Wert: 0,0041); Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,11; 0,70], p-Wert: 0,0038).

Die statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Risikoreduktion von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC für die PT Hyperkalzämie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet bedeutsam, da Patienten mit einem IDH1-mutierten CCA häufiger von Hyperkalzämien betroffen sind als Patienten mit einem IDH1-Wildtyp CCA. Der festgestellte Effekt deutet darauf hin, dass Ivosidenib hier protektiv wirken könnte.

Auch die statistisch signifikante Risikoreduktion von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC für die PT Dyspnoe (d. h. Atemnot) in der Gesamtpopulation ist unmittelbar patientenrelevant, da sie mit relevanten spürbaren und beeinträchtigenden Symptomen verbunden ist.

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der UE nach SOC und PT zeigten sich für die Subpopulation ECOG-PS=0 zum Datenschnitt vom 31.01.2019 in der Studie ClarIDHy statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber einer Behandlung mit Placebo + BSC für Aszites (HR [95 %-KI]: 0,15 [0,030; 0,81], p-Wert: 0,0132). Dieses Ergebnis bestätigte sich zu den weiteren Datenschnitten vom 31.05.2020 und 21.06.2021 (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,03; 0,93], p-Wert: 0,0235).

Die Feststellung, dass sich für alle anderen UE nach SOC und PT für alle Datenschnitte keine statistisch signifikanten Unterschiede ergeben, bestätigen die gute Verträglichkeit der zielgerichteten anti-Tumor Therapie Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Nachfolgend werden Kaplan-Meier-Kurven für signifikante Analysen der UE nach SOC und PT dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für alle dargestellten Analysen der UE nach SOC und PT sind im Anhang 4-H abgebildet.

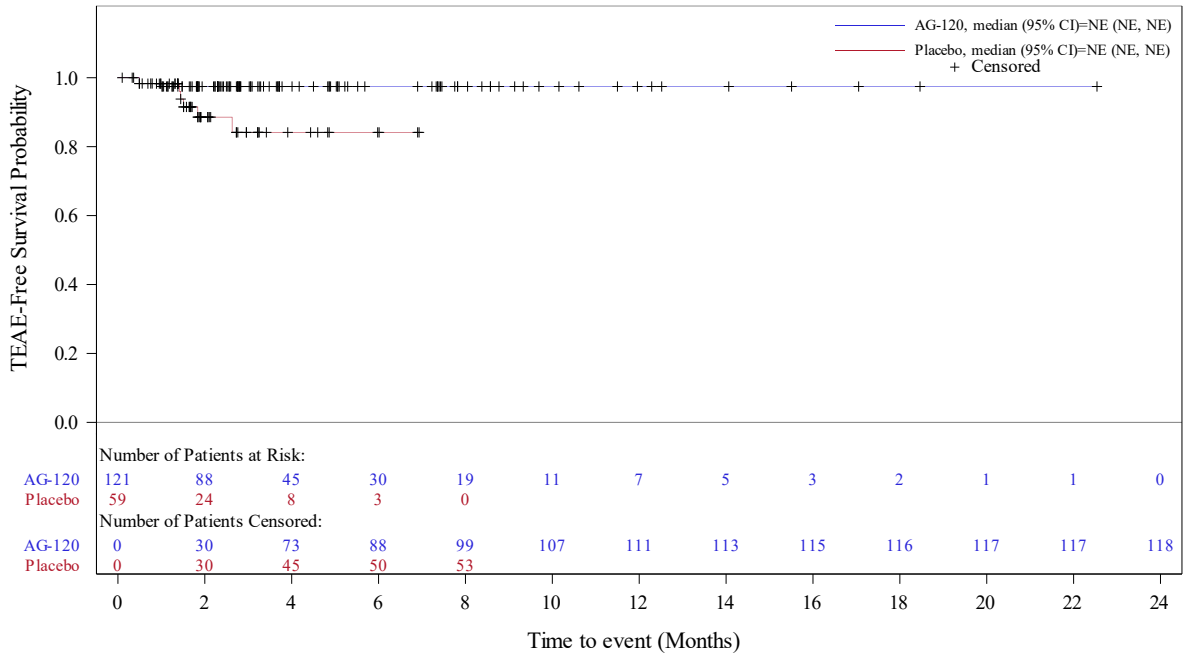

Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperkalzämie zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

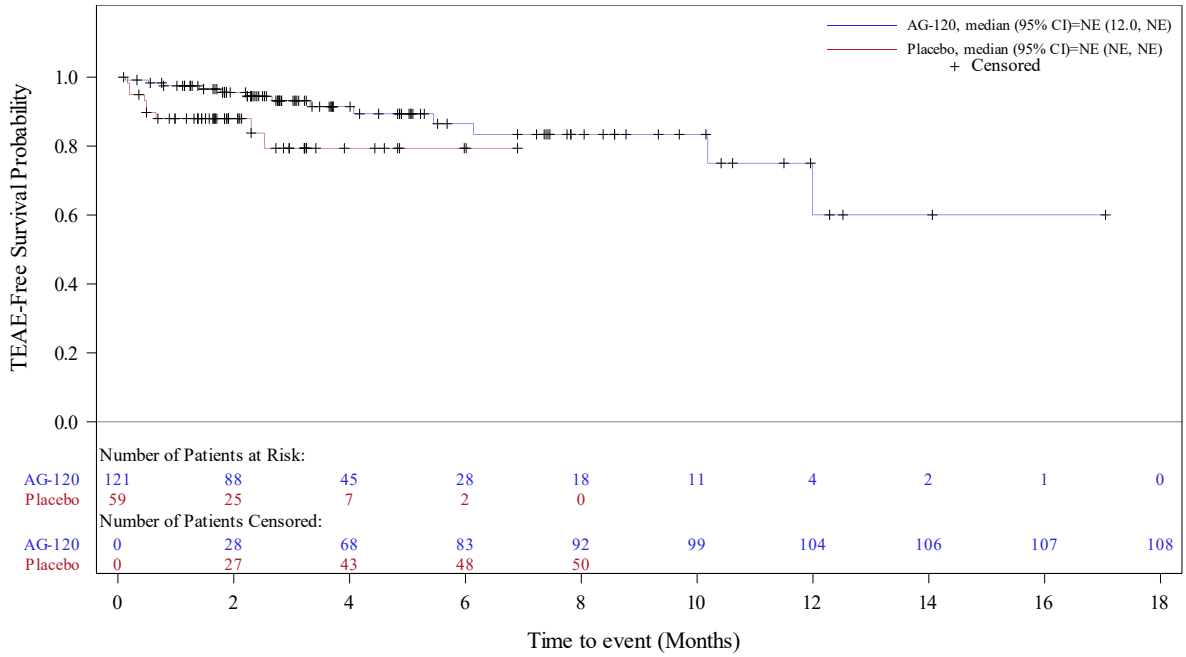

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Dyspnoe zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

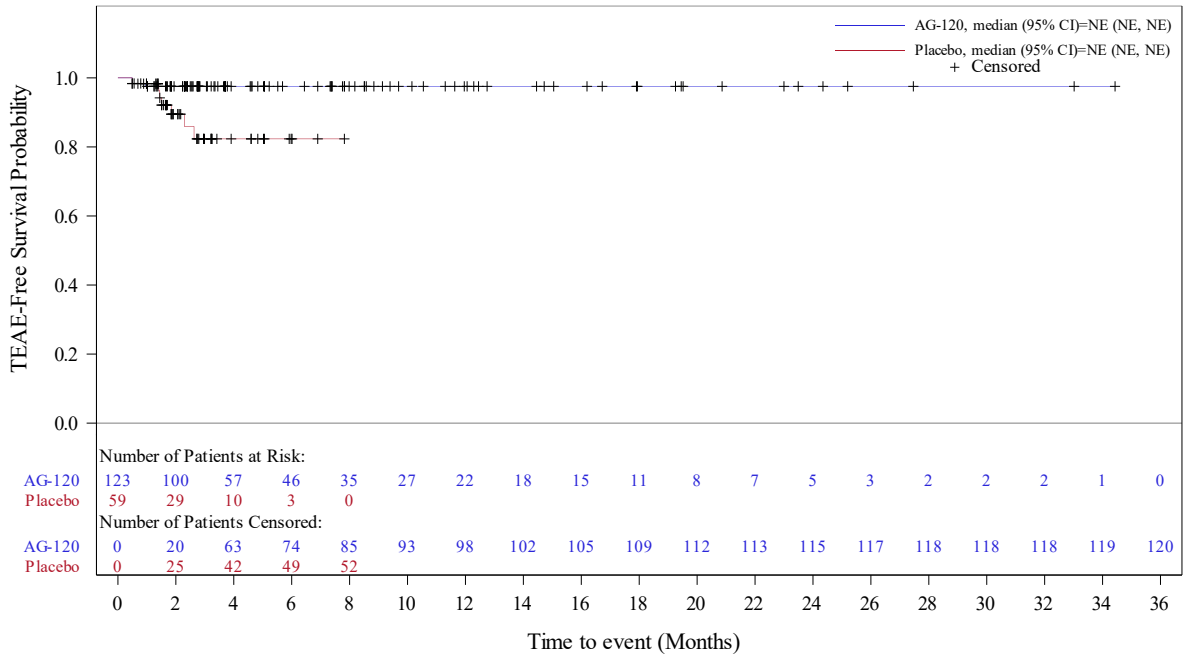

Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperkalzämie zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

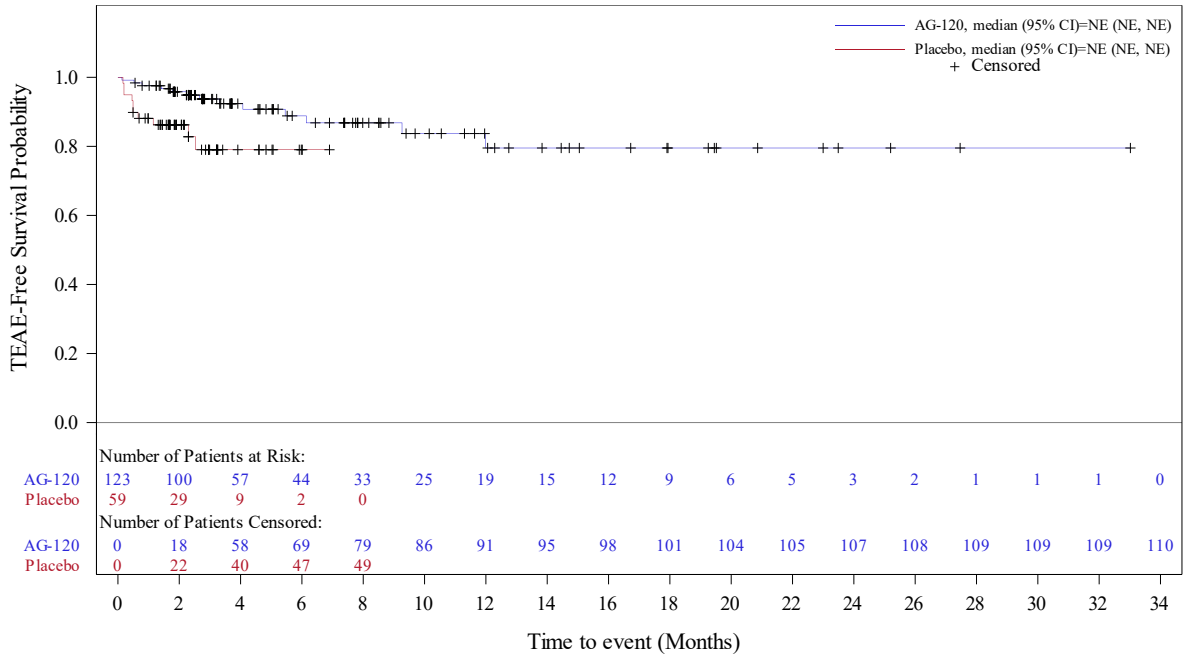

Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Dyspnoe zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

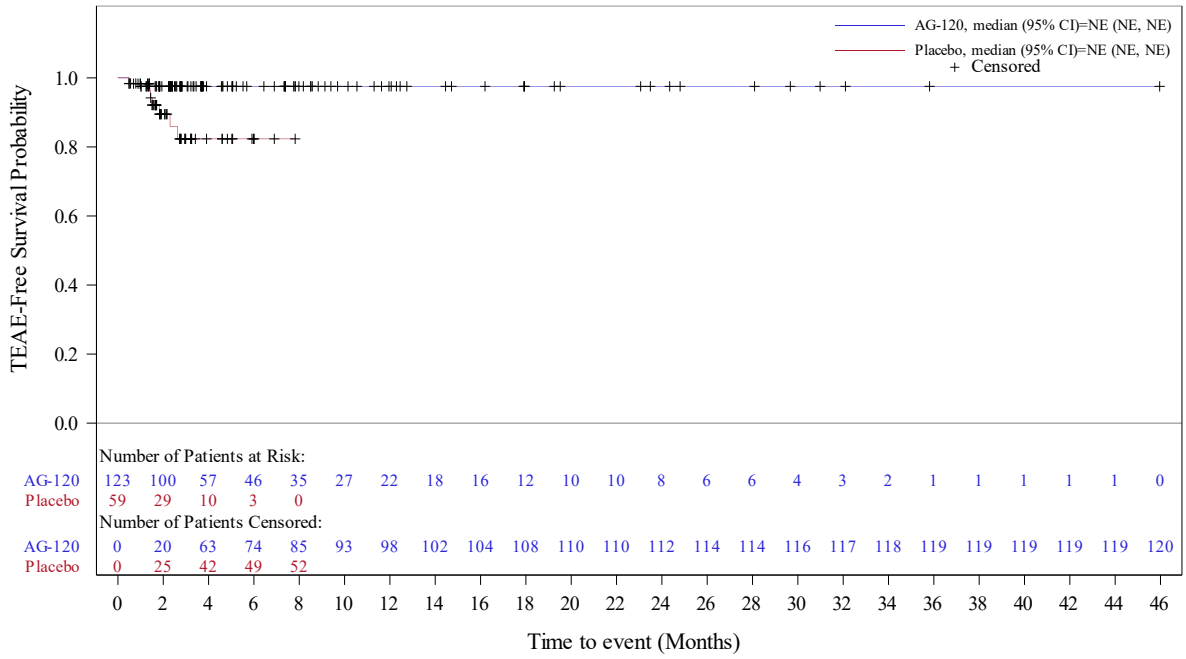

Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hyperkalzämie zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

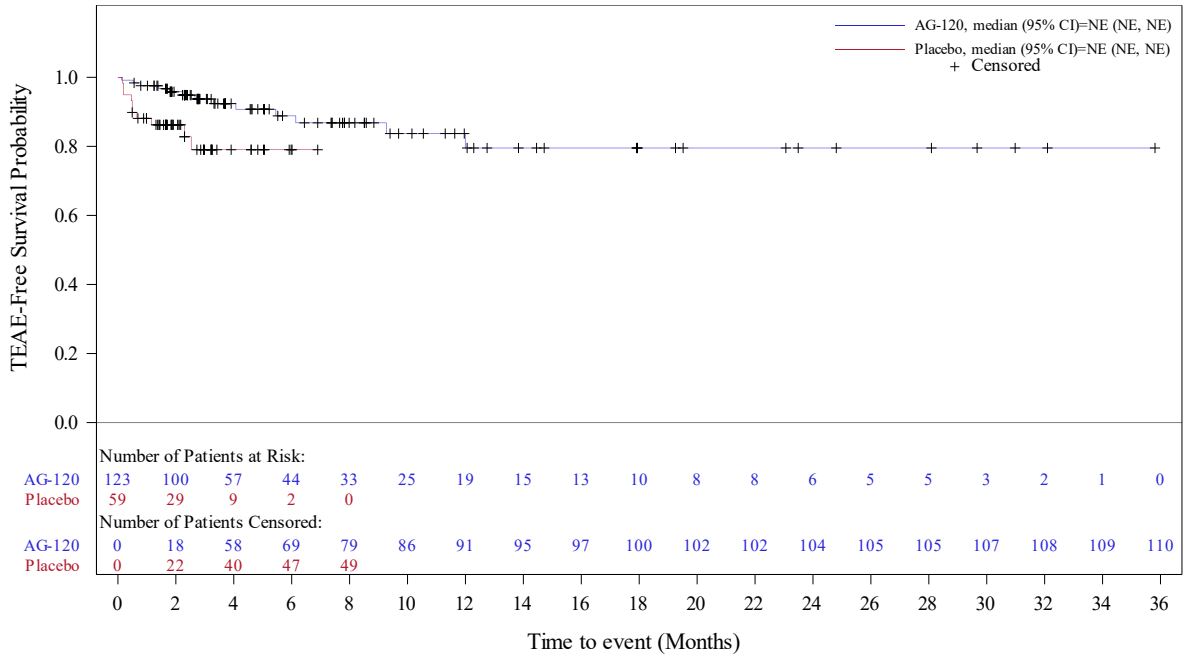

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Dyspnoe zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

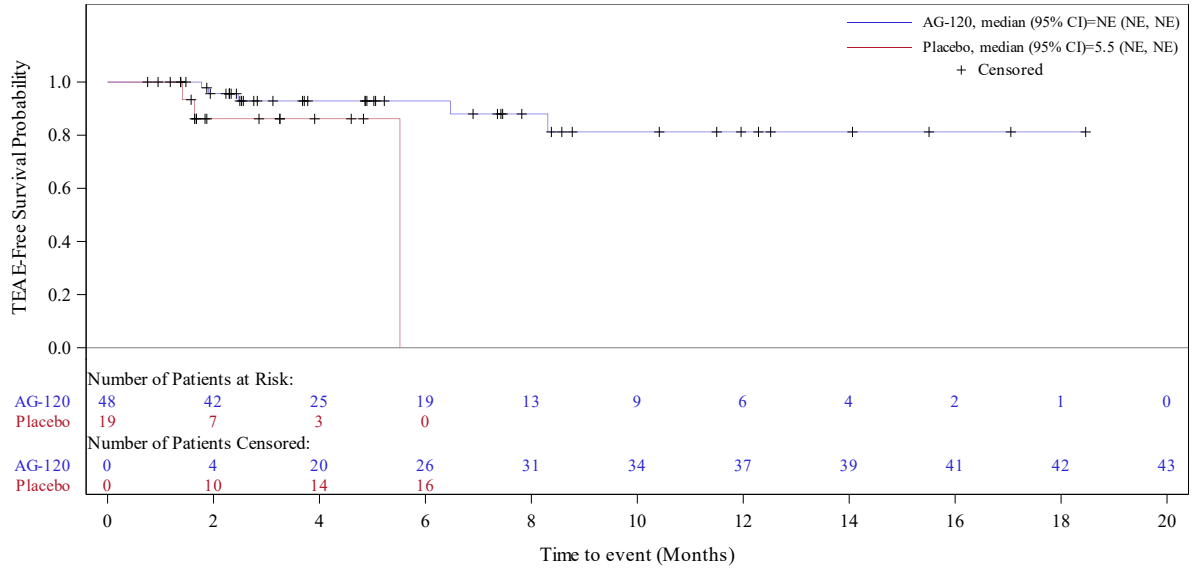

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Aszites zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

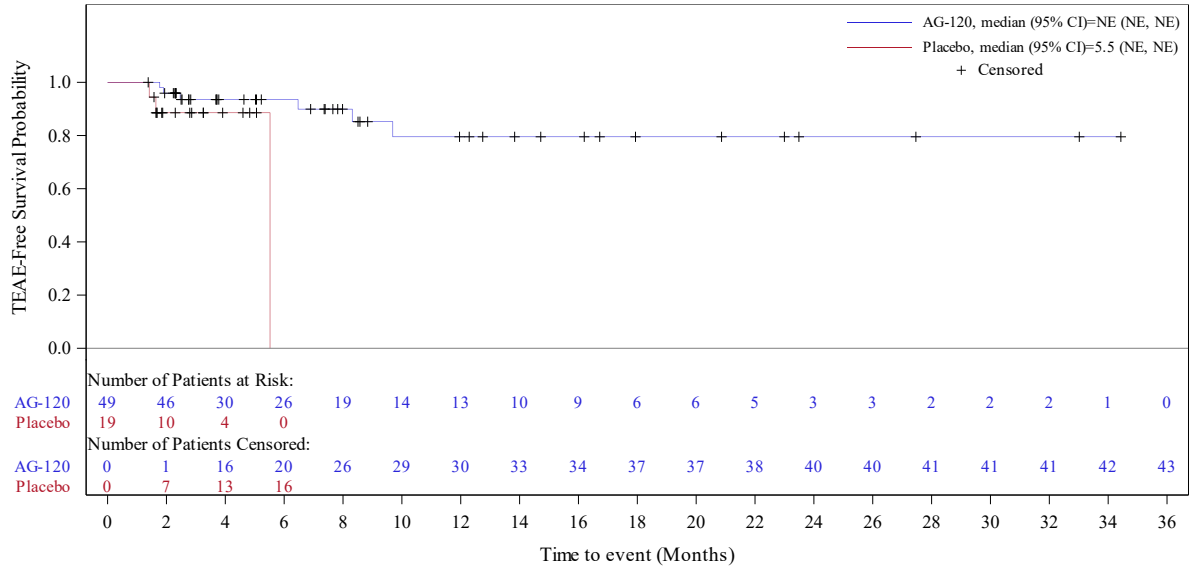

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Aszites zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

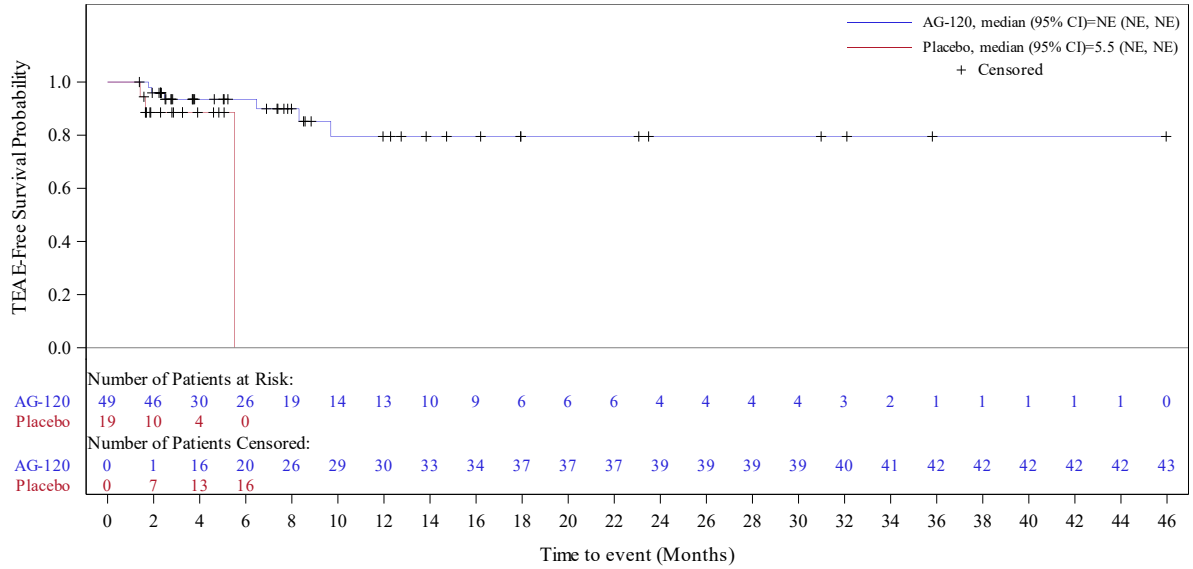

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Aszites zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-51: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	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]
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	11/121 (9,1 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	1,10 [0,34; 3,54]	0,8679
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	8/121 (6,6 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	0,57 [0,18; 1,81]	0,3310
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	11/121 (9,1 %)	NE [NE; NE]	1/59 (1,7 %)	NE [NE; NE]	3,73 [0,47; 29,69]	0,1815
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	3/121 (2,5 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,33 [0,07; 1,50]	0,1323
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	13/123 (10,6 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,34; 3,47]	0,8905
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	12/123 (9,8 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	0,61 [0,20; 1,89]	0,3902
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	13/123 (10,6 %)	NE [NE; NE]	1/59 (1,7 %)	NE [NE; NE]	3,61 [0,45; 28,66]	0,1943
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	3/123 (2,4 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,33 [0,07; 1,47]	0,1246

SOC PT	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 21.06.2021						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	13/123 (10,6 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,34; 3,47]	0,8905
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	12/123 (9,8 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	0,61 [0,20; 1,89]	0,3902
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	13/123 (10,6 %)	NE [NE; NE]	1/59 (1,7 %)	NE [NE; NE]	3,61 [0,45; 28,66]	0,1943
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	3/123 (2,4 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,33 [0,07; 1,47]	0,1246
Subpopulation ECOG-PS=0						
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	3/48 (6,3 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	2/48 (4,2 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [1,9; NE)	0,53 [0,05; 6,18]	0,6055
Systemische Candidiasis	0/48 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [1,9; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	4/48 (8,3 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	0/48 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE (NE; NE)	n. b. [n. b.; n. b.]	–

SOC PT	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]
Hyperkalzämie	0/48 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	0/48 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Verwirrtheitszustand	0/48 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	3/49 (6,1 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Thekalsackkompression	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	2/49 (4,1 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	0,60 [0,05; 6,87]	0,6764
Systemische Candidiasisa	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	4/49 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Hyperkalzämie	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

SOC PT	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]
Verwirrtheitszustand	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Rückenschmerzen	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	3/49 (6,1 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Thekalsackkompression	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	2/49 (4,1 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	0,60 [0,05; 6,87]	0,6764
Systemische Candidiasisa	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	4/49 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Hyperkalzämie	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

SOC PT	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]
Verwirrtheitszustand	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Rückenschmerzen	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

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

b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ration;HR: Hazard Ration; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der SUE nach SOC und PT ergaben sich in der Gesamtpopulation und in der Subpopulation ECOG-PS=0 zu keinem Datenschnitt statistisch signifikante Unterschiede bei der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber der Behandlung mit Placebo + BSC. Dies bestätigt die gute Verträglichkeit von Ivosidenib + BSC.

Die Kaplan-Meier-Kurven für alle dargestellten Analysen der SUE nach SOC und PT sind im Anhang 4-H abgebildet.

Tabelle 4-52: Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	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]
Gesamtpopulation						
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	6/121 (5,0 %)	NE [NE; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	0,72 [0,18; 2,93]	0,6437
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	20/121 (16,5 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	1,55 [0,57; 4,21]	0,3830
Aszites	9/121 (7,4 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,82 [0,24; 2,79]	0,7558
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	10/121 (8,3 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,89 [0,27; 2,93]	0,8475
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	12/121 (9,9 %)	NE [NE; NE]	2/59 (3,4 %)	6,9 [NE; NE]	1,91 [0,41; 8,87]	0,4014
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	12/121 (9,9 %)	NE [NE; NE]	10/59 (16,9 %)	6,5 [6,5; NE]	0,49 [0,21; 1,15]	0,0939
Hyponatriämie	6/121 (5,0 %)	NE [NE; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0,43 [0,14; 1,33]	0,1308
Hypophosphatämie	3/121 (2,5 %)	NE [NE; NE]	3/59 (5,1 %)	6,5 [6,5; NE]	0,36 [0,07; 1,84]	0,1997
Untersuchungen						
Gesamte SOC	14/121 (11,6 %)	NE [NE; NE]	8/59 (13,6 %)	NE [4,8; NE]	0,64 [0,26; 1,56]	0,3223
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3/121 (2,5 %)	NE [NE; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	0,25 [0,05; 1,30]	0,0777

SOC PT	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]
Bilirubin im Blut erhöht	7/121 (5,8 %)	18,8 [NE; NE]	1/59 (1,7 %)	NE [NE; NE]	2,33 [0,28; 19,66]	0,4227
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	8/123 (6,5 %)	NE [21,5; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	0,74 [0,19; 2,96]	0,6733
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	9/123 (7,3 %)	NE [NE; NE]	0/59 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Anämie	8/123 (6,5 %)	NE [NE; NE]	0/59 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	23/123 (18,7 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	1,53 [0,56; 4,13]	0,4026
Aszites	11/123 (8,9 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,81 [0,24; 2,76]	0,7393
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	15/123 (12,2 %)	NE [16,1; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,96 [0,30; 3,08]	0,9505
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	15/123 (12,2 %)	NE [24,7; NE]	2/59 (3,4 %)	6,9 [NE; NE]	1,82 [0,39; 8,49]	0,4377
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	15/123 (12,2 %)	NE [NE; NE]	10/59 (16,9 %)	6,5 [6,5; NE]	0,47 [0,20; 1,10]	0,0745
Hyponatriämie	7/123 (5,7 %)	NE [NE; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0,41 [0,13; 1,26]	0,1073
Hypophosphatämie	4/123 (3,3 %)	NE [20,0; NE]	3/59 (5,1 %)	6,5 [6,5; NE]	0,32 [0,06; 1,71]	0,1641
Untersuchungen						
Gesamte SOC	16/123 (13,0 %)	NE [NE; NE]	8/59 (13,6 %)	NE [4,8; NE]	0,63 [0,26; 1,54]	0,3083

SOC PT	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]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3/123 (2,4 %)	NE [NE; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	0,26 [0,05; 1,30]	0,0768
Bilirubin im Blut erhöht	7/123 (5,7 %)	NE [NE; NE]	1/59 (1,7 %)	NE [NE; NE]	2,25 [0,27; 18,95]	0,4451
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	8/123 (6,5 %)	NE [NE; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	0,74 [0,19; 2,96]	0,6733
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	10/123 (8,1 %)	35,2 [35,2; NE]	0/59 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Anämie	9/123 (7,3 %)	35,2 [35,2; NE]	0/59 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	23/123 (18,7 %)	NE [NE; NE]	5/59 (8,5 %)	NE [NE; NE]	1,53 [0,56; 4,13]	0,4026
Aszites	11/123 (8,9 %)	NE [NE; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,81 [0,24; 2,76]	0,7393
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	15/123 (12,2 %)	NE [16,1; NE]	4/59 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,96 [0,30; 3,08]	0,9505
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	15/123 (12,2 %)	NE [24,7; NE]	2/59 (3,4 %)	6,9 [NE; NE]	1,82 [0,39; 8,49]	0,4377
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	15/123 (12,2 %)	NE [NE; NE]	10/59 (16,9 %)	6,5 [6,5; NE]	0,47 [0,20; 1,10]	0,0745
Hyponatriämie	7/123 (5,7 %)	NE [NE; NE]	6/59 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0,41 [0,13; 1,26]	0,1073
Hypophosphatämie	4/123 (3,3 %)	NE [NE; NE]	3/59 (5,1 %)	6,5 [6,5; NE]	0,32 [0,06; 1,71]	0,1641

SOC PT	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]
Untersuchungen						
Gesamte SOC	16/123 (13,0 %)	NE [NE; NE]	8/59 (13,6 %)	NE [4,8; NE]	0,63 [0,26; 1,54]	0,3083
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3/123 (2,4 %)	NE [NE; NE]	3/59 (5,1 %)	NE [NE; NE]	0,26 [0,05; 1,30]	0,0768
Bilirubin im Blut erhöht	7/123 (5,7 %)	NE [NE; NE]	1/59 (1,7 %)	NE [NE; NE]	2,25 [0,27; 18,95]	0,4451
Subpopulation ECOG-PS=0						
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	5/48 (10,4 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	5/48 (10,4 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	0/48 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Hyponatriämie	0/48 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Hypophosphatämie	0/48 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Untersuchungen						
Gesamte SOC	2/48 (4,2 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	4,8 [1,9; NE]	**0,06 [0,01; 0,55]**	**0,0009**
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1/48 (2,1 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [2,6; NE]	0,23 [0,01; 4,01]	0,2776
Lymphozytenzahl erniedrigt	0/48 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	4,8 [1,9; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Gewicht erniedrigt	0/48 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [4,8; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

SOC PT	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						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Thekalsackkompression	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	3/49 (6,1 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Hyponatriämie	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Hypophosphatämie	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Rückenschmerzen	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Untersuchungen						
Gesamte SOC	2/49 (4,1 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [2,6; NE]	**0,07 [0,01; 0,66]**	**0,0023**
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1/49 (2,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [2,6; NE]	0,20 [0,01; 3,60]	0,2349

SOC PT	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]
Lymphozytenzahl erniedrigt	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Gewicht erniedrigt	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [4,8; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Thekalsackkompression	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	3/49 (6,1 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamte SOC	5/49 (10,2 %)	NE [NE; NE]	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Hyponatriämie	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Hypophosphatämie	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Rückenschmerzen	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

SOC PT	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]
Untersuchungen						
Gesamte SOC	2/49 (4,1 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [2,6; NE]	**0,07 [0,01; 0,66]**	**0,0023**
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1/49 (2,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [2,6; NE]	0,20 [0,01; 3,60]	0,2349
Lymphozytenzahl erniedrigt	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Gewicht erniedrigt	0/49 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [4,8; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

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

b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifizier nach der Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium.

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ration; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der schweren UE nach SOC und PT ergaben sich in der Gesamtpopulation zu keinem Datenschnitt statistisch signifikante Unterschiede bei der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber der Behandlung mit Placebo + BSC. Dies bestätigt die gute Verträglichkeit von Ivosidenib + BSC.

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der schweren UE nach SOC und PT zeigten sich für die Subpopulation ECOG-PS=0 zum Datenschnitt vom 31.01.2019 in der Studie ClarIDHy statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber einer Behandlung mit Placebo + BSC für Untersuchungen (HR [95 %-KI]: 0,06 [0,01; 0,55], p-Wert: 0,0009). Dieses Ergebnis bestätigte sich zu den weiteren Datenschnitten vom 31.05.2020 und 21.06.2021 (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,01; 0,66], p-Wert: 0,0023).

Nachfolgend werden Kaplan-Meier-Kurven für signifikante Analysen der schweren UE nach SOC und PT dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für alle dargestellten Analysen der UE nach SOC und PT sind im Anhang 4-H abgebildet.

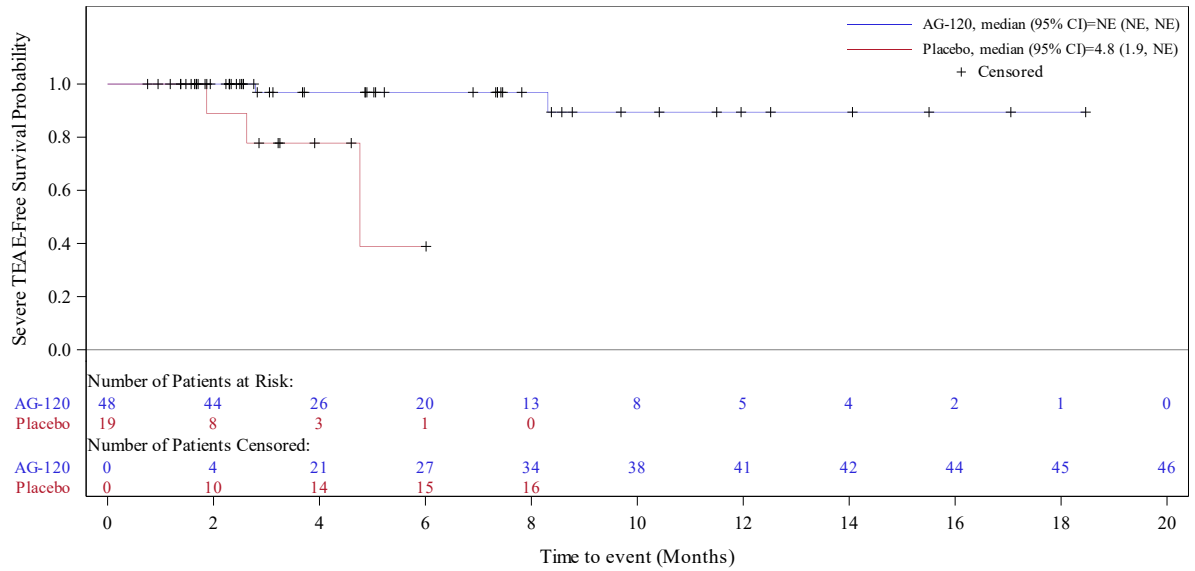

Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für schweren UE nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

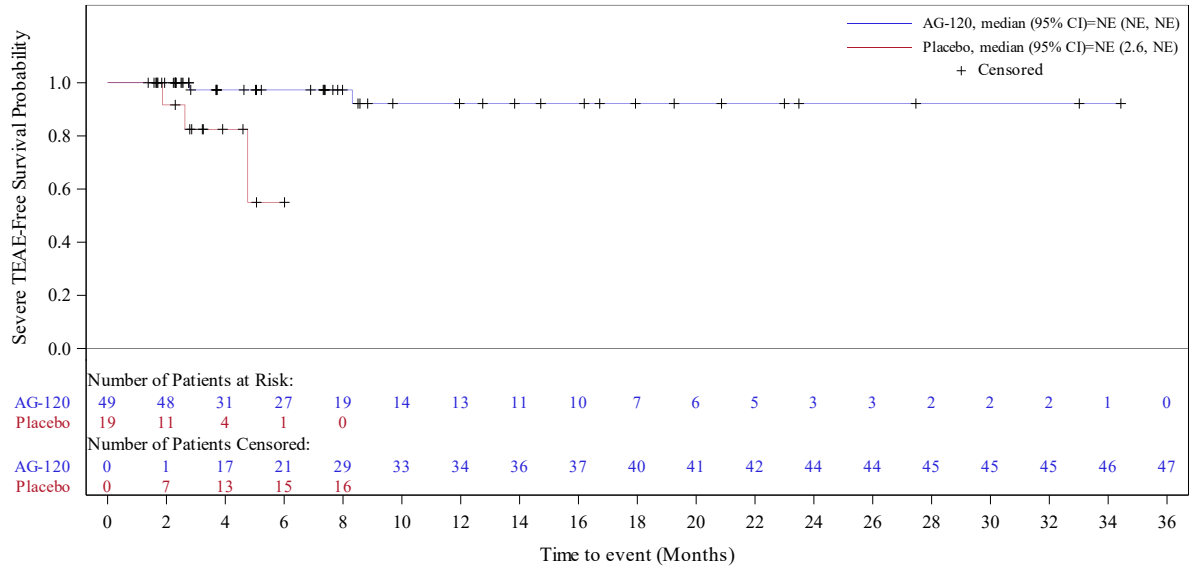

Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für schweren UE nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

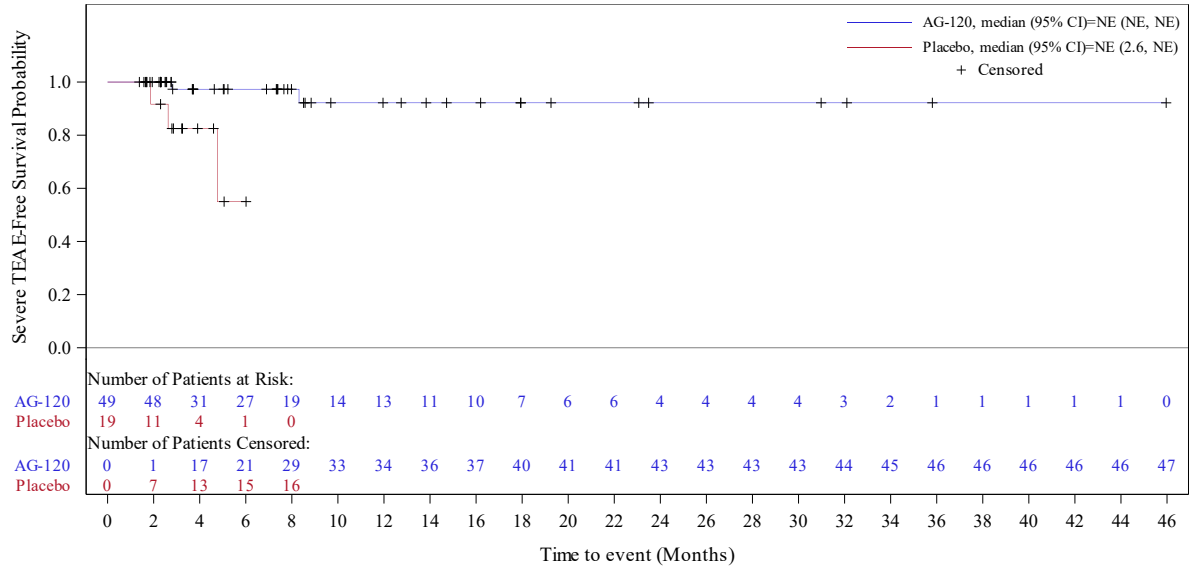

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für schweren UE nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-53: Ergebnisse für UE, die zum Tod führen, nach SOC und PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + BSC	Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gesamtpopulation		
Datenschnitt vom 31.01.2019		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	1/121 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Lungenembolie	1/121 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	1/121 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Darmobstruktion	1/121 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/121 (1,7 %)	0/59 (0,0 %)
Pneumonie	1/121 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Sepsis	1/121 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Datenschnitt vom 31.05.2020		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Lungenembolie	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Darmobstruktion	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Hepatische Enzephalopathie	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	3/123 (2,4 %)	0/59 (0,0 %)
Pneumonie	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Sepsis	2/123 (1,6 %)	0/59 (0,0 %)
Datenschnitt vom 21.06.2021		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Lungenembolie	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)

Endpunkt	Ivosidenib + BSC	Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Darmobstruktion	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Hepatische Enzephalopathie	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	3/123 (2,4 %)	0/59 (0,0 %)
Pneumonie	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Sepsis	2/123 (1,6 %)	0/59 (0,0 %)
In der Subpopulation ECOG-PS=0 sind keine UE aufgetreten, die zum Tod führten. BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-54: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + BSC	Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gesamtpopulation		
Datenschnitt vom 31.01.2019		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	1/121 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Darmobstruktion	1/121 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/121 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Generalisiertes Ödem	1/121 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/121 (0,8 %)	2/59 (3,4 %)
Hyperbilirubinämie	1/121 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Leberzirrhose	0/121 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Leberversagen	0/121 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/121 (1,7 %)	2/59 (3,4 %)

Endpunkt	Ivosidenib + BSC	Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Abdominelle Infektion	1/121 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Pneumonie	0/121 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Sepsis	1/121 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Wundinfektion	0/121 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	0/121 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Hyperkaliämie	0/121 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Hyponatriämie	0/121 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	2/121 (1,7 %)	0/59 (0,0 %)
Akute Nierenschädigung	2/121 (1,7 %)	0/59 (0,0 %)
Datenschnitt vom 31.05.2020		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/123 (1,6 %)	0/59 (0,0 %)
Aszites	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Darmobstruktion	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Generalisiertes Ödem	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/123 (0,8 %)	2/59 (3,4 %)
Hyperbilirubinämie	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Leberzirrhose	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Leberversagen	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/123 (1,6 %)	2/59 (3,4 %)
Abdominelle Infektion	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Pneumonie	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Sepsis	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Wundinfektion	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Hyperkaliämie	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)

Endpunkt	Ivosidenib + BSC	Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Hyponatriämie	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Hepatische Enzephalopathie	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	2/123 (1,6 %)	0/59 (0,0 %)
Akute Nierenschädigung	2/123 (1,6 %)	0/59 (0,0 %)
Datenschnitt vom 21.06.2021		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/123 (1,6 %)	0/59 (0,0 %)
Aszites	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Darmobstruktion	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Generalisiertes Ödem	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	1/123 (0,8 %)	2/59 (3,4 %)
Hyperbilirubinämie	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Leberzirrhose	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Leberversagen	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/123 (1,6 %)	2/59 (3,4 %)
Abdominelle Infektion	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Pneumonie	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Sepsis	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Wundinfektion	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Hyperkaliämie	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Hyponatriämie	0/123 (0,0 %)	1/59 (1,7 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)
Hepatische Enzephalopathie	1/123 (0,8 %)	0/59 (0,0 %)

Endpunkt	Ivosidenib + BSC	Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	2/123 (1,6 %)	0/59 (0,0 %)
Akute Nierenschädigung	2/123 (1,6 %)	0/59 (0,0 %)
In der Subpopulation ECOG-PS=0 sind keine UE aufgetreten, die zum Therapieabbruch führen.		
BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Die zielgerichtete anti-Tumor Therapie Ivosidenib + BSC zeigt damit gegenüber Placebo + BSC ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil.

So war das Risiko für UE, SUE und schwere UE (mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC nicht statistisch signifikant höher. Die Anzahl von UE, die zum Tod führen, war in beiden Armen sehr gering; in der Subpopulation sind keine tödlichen UE aufgetreten. Keiner der Todesfälle wurde seitens des Prüfarztes mit Ivosidenib in Verbindung gebracht (I.R.I.S. 2022). In der Gruppe Ivosidenib + BSC berichteten weniger Patienten über UE, die zum Therapieabbruch führen, als in der Gruppe Placebo + BSC.

Im Detail lassen sich Vorteile in Bezug auf bestimmte UE nachweisen. Das Risiko für das Auftreten eines UE der PT Hyperkalzämie war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies ist vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit IDH1-mutiertem CCA ein höheres Risiko für Hyperkalzämien besteht als bei Patienten mit IDH1-Wildtyp CCA, von besonderer Relevanz. Auch die Risikoreduktion für UE der PT Dyspnoe ist aufgrund der damit verbundenen spürbaren und beeinträchtigenden Symptome von hoher Patientenrelevanz.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Dem Vergleich von Ivosidenib gegenüber Best Supportive Care liegt die Phase-3-Studie ClarIDHy, AG120-C-005 zugrunde. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erfassung von Nebenwirkungen stellt auch im klinischen Alltag einen wichtigen Aspekt der ärztlichen Behandlung und Therapieüberwachung dar. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese

[16] unbesetzt

Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

– Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-55 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium**	**Geschlecht**	**Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn**	**Lokalisation der Erkrankung**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geographische Region**	**Alter**
Gesamtüberleben (OS)							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.01.2019	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Datenschnitt vom 31.05.2020	●	●	●	●	●	●	○
Datenschnitt vom 21.06.2021	●	●	●	●	●	●	○
Subpopulation ECOG-PS=0							
Datenschnitt vom 31.01.2019	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Datenschnitt vom 31.05.2020	○	○	○	○	n.d.	○	○
Datenschnitt vom 21.06.2021	○	○	○	○	n.d.	○	○
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell)							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.01.2019	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Datenschnitt vom 31.05.2020	●	●	●	●	●	●	○
Datenschnitt vom 21.06.2021	●	●	●	●	●	●	○
Subpopulation ECOG-PS=0							
Datenschnitt vom 31.01.2019	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Datenschnitt vom 31.05.2020	○	○	○	○	n.d.	○	○
Datenschnitt vom 21.06.2021	○	○	○	○	n.d.	○	○

Endpunkt Studie	**Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium**	**Geschlecht**	**Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn**	**Lokalisation der Erkrankung**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geographische Region**	**Alter**
Progressionsfreies Überleben (PFS)							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.01.2019	●	●	●	●	●	●	○
Subpopulation ECOG-PS=0							
Datenschnitt vom 31.01.2019	○	○	○	○	n.d.	○	○
Verträglichkeit							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.01.2019	○	○	○	○	○	○	○
Datenschnitt vom 31.05.2020	○	○	○	○	○	○	○
Datenschnitt vom 21.06.2021	○	○	○	○	○	○	○
Subpopulation ECOG-PS=0							
Datenschnitt vom 31.01.2019	○	○	○	○	n.d.	○	○
Datenschnitt vom 31.05.2020	○	○	○	○	n.d.	○	○
Datenschnitt vom 21.06.2021	○	○	○	○	n.d.	○	○

Endpunkt Studie	**Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium**	**Geschlecht**	**Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn**	**Lokalisation der Erkrankung**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geographische Region**	**Alter**
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Für den Datenschnitt vom 31.01.2019 werden für OS keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da dieser Datenschnitt nur supportiv dargestellt wird. Für die DCR, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21 und EQ-5D VAS wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet. Subgruppenkategorien: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium (1, ≥ 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, ≥ 1); Geographische Region (Nordamerika, Europa, Asien); Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) DCR: Krankheitskontrollrate; 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: European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen; ITT: Intention to treat; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; VAS: Visuelle Analogskala						

Es werden nur Subgruppenanalysen dargestellt, wenn für den jeweiligen Endpunkt Effektschätzer berechnet wurden und in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Da die Krankheitskontrollrate und die patientenberichteten Endpunkte nur supportiv dargestellt werden, wird für diesen Endpunkt auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Aufgrund geringer Ereigniszahlen (n < 10 in mindestens einem Arm) werden für die folgenden Endpunkte und Datenschnitte keine Subgruppenanalysen dargestellt:

Tabelle 4-56: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Verträglichkeit der Studie ClarIDHy

Endpunkt	**Gesamtpopulation**			**Subpopulation ECOG-PS=0**		
	Datenschnitt vom 31.01.2019	**Datenschnitt vom 31.05.2020**	**Datenschnitt vom 21.06.2021**	**Datenschnitt vom 31.01.2019**	**Datenschnitt vom 31.05.2020**	**Datenschnitt vom 21.06.2021**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	✓	✓	✓	×	×	×

Endpunkt	Gesamtpopulation			Subpopulation ECOG-PS=0		
	Datenschnitt vom 31.01.2019	**Datenschnitt vom 31.05.2020**	**Datenschnitt vom 21.06.2021**	**Datenschnitt vom 31.01.2019**	**Datenschnitt vom 31.05.2020**	**Datenschnitt vom 21.06.2021**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen	✓	✓	✓	×	×	×
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)	✓	✓	✓	×	×	×
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen	✓	✓	✓	×	×	×
UE, die zum Therapieabbruch führen	×	×	×	×	×	×
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen	×	×	×	×	×	×
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Hyperkalzämie	×	×	×	–	–	–
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Dyspnoe	×	✓	✓	–	–	–
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT: PT Aszites	–	–	–	×	×	×
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT: SOC Untersuchungen	–	–	–	×	×	×

×: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt nicht dargestellt, da in mindestens einem Arm < 10 Ereignisse aufgetreten sind

✓: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt dargestellt

–: In der Hauptanalyse keine Ereignisse, den Schwellenwert nicht erreicht oder keine signifikanten Effekte

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Bezeichnung (Preferred Term) nach MedDRA; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für schwerwiegende und schwere UE nach SOC und PT zeigten sich in der Hauptanalyse keine signifikanten Unterschiede

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-57 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-57: Ergebnis der Subgruppenanalysen (p-Werte aus Interaktionstests) je Endpunkt der Studie ClarIDHy

Endpunkt Studie	**Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium**	**Geschlecht**	**Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn**	**Lokalisation der Erkrankung**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geographische Region**	**Alter**
Gesamtüberleben							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.05.2020	p=0,7650	p=0,5784	p=0,9758	p=0,4344	**p=0,0315**	p=0,5940	p=0,2299
Datenschnitt vom 21.06.2021	p=0,7766	p=0,5569	p=0,9172	p=0,4262	p=0,0666	p=0,5152	p=0,2218
Subpopulation ECOG-PS=0							
Datenschnitt vom 31.05.2020	p=0,8488	p=0,8190	p=0,1392	p=0,6134	n.d.	p=0,3845	p=0,8748
Datenschnitt vom 21.06.2021	p=0,7783	p=0,9476	p=0,1130	p=0,5861	n.d.	p=0,3364	p=0,7755
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell)							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.05.2020	p=0,8318	p=0,4715	p=0,7888	p=0,4164	**p=0,0294**	p=0,3328	p=0,2195
Datenschnitt vom 21.06.2021	p=0,9979	p=0,4201	p=0,7597	p=0,4224	**p=0,0363**	p=0,4063	p=0,1665
Subpopulation ECOG-PS=0							
Datenschnitt vom 31.05.2020	p=0,9814	p=0,6960	p=0,4575	p=0,6733	n.d.	p=0,5678	p=0,8464
Datenschnitt vom 21.06.2021	p=0,7368	p=0,8816	p=0,3710	p=0,6225	n.d.	p=0,5019	p=0,8277
Progressionsfreies Überleben							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.01.2019	p=0,8418	p=0,3167	p=0,3659	p=0,2768	p=0,1513	p=0,8797	p=0,1619

Endpunkt Studie	**Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium**	**Geschlecht**	**Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn**	**Lokalisation der Erkrankung**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geographische Region**	**Alter**
Subpopulation ECOG-PS=0							
Datenschnitt vom 31.01.2019	p=0,5743	**p=0,0316**	p=0,9463	p=0,8845	n.d.	p=0,6231	p=0,2536
Unerwünschte Ereignisse (UE)							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.01.2019	p=0,2951	p=0,9711	p=0,9897	**p=0,0317**	p=0,1532	p=0,2650	p=0,5879
Datenschnitt vom 31.05.2020	p=0,4922	p=0,8831	p=0,9566	**p=0,0497**	p=0,3104	p=0,1861	p=0,4942
Datenschnitt vom 21.06.2021	p=0,4922	p=0,8831	p=0,9566	**p=0,0497**	p=0,3104	p=0,1861	p=0,4942
Subpopulation ECOG-PS=0							
Datenschnitt vom 31.01.2019	p=0,8206	p=0,8949	p=0,6026	**p=0,0045**	n.d.	p=0,3391	p=0,6915
Datenschnitt vom 31.05.2020	p=0,8264	p=0,9251	p=0,4916	**p=0,0181**	n.d.	p=0,1313	p=0,6000
Datenschnitt vom 21.06.2021	p=0,8264	p=0,9251	p=0,4916	**p=0,0181**	n.d.	p=0,1313	p=0,6000
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.01.2019	p=0,1992	p=0,6276	p=0,9632	p=0,6730	p=0,8011	p=0,7954	p=0,2393
Datenschnitt vom 31.05.2020	p=0,1375	p=0,4701	p=0,9575	p=0,4942	p=0,4778	p=0,5545	p=0,5122
Datenschnitt vom 21.06.2021	p=0,1421	p=0,4716	p=0,9533	p=0,4995	p=0,4896	p=0,5513	p=0,5667
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.01.2019	p=0,3353	p=0,7425	p=0,9837	p=0,3802	p=0,3230	p=0,4214	**p=0,0259**
Datenschnitt vom 31.05.2020	p=0,2873	p=0,8186	p=0,9833	p=0,3563	p=0,1472	p=0,3603	**p=0,0454**

Endpunkt Studie	**Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium**	**Geschlecht**	**Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn**	**Lokalisation der Erkrankung**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geographische Region**	**Alter**
Datenschnitt vom 21.06.2021	p=0,2873	p=0,8186	p=0,9833	p=0,3563	p=0,1472	p=0,3603	**p=0,0454**
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.01.2019	p=0,2951	p=0,9711	p=0,9897	**p=0,0317**	p=0,1532	p=0,2650	p=0,5879
Datenschnitt vom 31.05.2020	p=0,4922	p=0,8831	p=0,9566	**p=0,0497**	p=0,3104	p=0,1861	p=0,4942
Datenschnitt vom 21.06.2021	p=0,4922	p=0,8831	p=0,9566	**p=0,0497**	p=0,3104	p=0,1861	p=0,4942
Subpopulation ECOG-PS=0							
Datenschnitt vom 31.01.2019	p=0,8206	p=0,8949	p=0,6026	**p=0,0045**	n.d.	p=0,3391	p=0,6915
Datenschnitt vom 31.05.2020	p=0,8264	p=0,9251	p=0,4916	**p=0,0181**	n.d.	p=0,1313	p=0,6000
Datenschnitt vom 21.06.2021	p=0,8264	p=0,9251	p=0,4916	**p=0,0181**	n.d.	p=0,1313	p=0,6000
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.01.2019	p=0,1992	p=0,6276	p=0,9632	p=0,6730	p=0,8011	p=0,7954	p=0,2393
Datenschnitt vom 31.05.2020	p=0,1375	p=0,4701	p=0,9575	p=0,4942	p=0,4778	p=0,5545	p=0,5122
Datenschnitt vom 21.06.2021	p=0,1421	p=0,4716	p=0,9533	p=0,4995	p=0,4896	p=0,5513	p=0,5667
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.01.2019	p=0,3353	p=0,7425	p=0,9837	p=0,3802	p=0,3230	p=0,4214	**p=0,0259**
Datenschnitt vom 31.05.2020	p=0,2873	p=0,8186	p=0,9833	p=0,3563	p=0,1472	p=0,3603	**p=0,0454**
Datenschnitt vom 21.06.2021	p=0,2873	p=0,8186	p=0,9833	p=0,3563	p=0,1472	p=0,3603	**p=0,0454**

Endpunkt Studie	**Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium**	**Geschlecht**	**Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn**	**Lokalisation der Erkrankung**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geographische Region**	**Alter**
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe							
Gesamtpopulation							
Datenschnitt vom 31.05.2020	p=0,0727	p=0,8445	p=0,9997	p=0,9999	p=0,2041	p=0,2512	p=0,0551
Datenschnitt vom 21.06.2021	p=0,0727	p=0,8445	p=0,9997	p=0,9999	p=0,2041	p=0,2512	p=0,0551
Subgruppenkategorien: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium (1, ≥ 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, ≥ 1); Geographische Region (Nordamerika, Europa, Asien); Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.d.: Nicht durchgeführt PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term) nach MedDRA; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikanter Interaktion (Interaktions-p-Wert: < 0,05) und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Gesamtüberleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
Gesamtpopulation						
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
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
Gesamtpopulation						
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
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
Gesamtpopulation						
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

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 (Best Supportive Care); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time

Zum Datenschnitt vom 31.05.2020 ist in der Gesamtpopulation bei der Subgruppe ECOG-PS zu Studienbeginn das Risiko für Tod in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe für ECOG-PS=0 statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,25; 0,86], p-Wert: 0,0123), trotz fehlender RPFST-Adjustierung. Der Effekt für ECOG-PS ≥ 1 ist nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,11 [0,73; 1,69], p-Wert: 0,6157).

In der präspezifizierten Sensitivitätsanalyse ist in der Gesamtpopulation das Risiko für Tod (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe für ECOG-PS=0 konsistent zu Gesamtanalyse statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,11; 0,47], p-Wert: < 0,0001). Der Effekt für ECOG-PS ≥ 1 ist gleichgerichtet, jedoch statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,49; 1,12], p-Wert: 0,1511).

Auch zum Datenschnitt vom 21.06.2021 ist in der Gesamtpopulation das Risiko für Tod (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe für ECOG-PS=0 konsistent zu Gesamtanalyse statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,14; 0,53], p-Wert: < 0,0001). Der Effekt für ECOG-PS ≥ 1 ist gleichgerichtet, jedoch statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,51; 1,17], p-Wert: 0,2233).

Die Kaplan-Meier-Kurven für die dargestellten Analysen der Subgruppenergebnisse (ECOG-PS) für das Gesamtüberleben sind in Abbildung 76 – Abbildung 81 dargestellt.

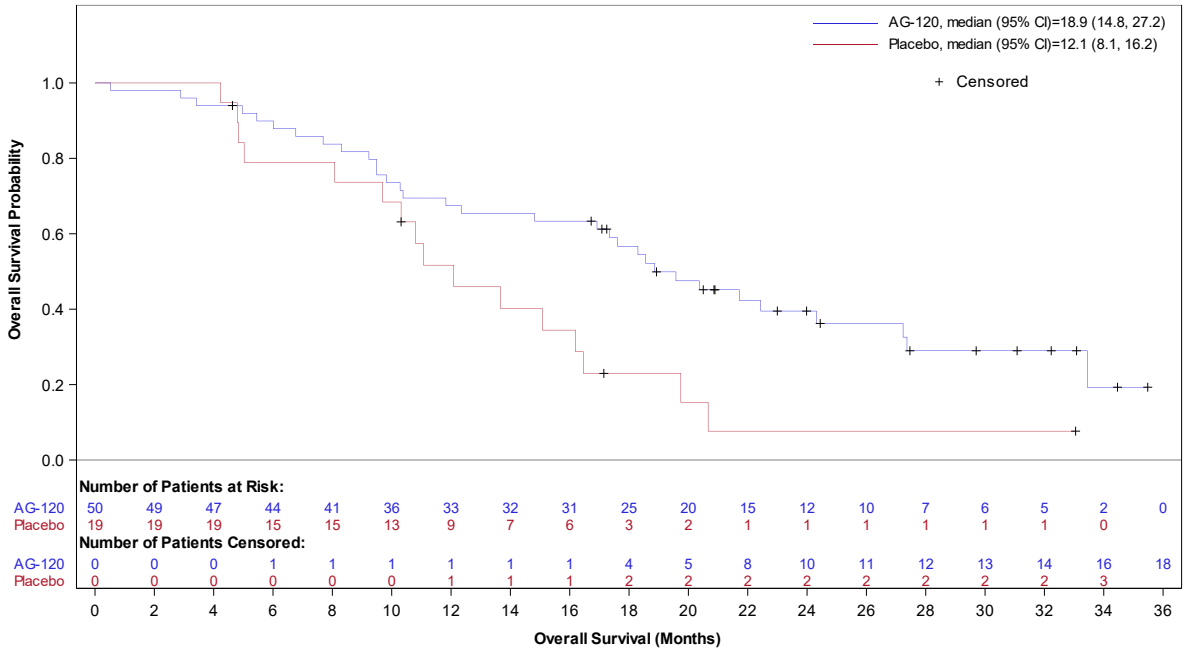

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

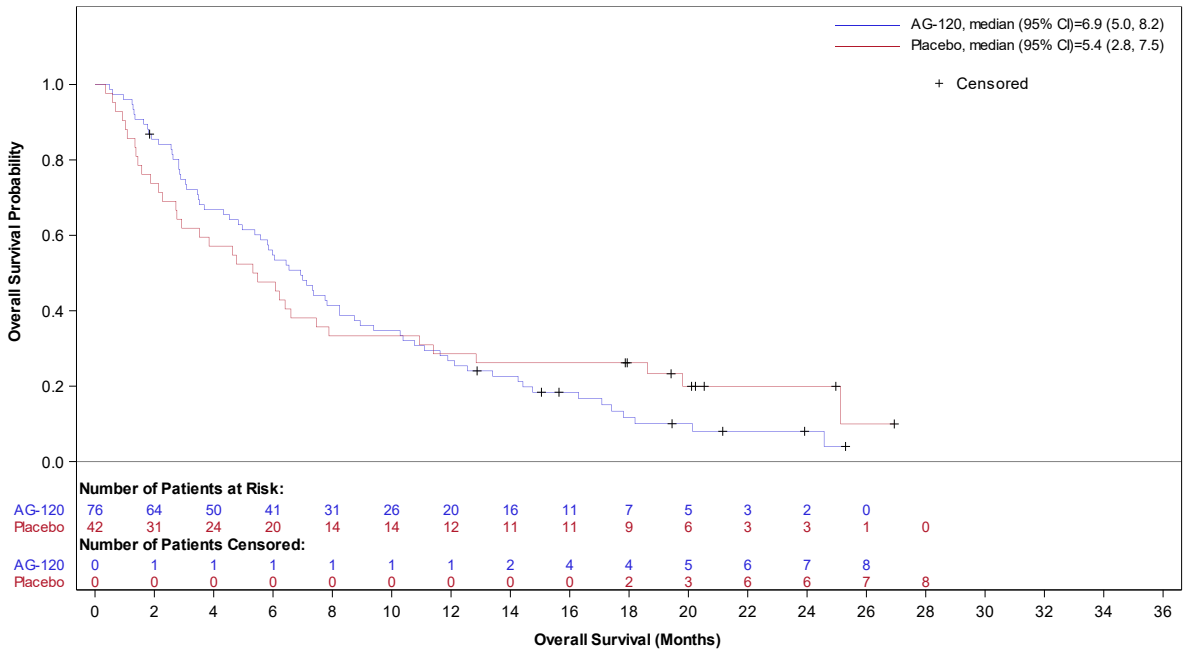

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 1) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

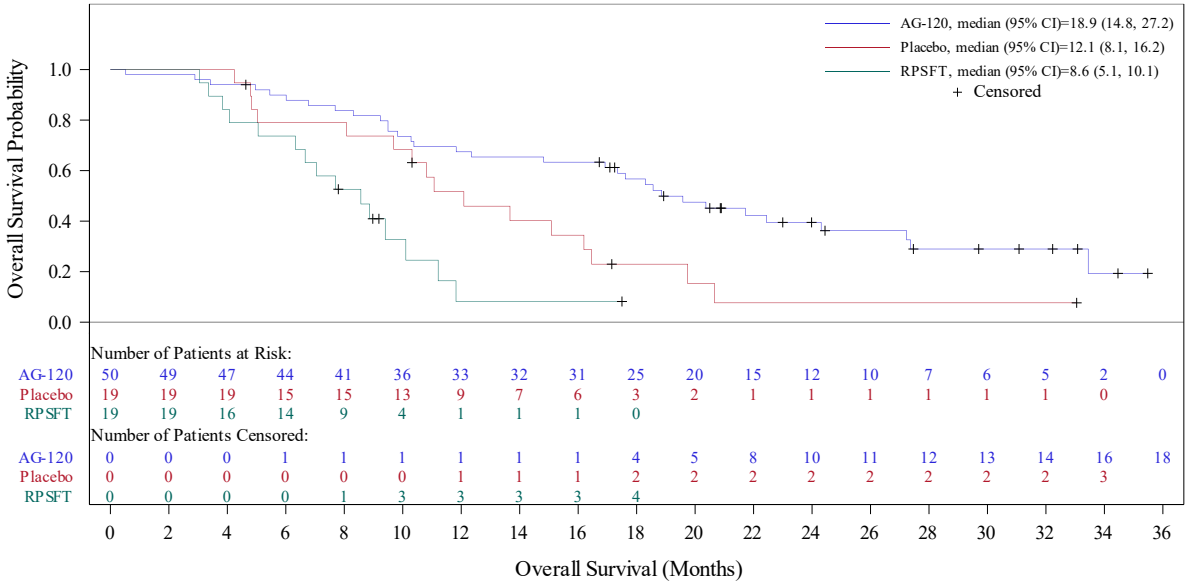

Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

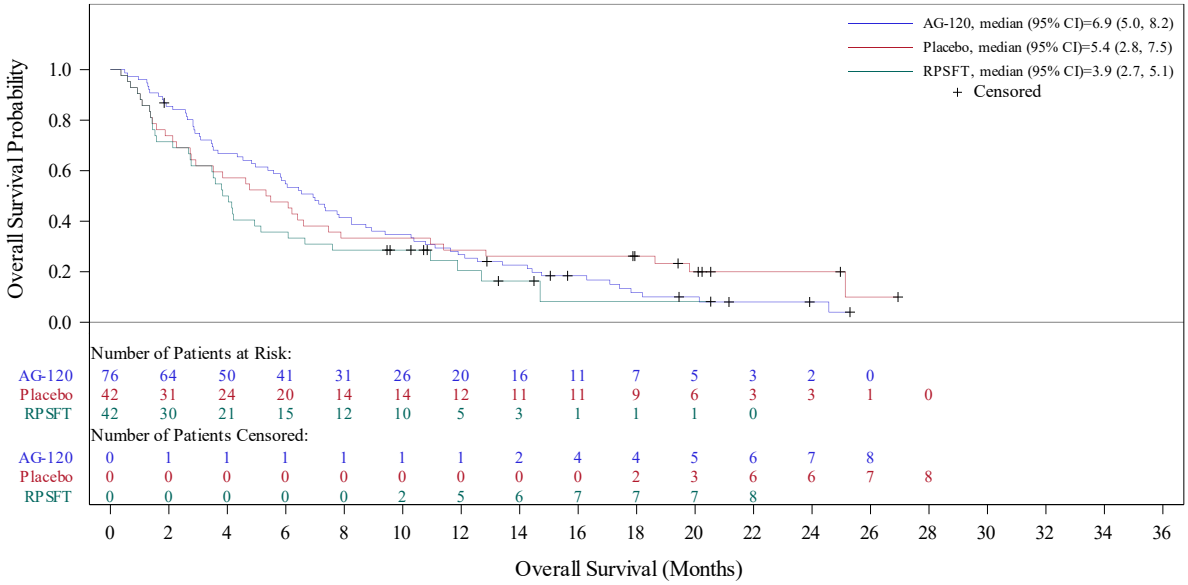

Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 1) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

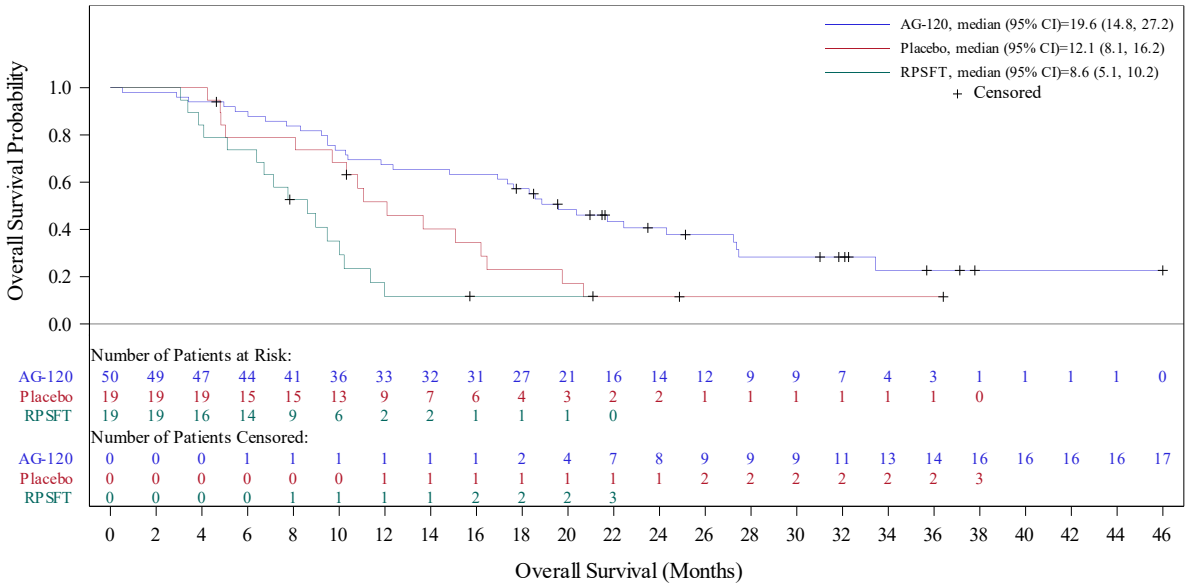

Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

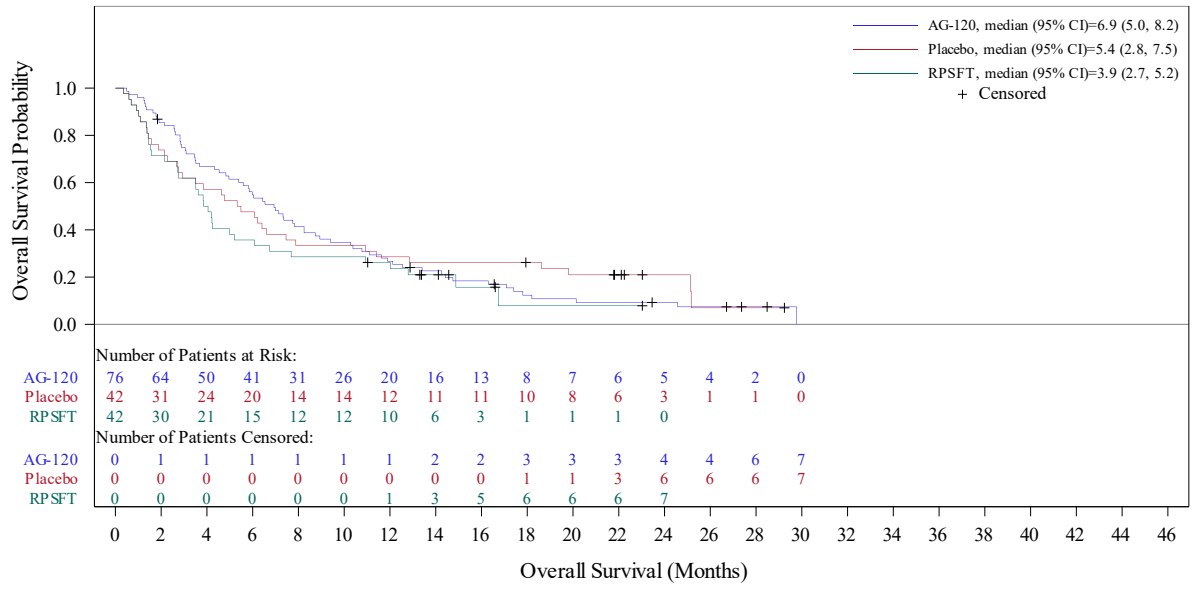

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 1) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]**
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Geschlecht						
Subpopulation ECOG-PS=0						
männlich	11/15 (73,3 %)	2,7 [1,3; 5,9]	6/8 (75,0 %)	1,6 [1,4; NE]	0,59 [0,20; 1,72]	0,3166
weiblich	16/34 (47,1 %)	8,4 [2,7; NE]	8/11 (72,7 %)	1,4 [1,2; 1,6]	**0,16 [0,06; 0,43]**	**<0,0001**

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 (Best Supportive Care); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar

Zum Datenschnitt vom 31.01.2019 ist in der Subpopulation ECOG-PS=0 das Risikos für einen Progress oder Tod in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe bei Frauen statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,06; 0,43], p-Wert: <0,0001). Der Effekt bei Männern ist nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,20; 1,72], p-Wert: 0,3166).

Die Kaplan-Meier-Kurven für die dargestellten Analysen der Subgruppenergebnisse (Geschlecht) für das Progressionsfreie Überleben sind in Abbildung 82 – Abbildung 83 dargestellt.

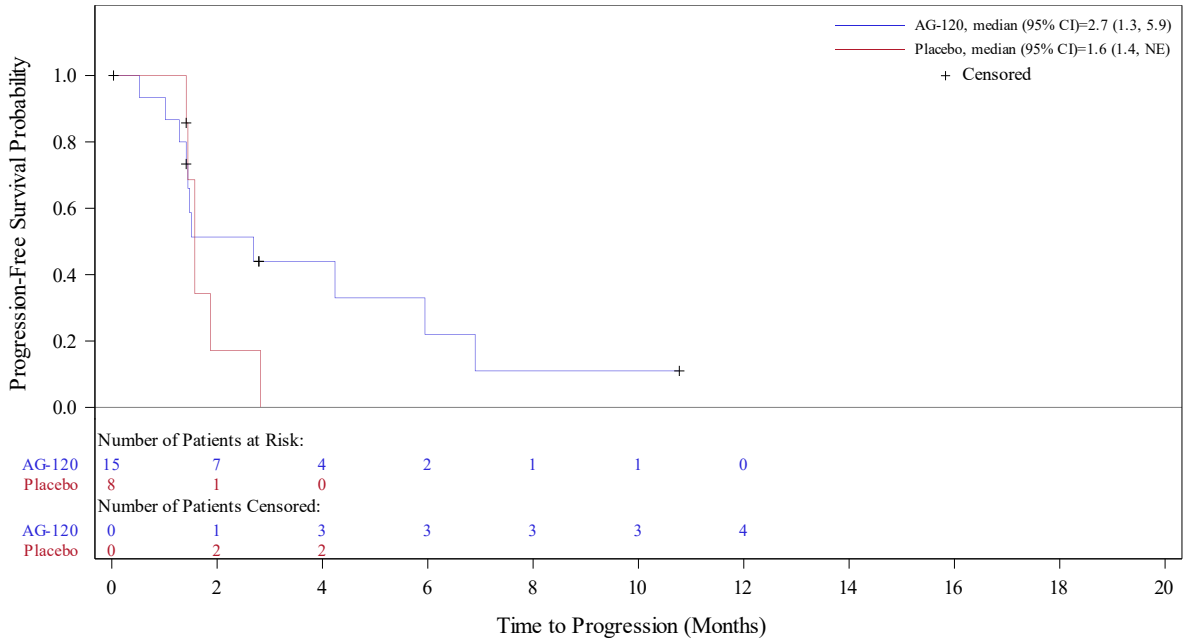

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben für die Subgruppe: Geschlecht (männlich) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

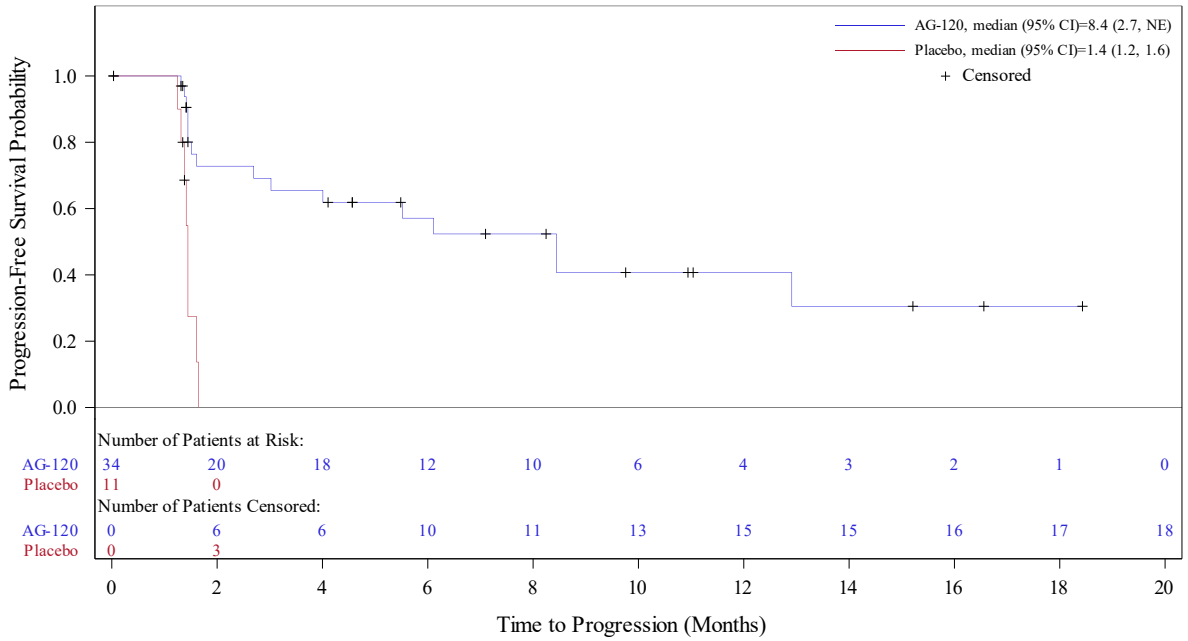

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für Progressionsfreies Überleben für die Subgruppe: Geschlecht (weiblich) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.2.3 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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]**
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Gesamtpopulation						
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
Subpopulation ECOG-PS=0						
Intrahepatisch	40/41 (97,6 %)	0,4 [0,1; 0,5]	16/17 (94,1 %)	0,5 [0,2; 1,0]	**2,26 [1,17; 4,36]**	**0,0066**

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]**
Extrahepatisch	4/4 (100 %)	0,9 [0,3; NE)	1/1 (100 %)	0,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	**0,0455**
Unbekannt	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,5; NE]	1/1 (100 %)	0,6 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen: Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Gesamtpopulation						
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
Subpopulation ECOG-PS=0						
Intrahepatisch	40/41 (97,6 %)	0,4 [0,1; 0,5]	16/17 (94,1 %)	0,5 [0,2; 1,0]	**2,26 [1,17; 4,36]**	**0,0066**
Extrahepatisch	4/4 (100 %)	0,9 [0,3; NE)	1/1 (100 %)	0,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	**0,0455**
Unbekannt	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,5; NE]	1/1 (100 %)	0,6 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Gesamtpopulation						
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
Subpopulation ECOG-PS=0						
Intrahepatisch	41/42 (97,6 %)	0,4 [0,1; 0,5]	16/17 (94,1 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,64 [0,91; 2,97]	0,0730
Extrahepatisch	4/4 (100 %)	0,9 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	**0,0455**
Unbekannt	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,5; NE]	1/1 (100 %)	0,6 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151

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]
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen: Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Gesamtpopulation						
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
Subpopulation ECOG-PS=0						
Intrahepatisch	40/41 (97,6 %)	0,4 [0,1; 0,5]	16/17 (94,1 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,64 [0,91; 2,97]	0,0730
Extrahepatisch	4/4 (100 %)	0,9 [0,3; NE)	1/1 (100 %)	0,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	**0,0455**
Unbekannt	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,5; NE]	1/1 (100 %)	0,6 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Gesamtpopulation						
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
Subpopulation ECOG-PS=0						
Intrahepatisch	41/42 (97,6 %)	0,4 [0,1; 0,5]	16/17 (94,1 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,64 [0,91; 2,97]	0,0730
Extrahepatisch	4/4 (100 %)	0,9 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	**0,0455**
Unbekannt	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,5; NE]	1/1 (100 %)	0,6 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen: Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Gesamtpopulation						
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**

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]
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
Subpopulation ECOG-PS=0						
Intrahepatisch	41/42 (97,6 %)	0,4 [0,1; 0,5]	16/17 (94,1 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,64 [0,91; 2,97]	0,0730
Extrahepatisch	4/4 (100 %)	0,9 [0,3; NE]	1/1 (100 %)	0,0 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	**0,0455**
Unbekannt	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,5; NE]	1/1 (100 %)	0,6 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151

a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden 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 (Best Supportive Care); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse sind in der Gesamtpopulation und in der Subpopulation ECOG-PS=0 zu allen Datenschnitten und über alle Kategorien hinweg bei fast allen Pateinten aufgetreten. Aufgrund der geringen Gruppengröße der Kategorien extrahepatisch und unbekannt bei der Subgruppe Lokalisation der Erkrankung werden die Ergebnisse dieser Gruppen als nicht interpretierbar betrachtet. Die Ergebnisse der Kategorie intrahepatisch sind für alle Datenschnitte gleichgerichtet zur Gesamtanalyse und überwiegend statistisch nicht signifikant. Die Auswertungen für UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigen jeweils die gleichen Ergebnisse für die drei Datenschnitte wie die Analysen mit Erfassung von Progressionsereignissen.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die dargestellten Analysen der Subgruppenergebnisse (Lokalisation der Erkrankung) für unerwünschte Ereignisse sind in Abbildung 84 – Abbildung 101 dargestellt.

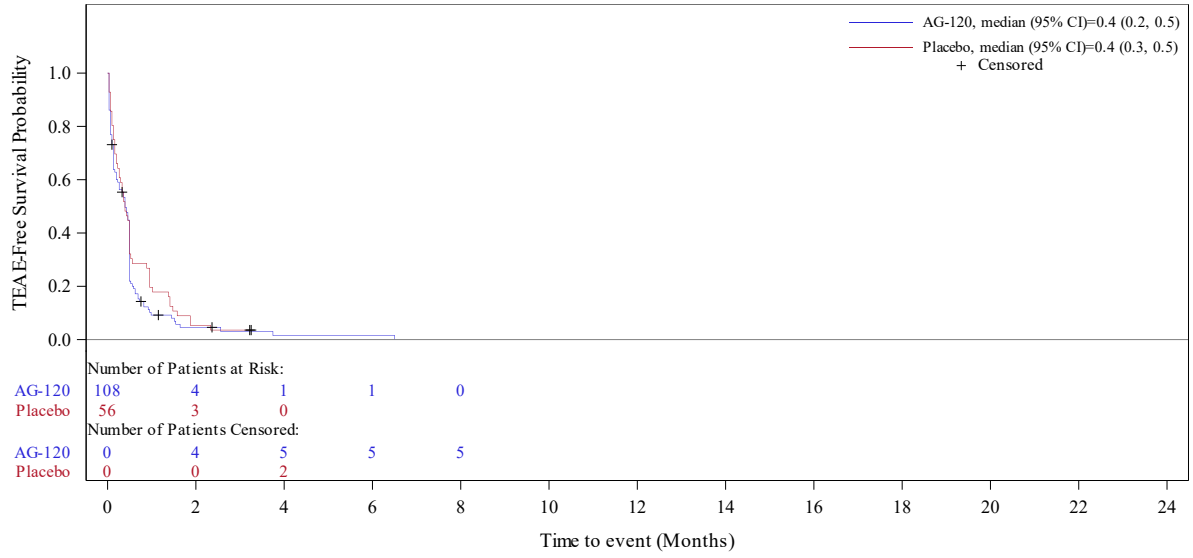

Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

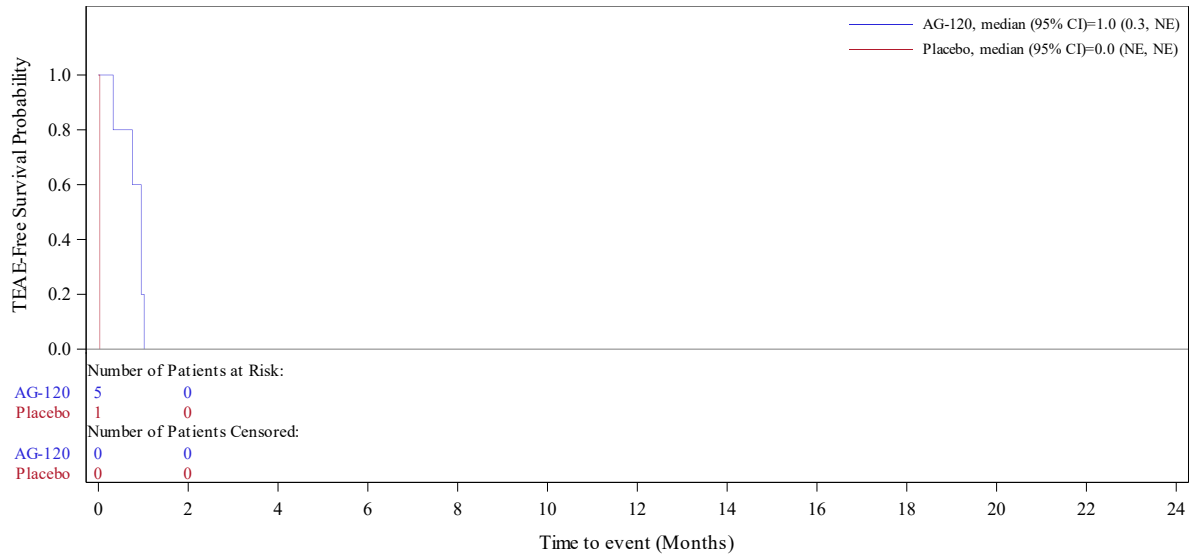

Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

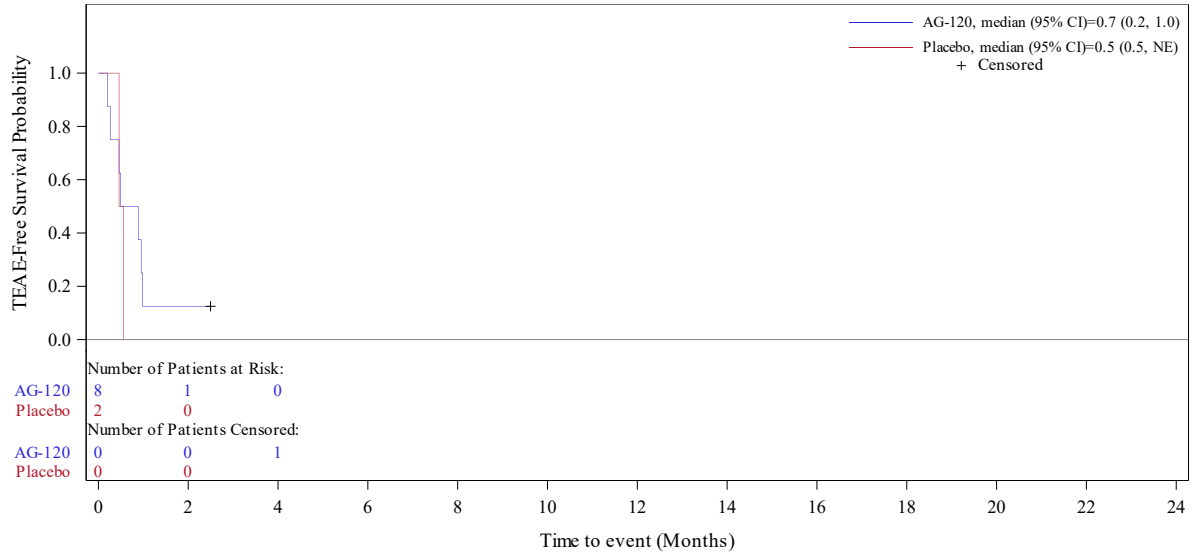

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

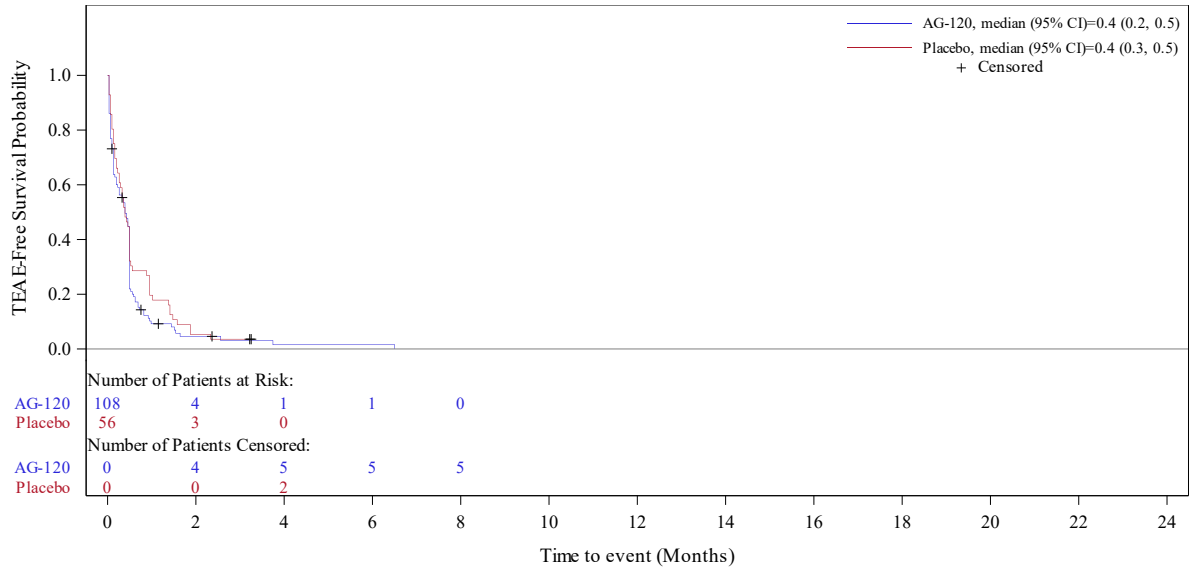

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

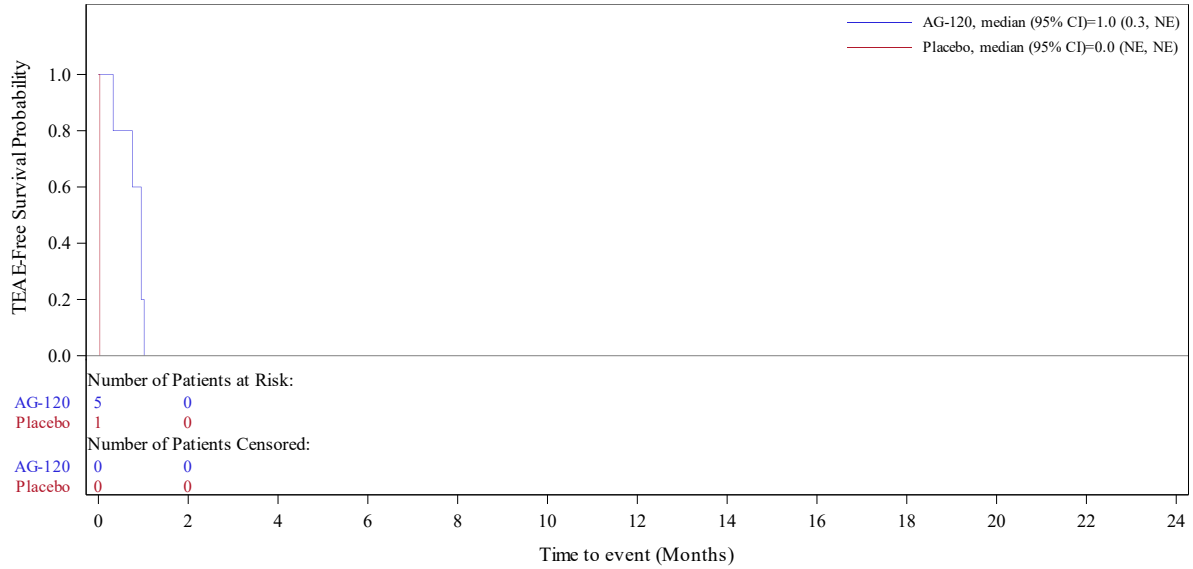

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

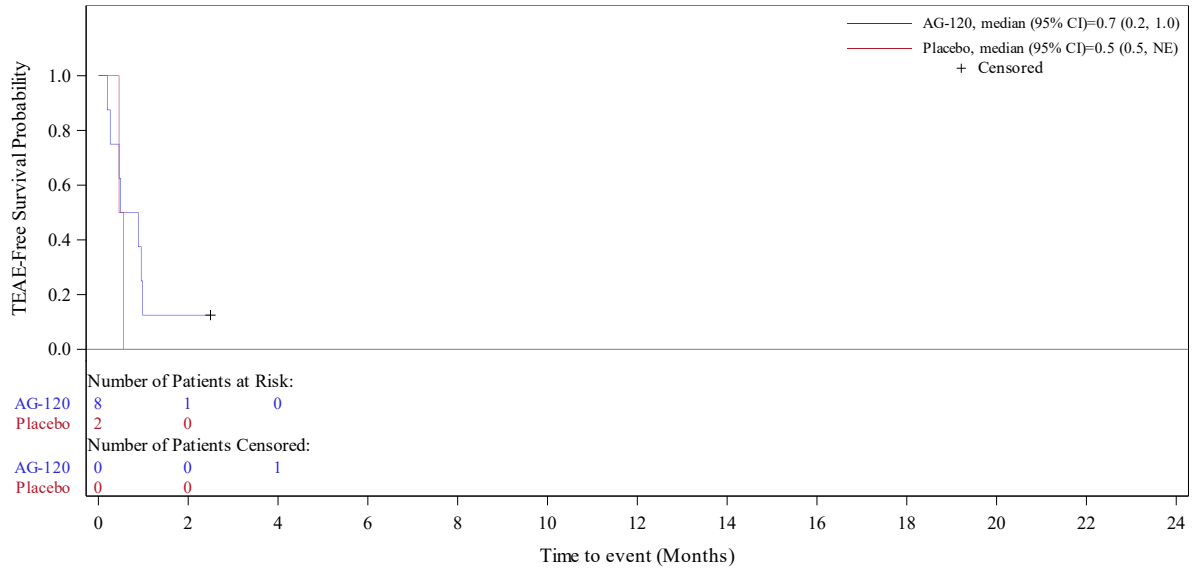

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

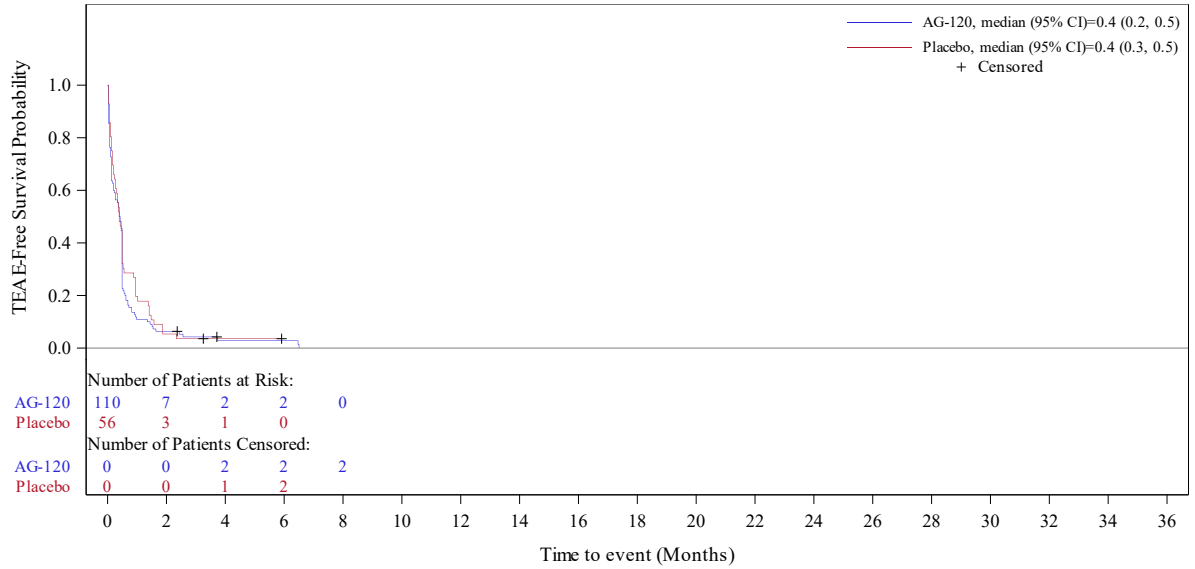

Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

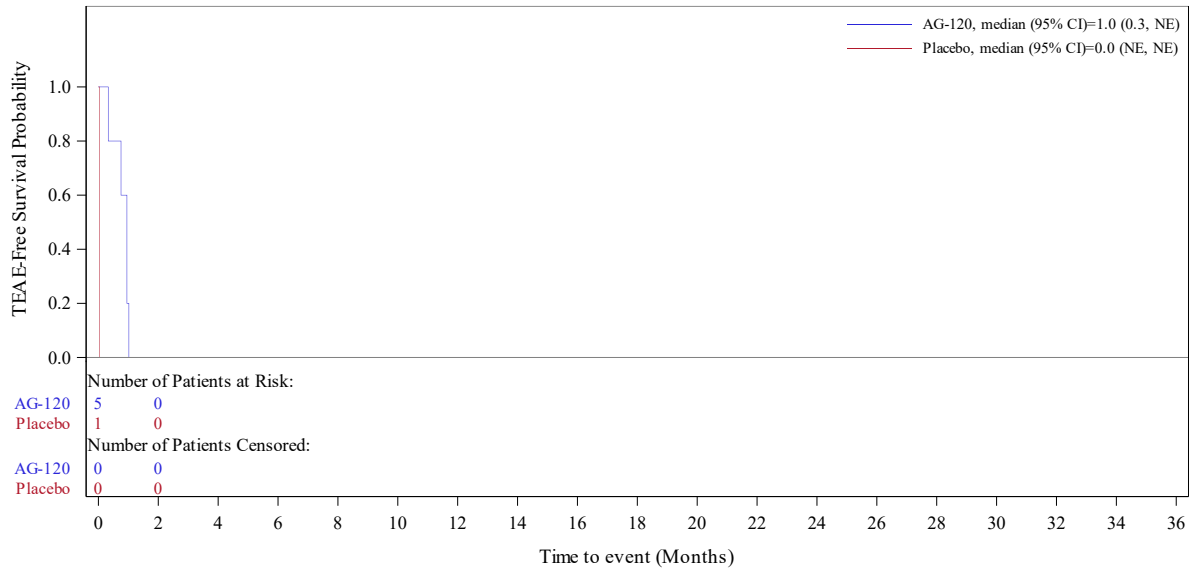

Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

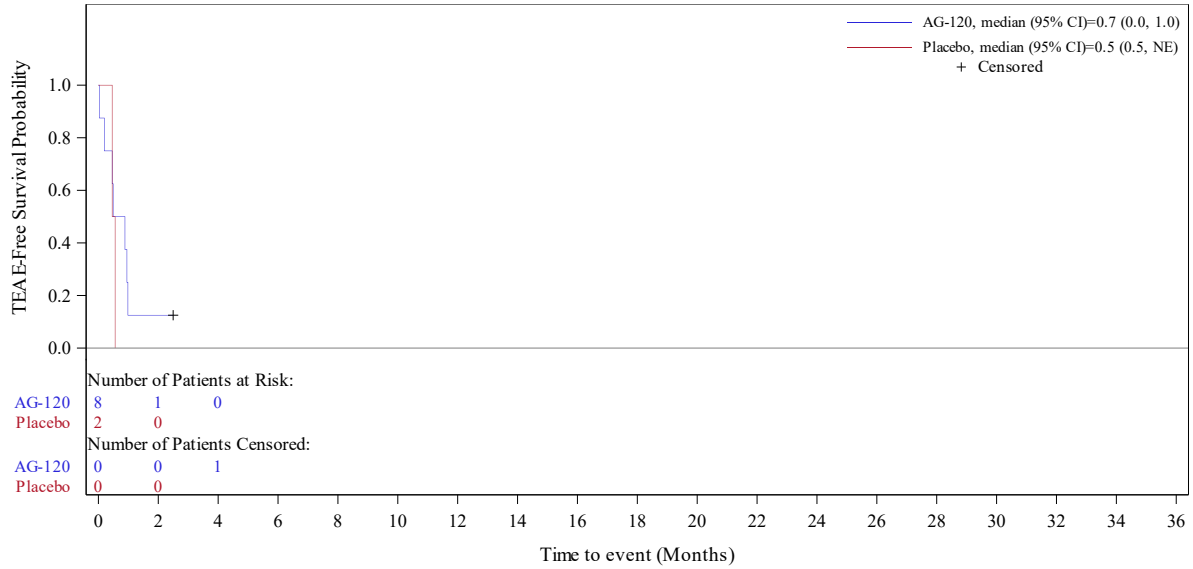

Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

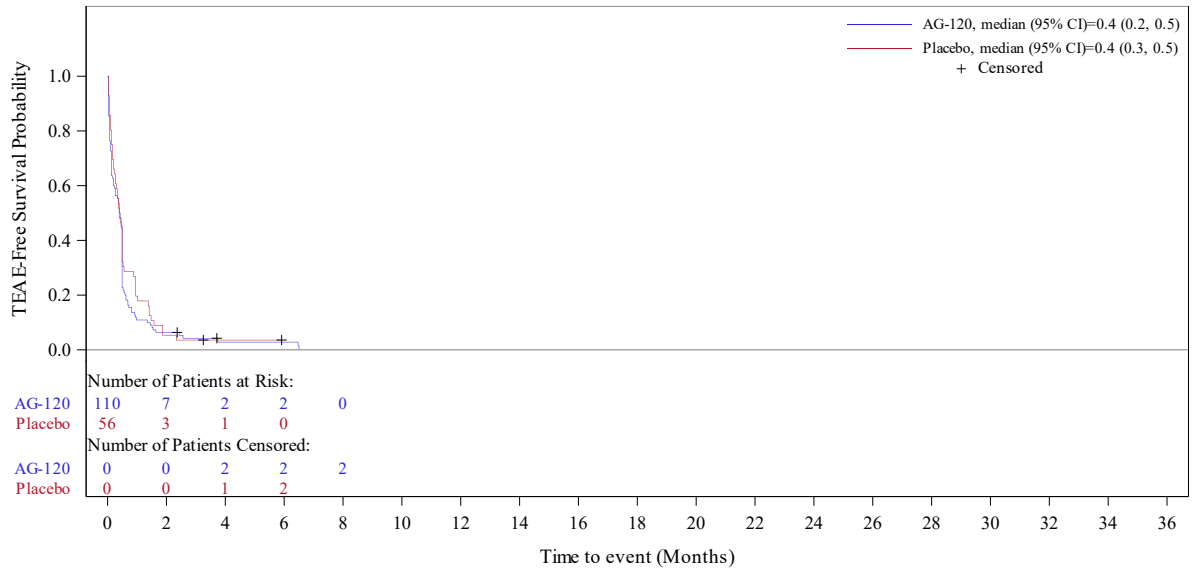

Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

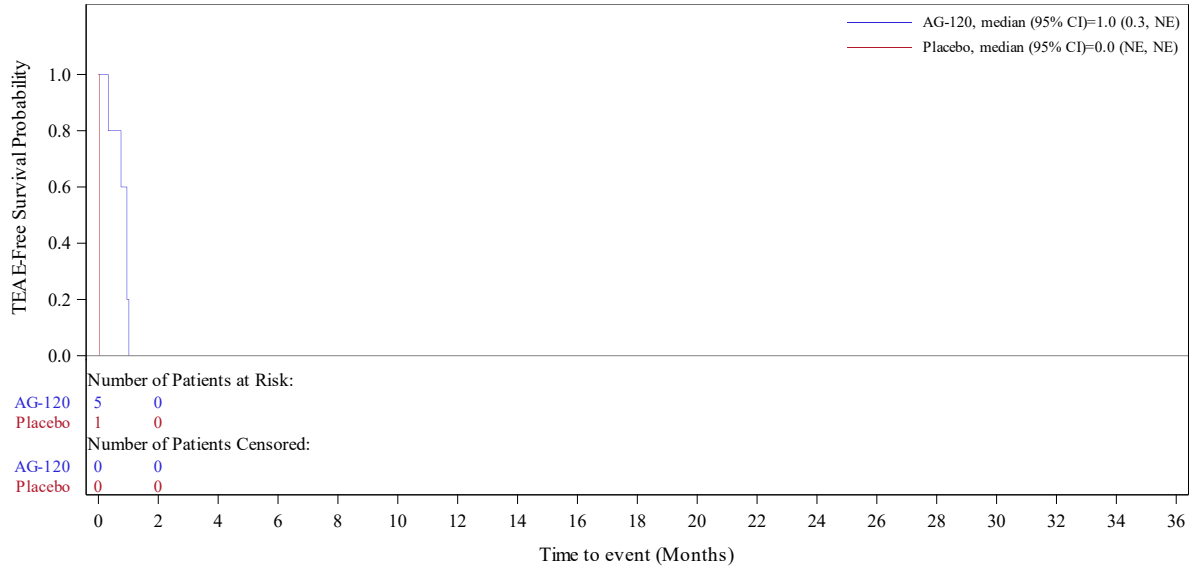

Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

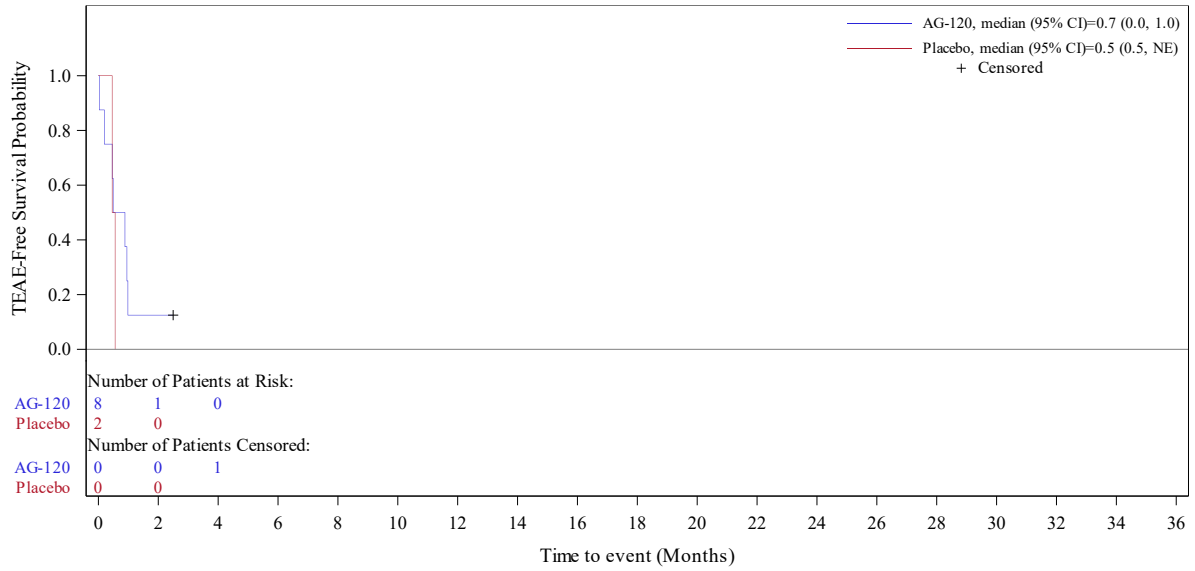

Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

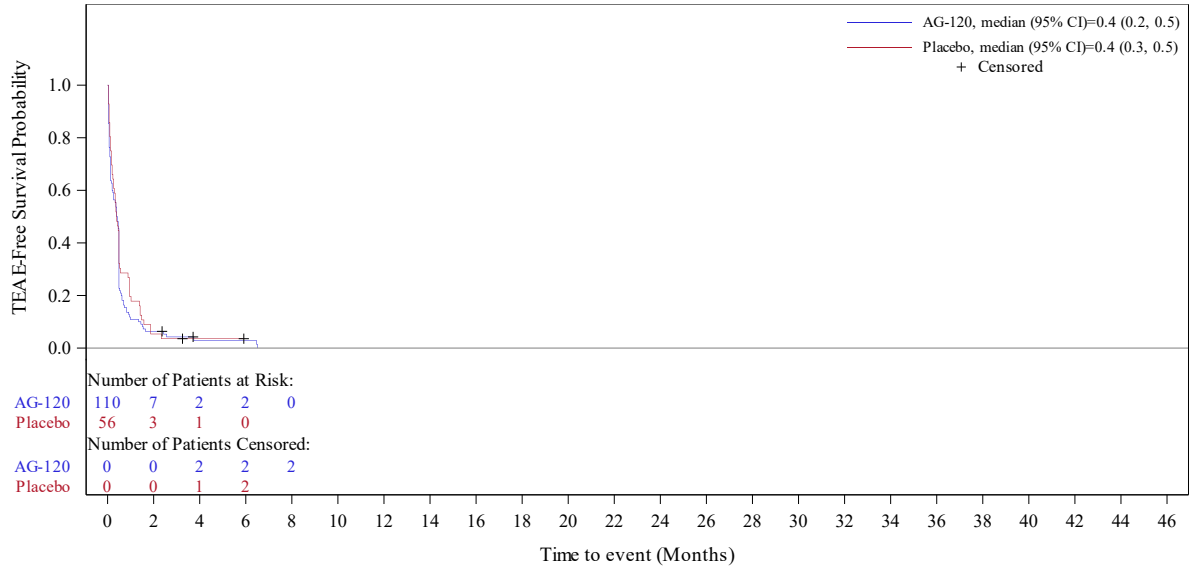

Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

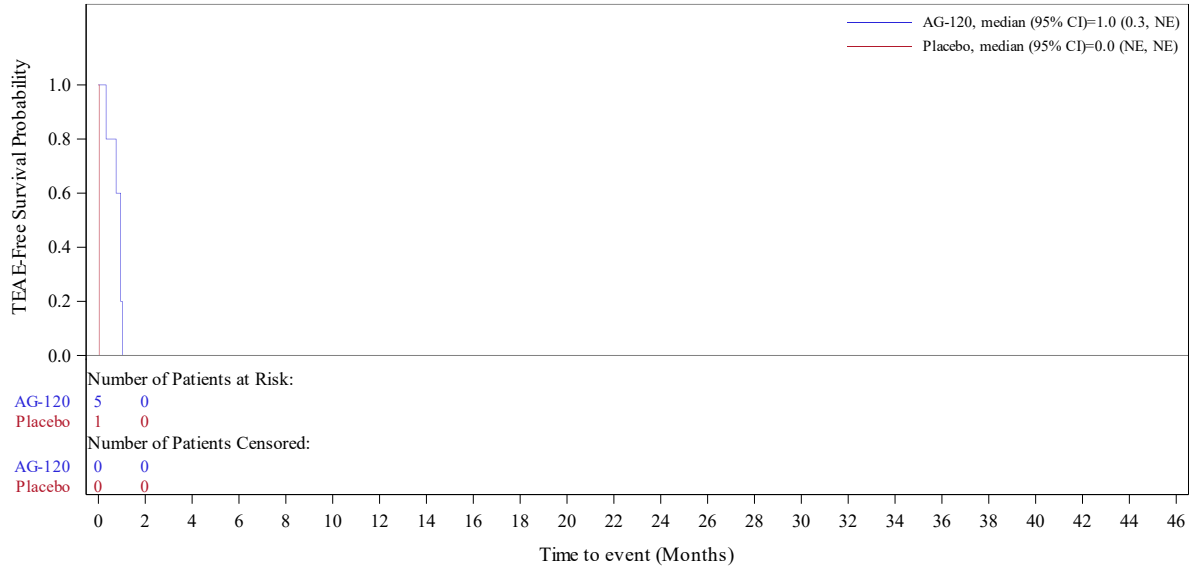

Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

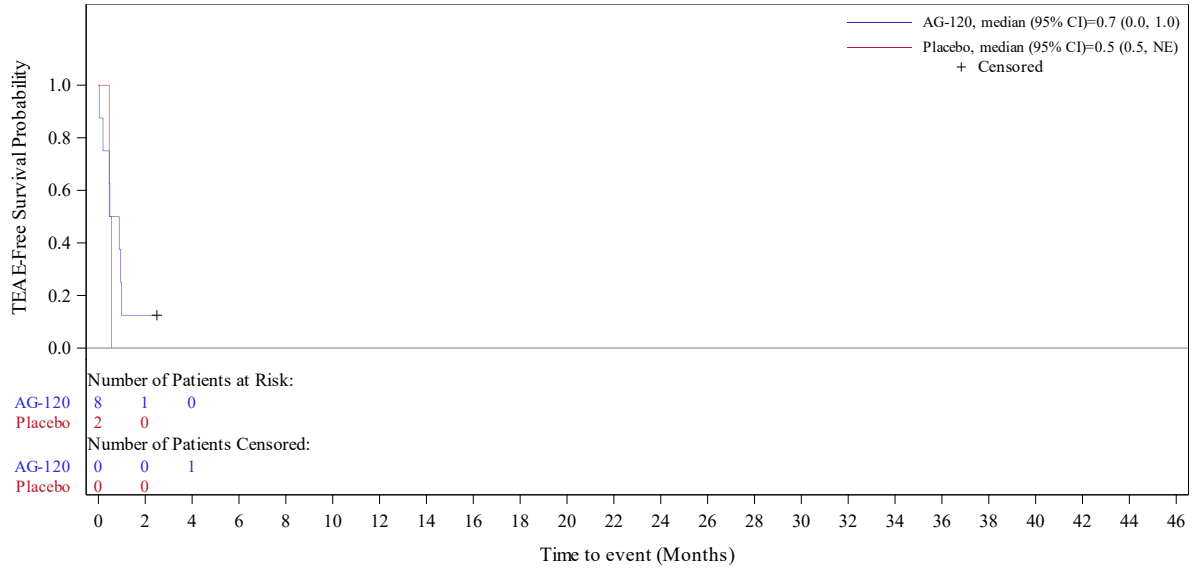

Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

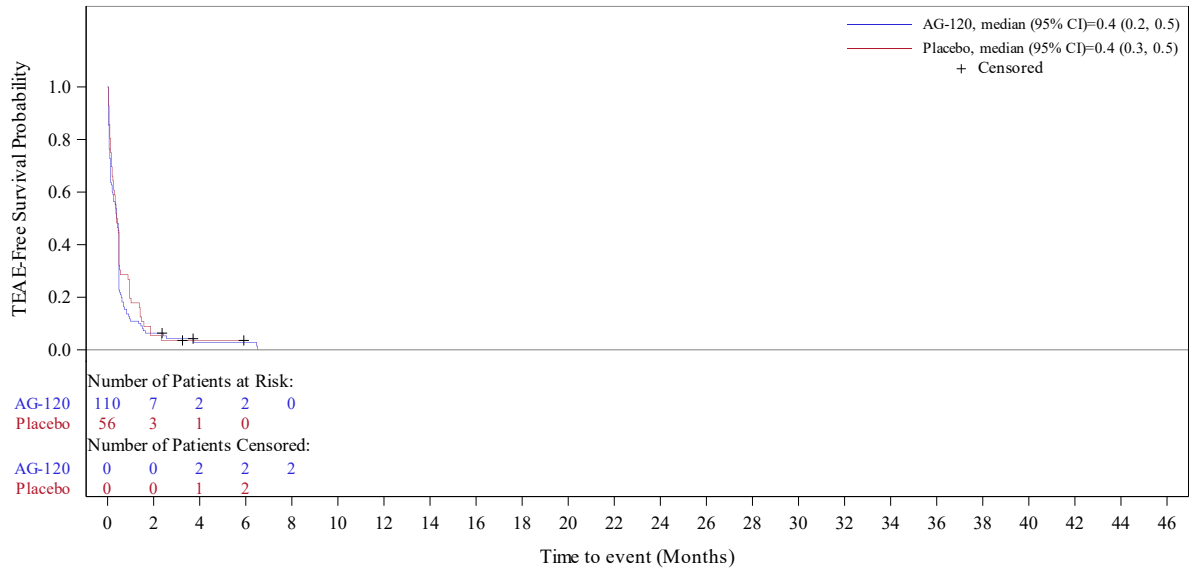

Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

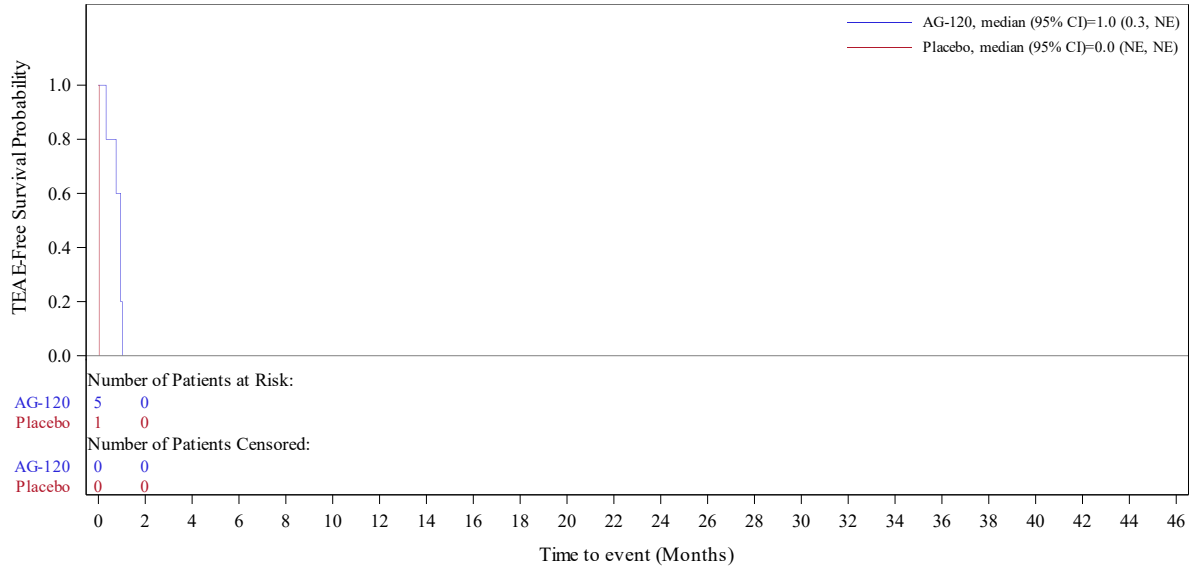

Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

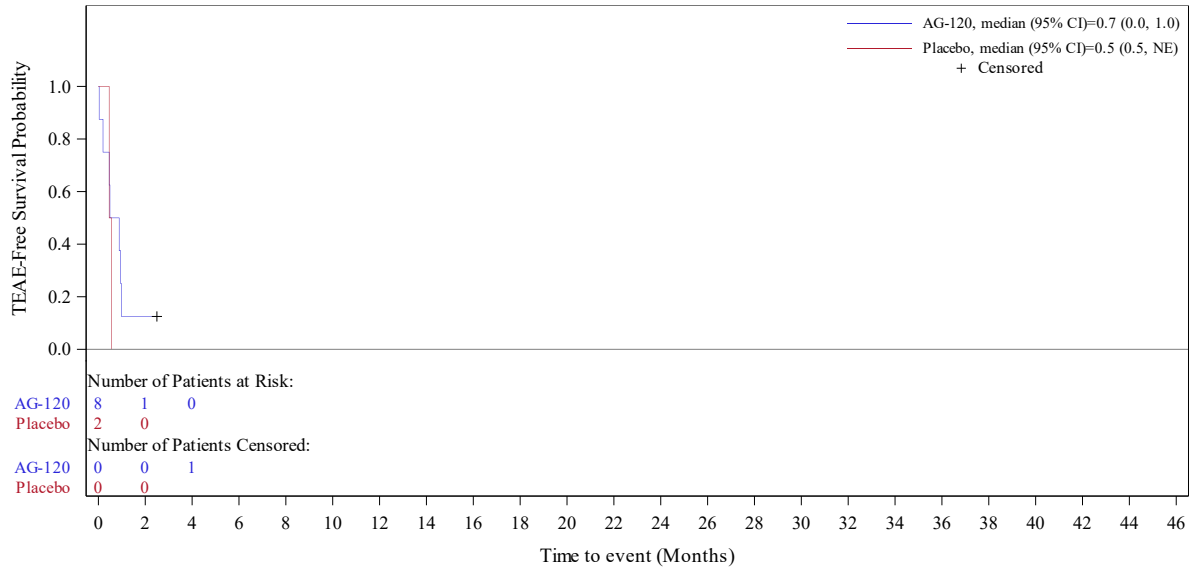

Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

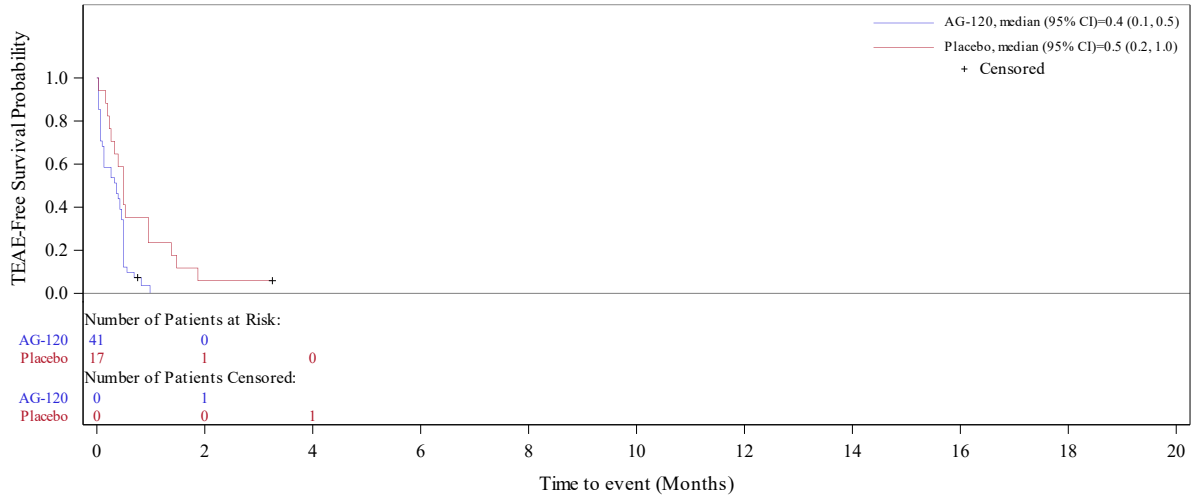

Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

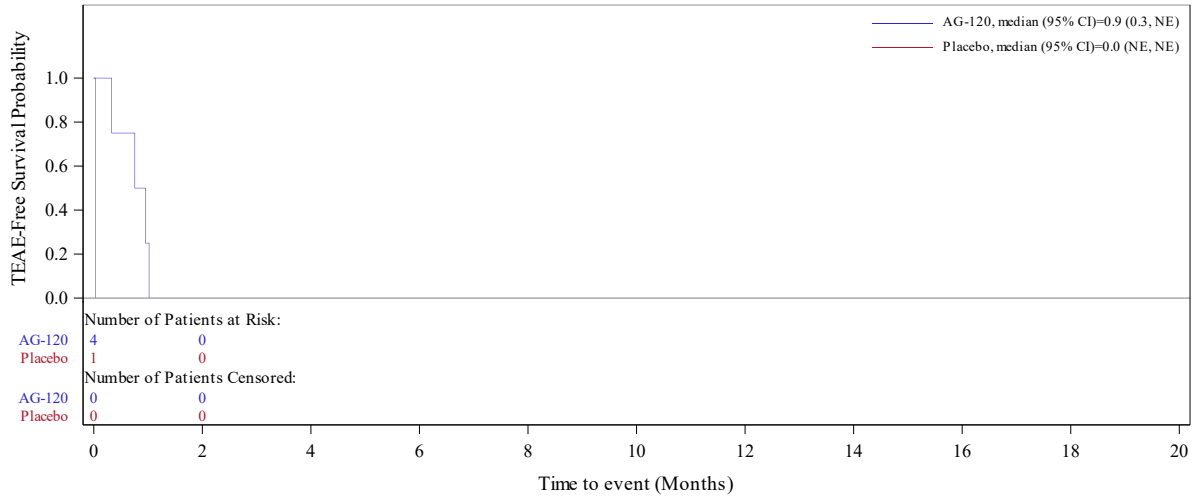

Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

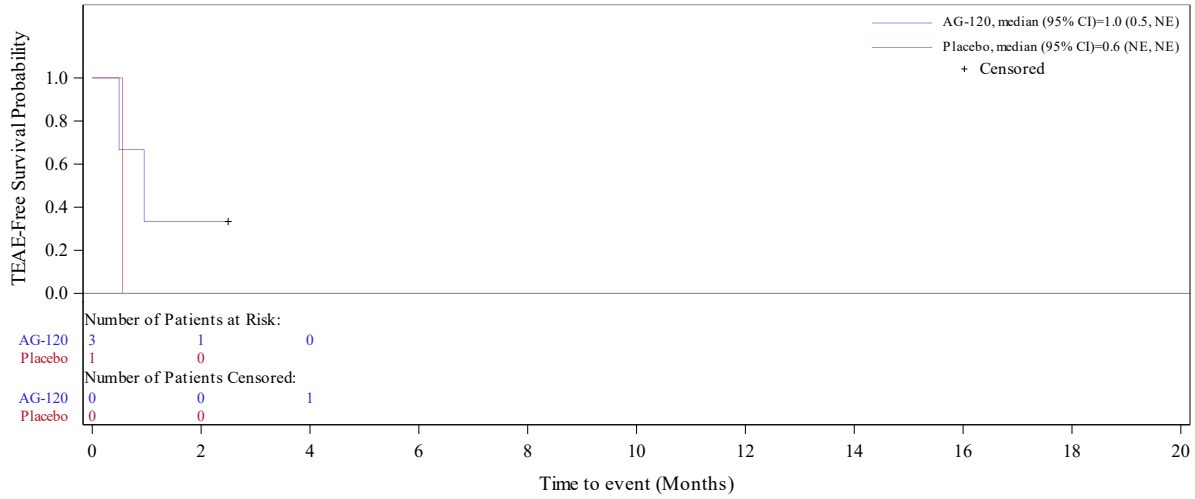

Abbildung 104: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

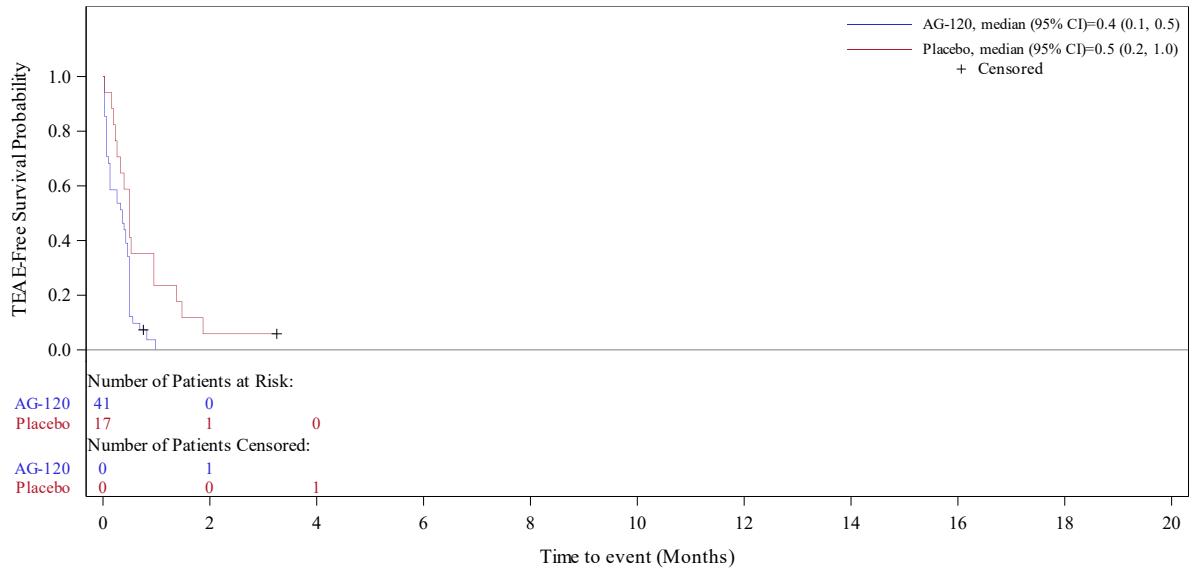

Abbildung 105: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

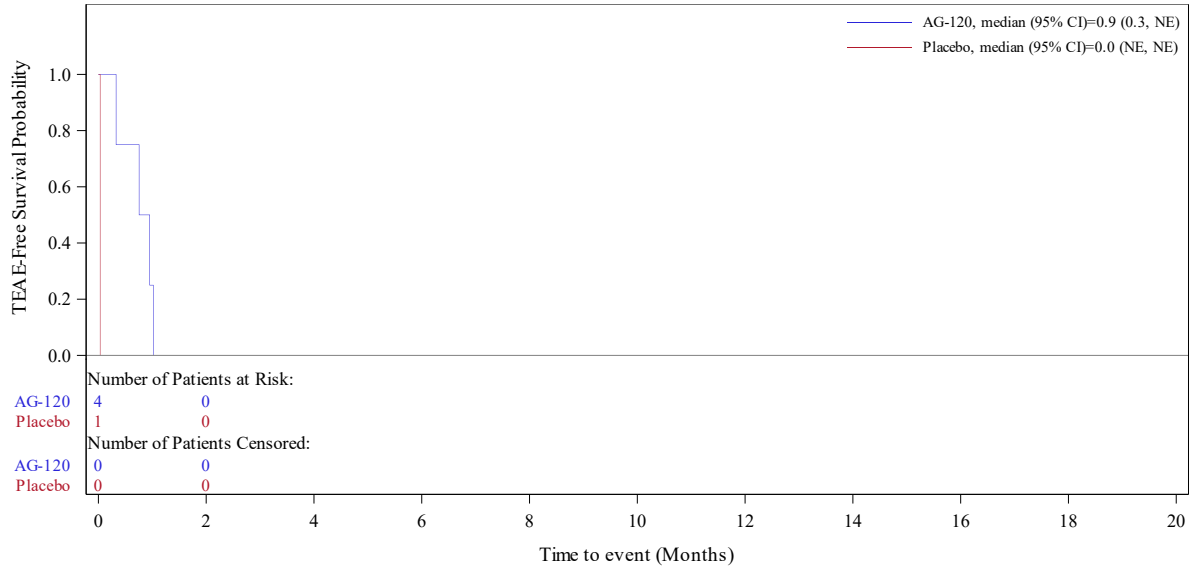

Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

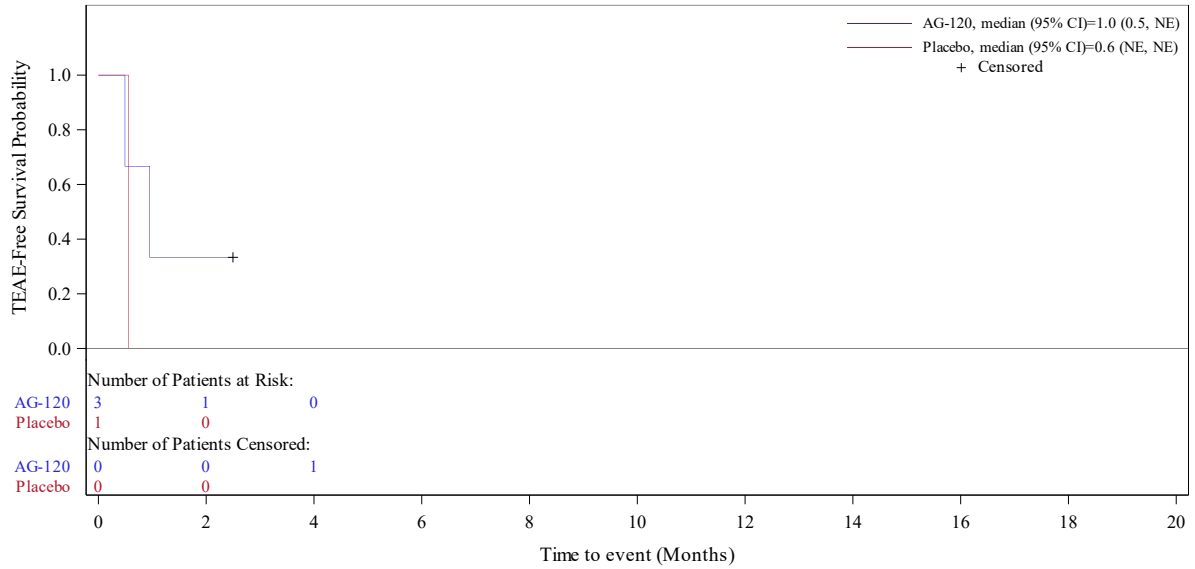

Abbildung 107: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

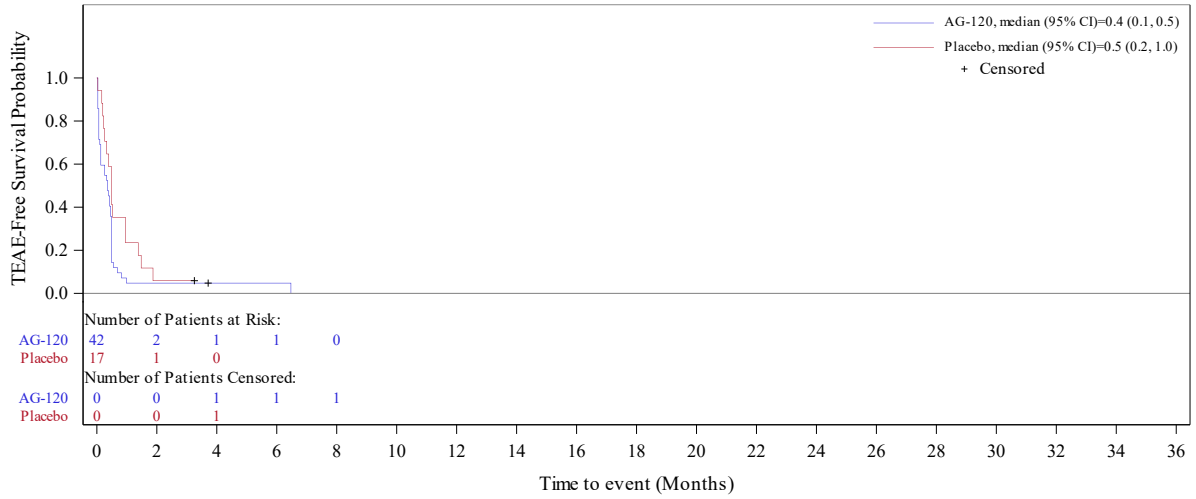

Abbildung 108: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

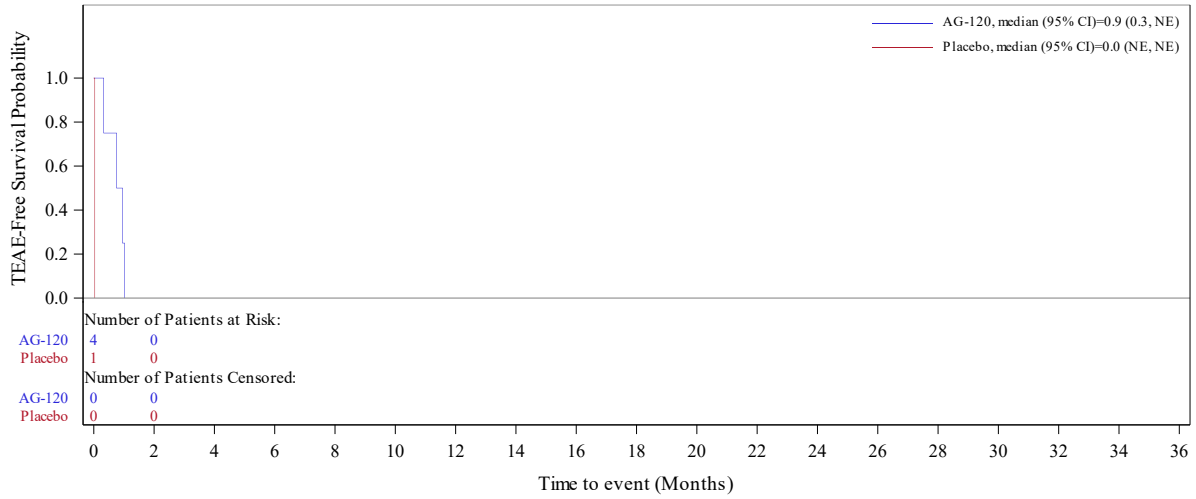

Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

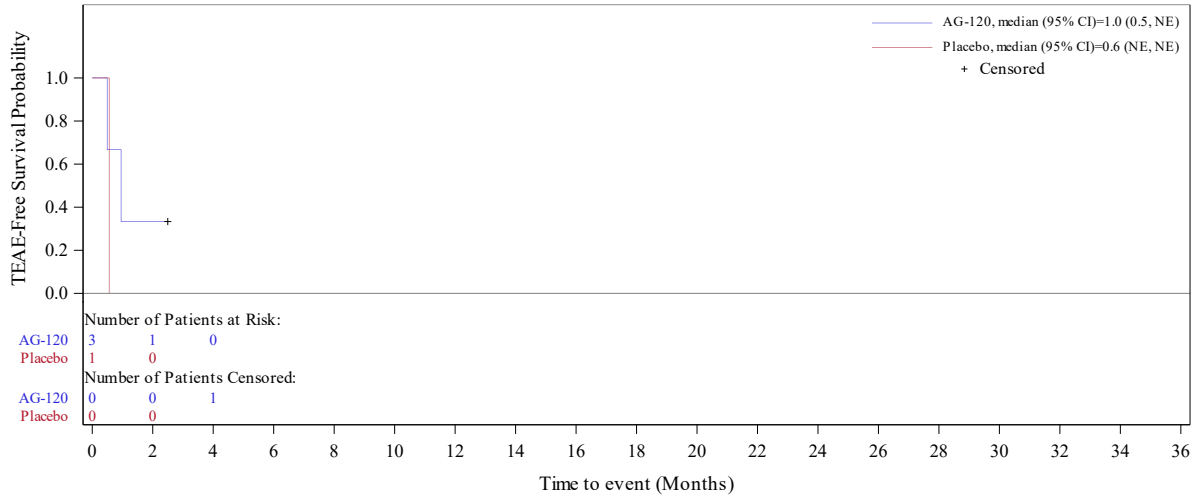

Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

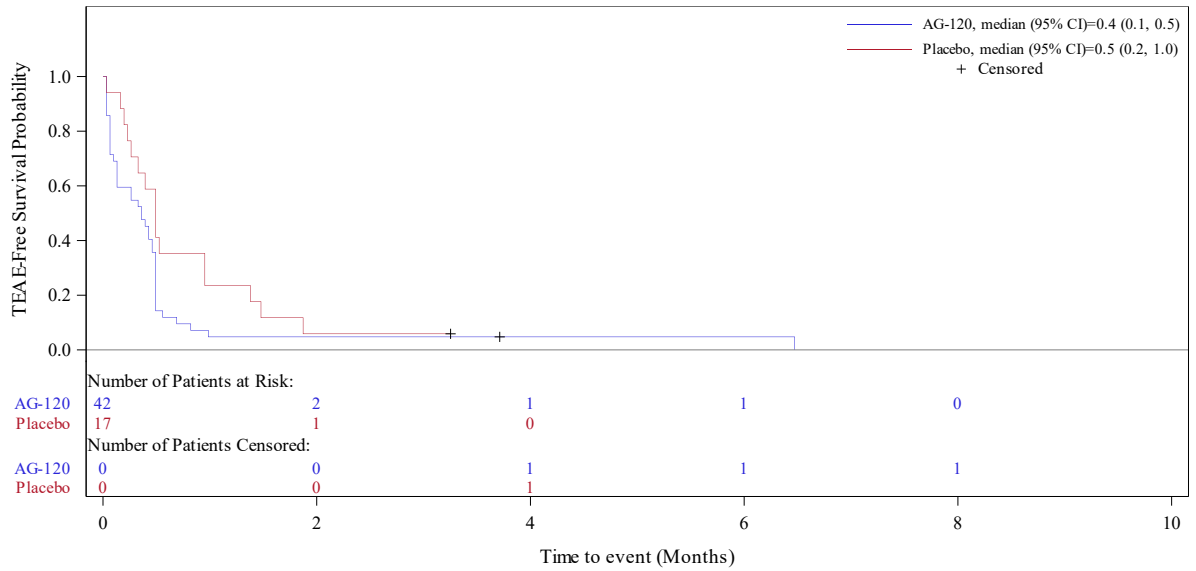

Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

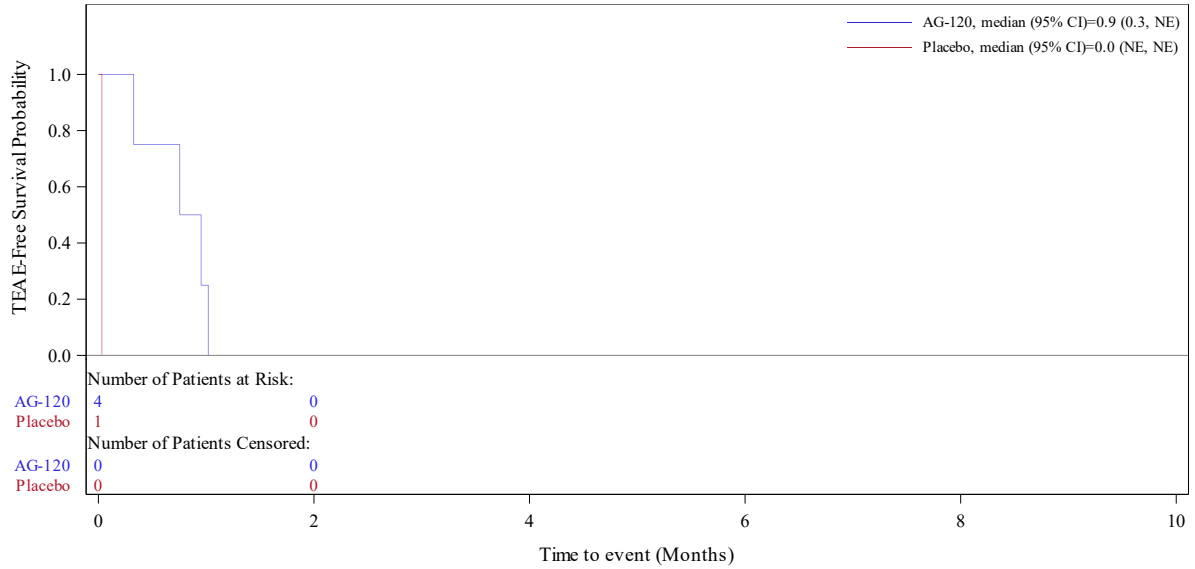

Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

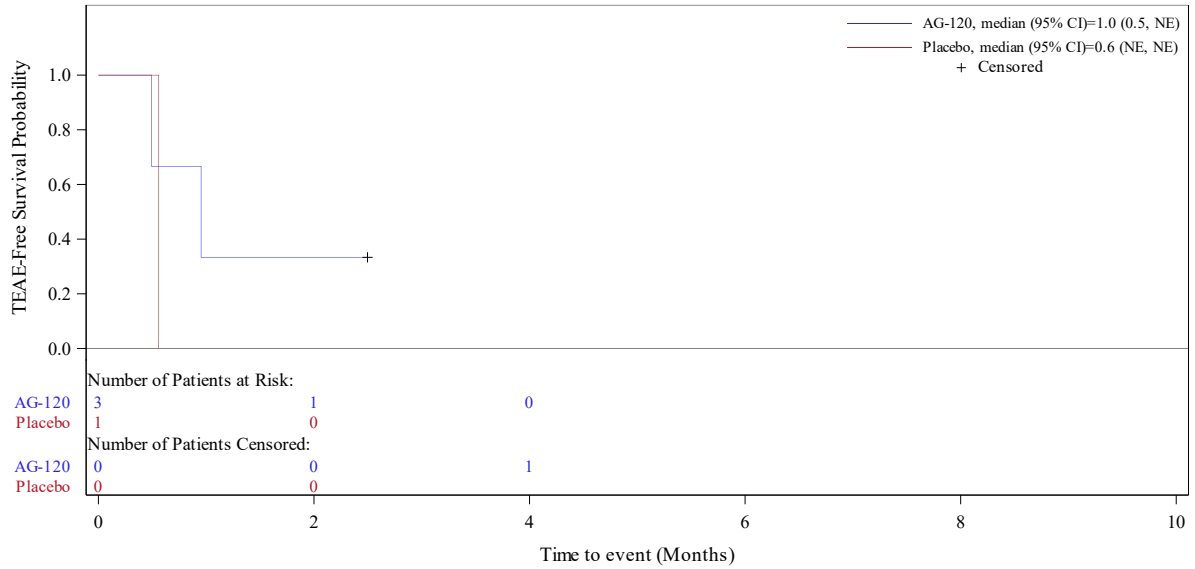

Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

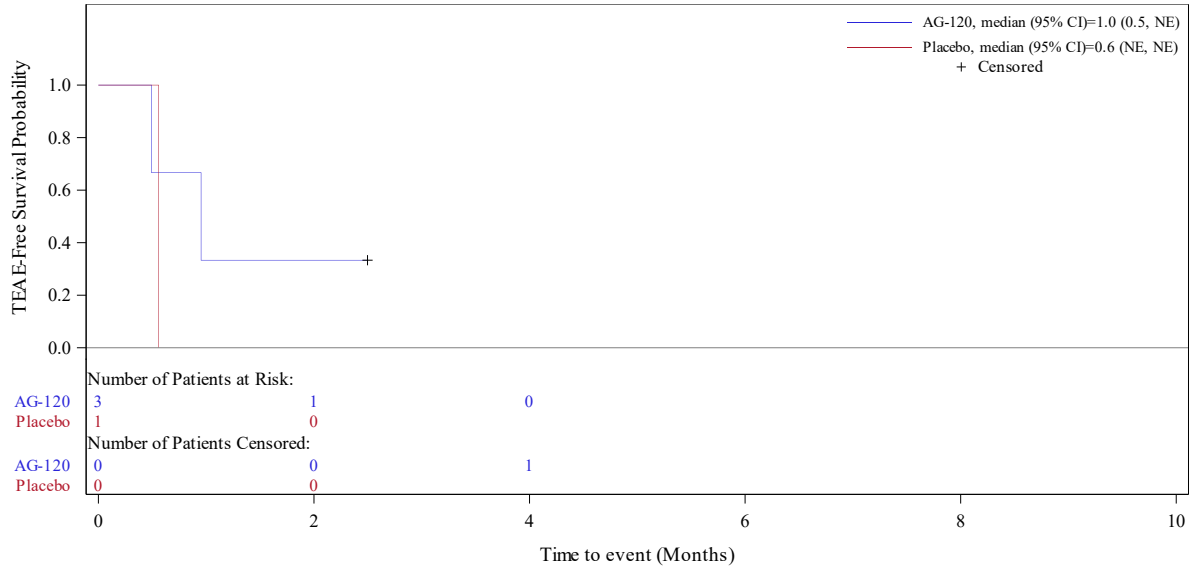

Abbildung 114: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

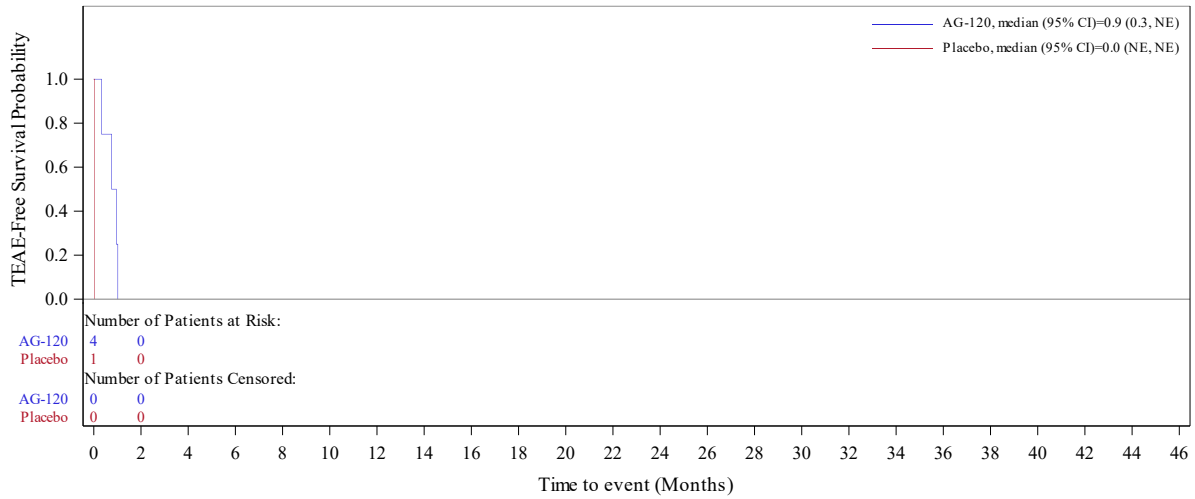

Abbildung 115: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

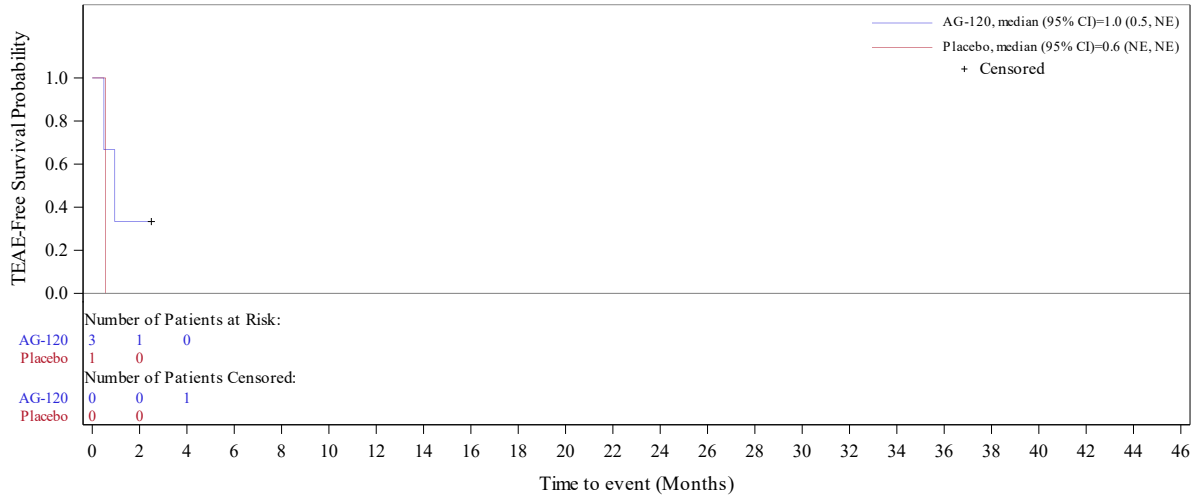

Abbildung 116: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

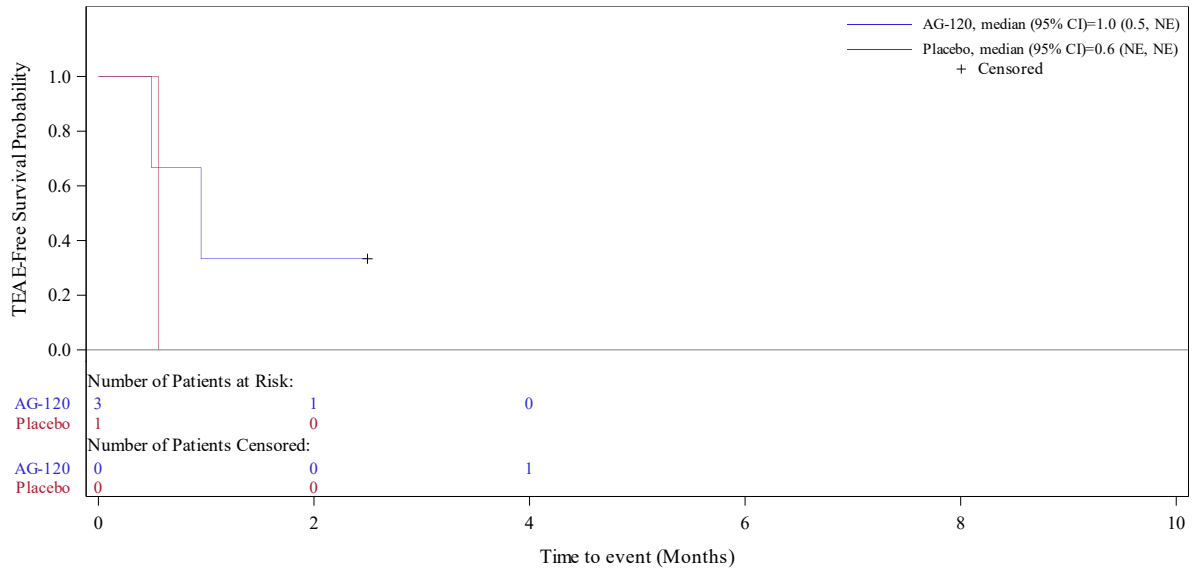

Abbildung 117: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (intrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

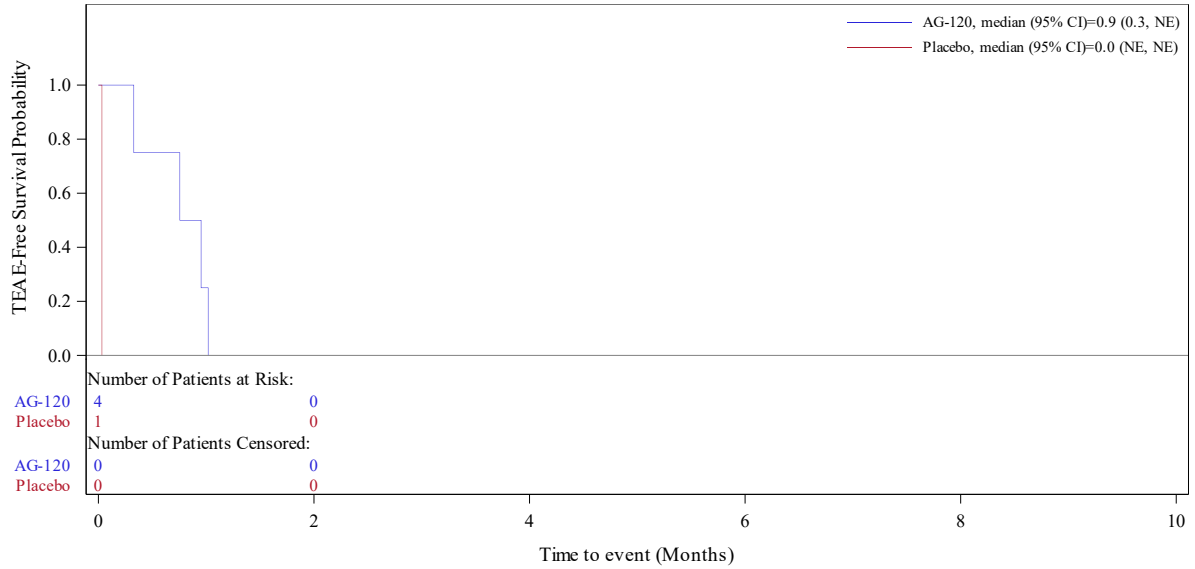

Abbildung 118: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (extrahepatisch) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

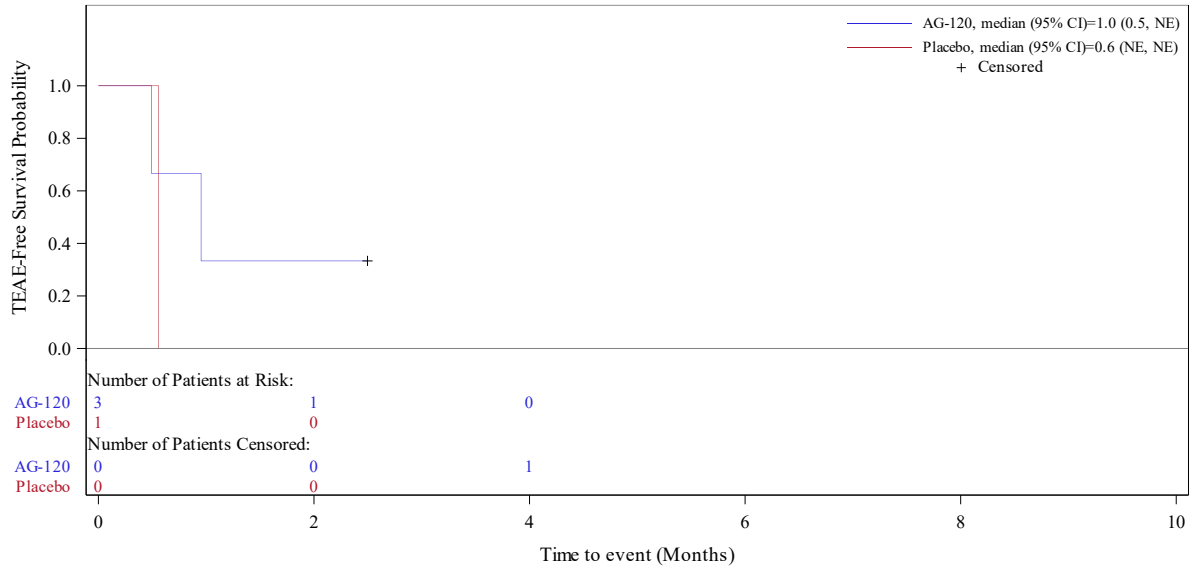

Abbildung 119: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung (unbekannt) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Subpopulation ECOG-PS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-61: 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**	
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]**
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
Gesamtpopulation						
< 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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
Gesamtpopulation						
< 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: Alter						
Gesamtpopulation						
< 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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
Gesamtpopulation						
< 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: Alter						
Gesamtpopulation						
< 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

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]
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
Gesamtpopulation						
< 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

a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden 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 (Best Supportive Care); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für schwere UE in der Gesamtpopulation zeigen die Analysen der Subgruppe Alter für alle Datenschnitte konsistente Ergebnisse.

Zum Datenschnitt vom 31.01.2019 zeigt sich in der Gesamtpopulation für die Kategorie < 65 Jahre konsistent zur Gesamtanalyse ein statistisch nicht signifikantes, numerisch höheres Risiko von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 1,66 [0,82; 3,33], p-Wert: 0,1502). Der Effekt für die Kategorie ≥ 65 Jahre ist entgegengerichtet und ebenfalls nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,24; 1,23], p-Wert: 0,1389).

Die Ergebnisse zu den weiteren Datenschnitten in der Gesamtpopulation sind vergleichbar.

Zum Datenschnitt vom 31.05.2020 zeigt sich in der Gesamtpopulation für die Kategorie < 65 Jahre konsistent zur Gesamtanalyse ein statistisch nicht signifikanter, numerischer Nachteil von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 1,51 [0,77; 2,95], p-Wert: 0,2252). Der Effekt für die Kategorie ≥ 65 Jahre ist entgegengerichtet und ebenfalls nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,26; 1,28], p-Wert: 0,1675). Der Datenschnitt vom 21.06.2021 zeigt die gleichen Ergebnisse wie der Datenschnitt vom 31.05.2020.

Die Auswertungen für schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigen in der Gesamtpopulation jeweils die gleichen Ergebnisse für die drei Datenschnitte wie die Analysen mit Erfassung von Progressionsereignissen.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die dargestellten Analysen der Subgruppenergebnisse (Alter) für schwere unerwünschte Ereignisse sind in Abbildung 120 – Abbildung 131 dargestellt.

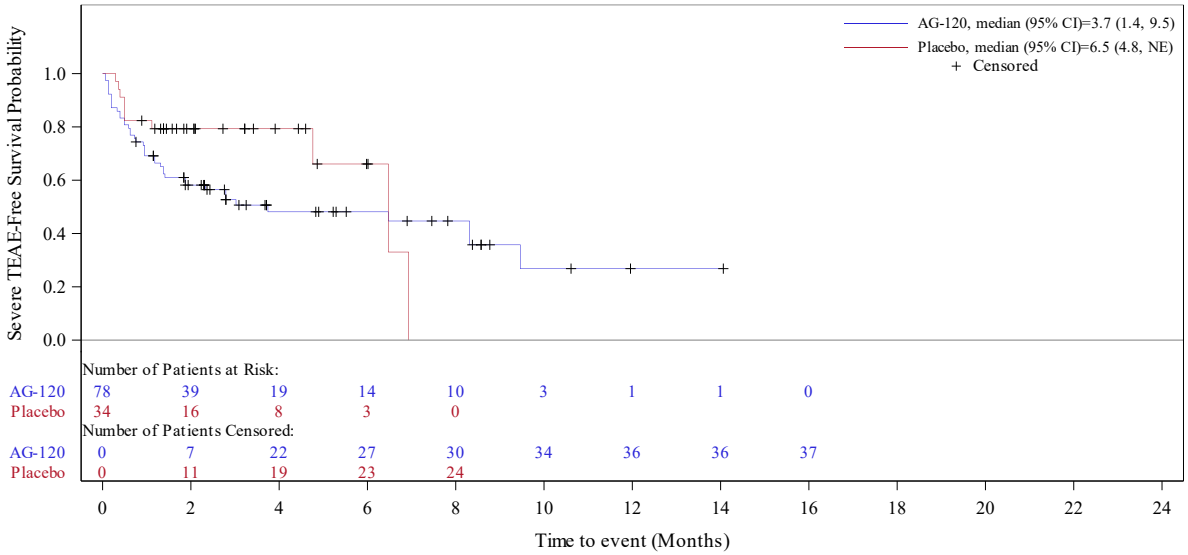

Abbildung 120: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) für die Subgruppe: Alter (< 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

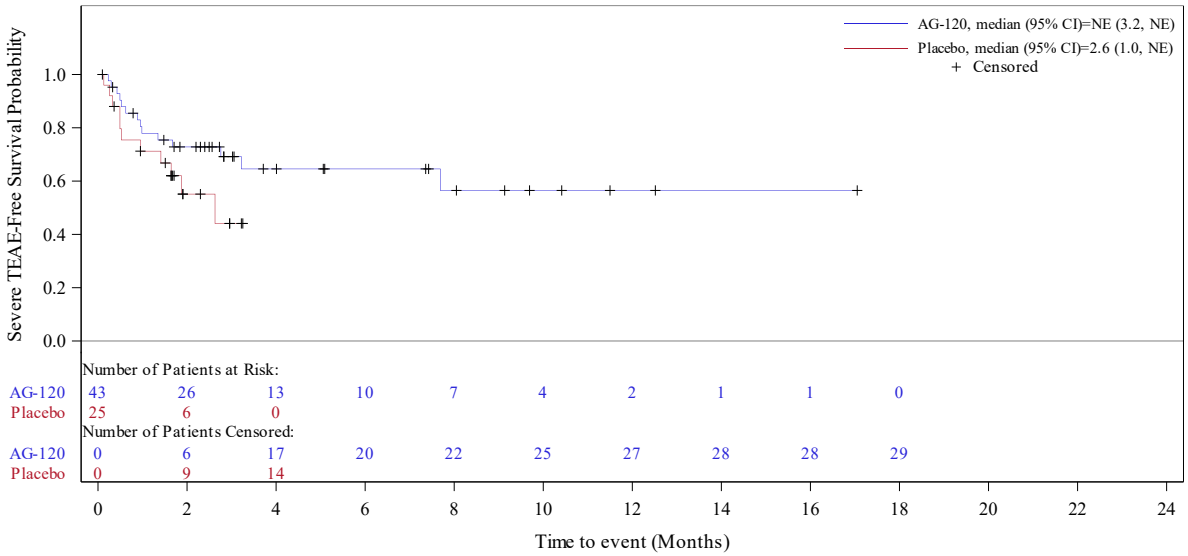

Abbildung 121: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) für die Subgruppe: Alter (≥ 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

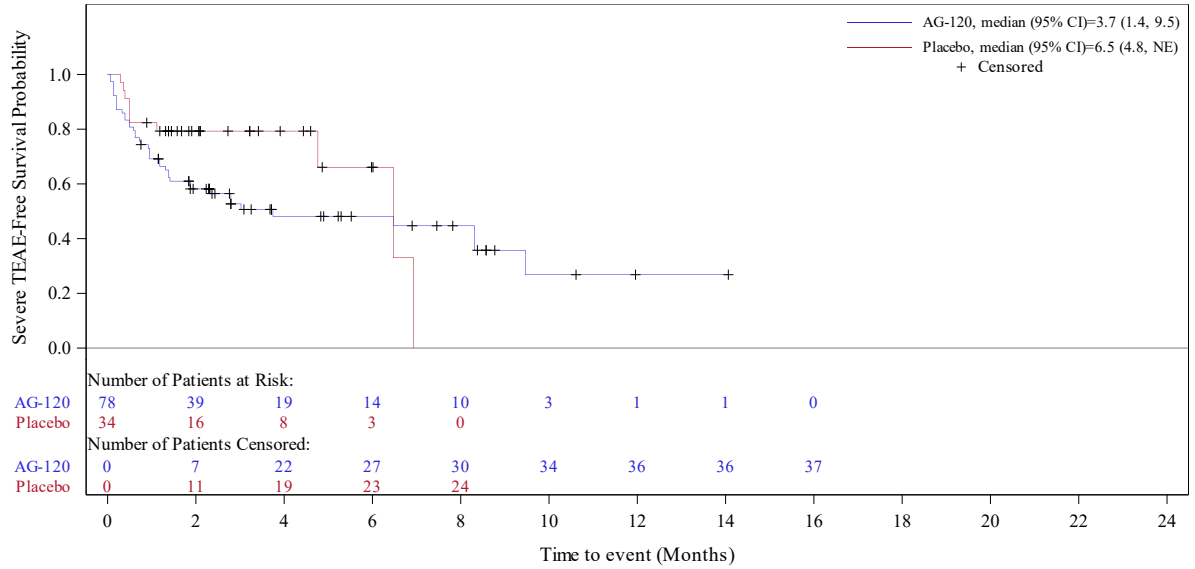

Abbildung 122: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

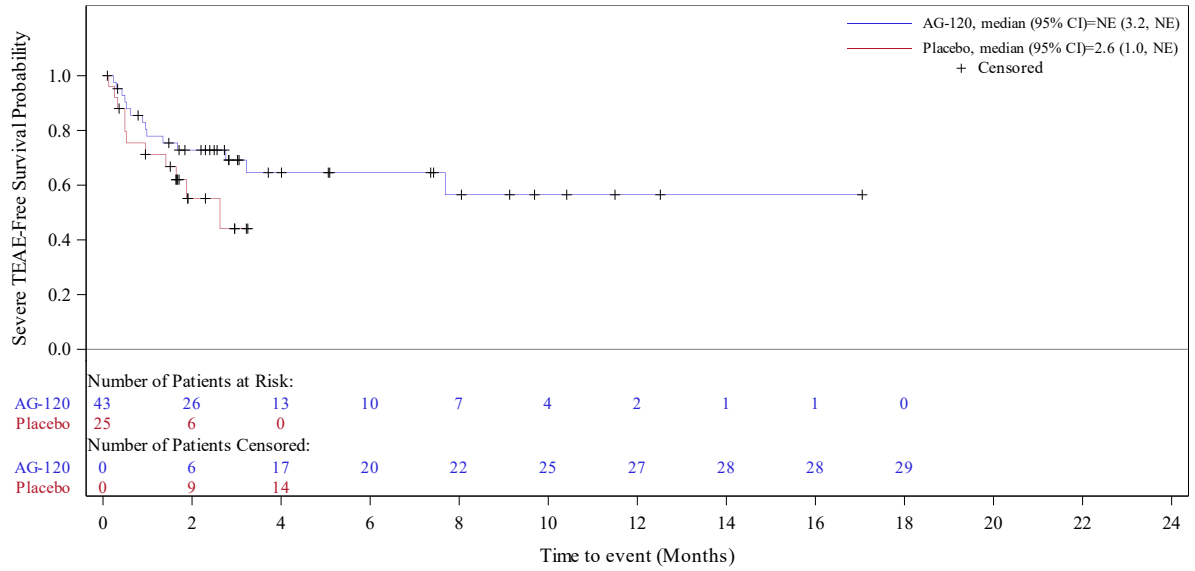

Abbildung 123: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.01.2019 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

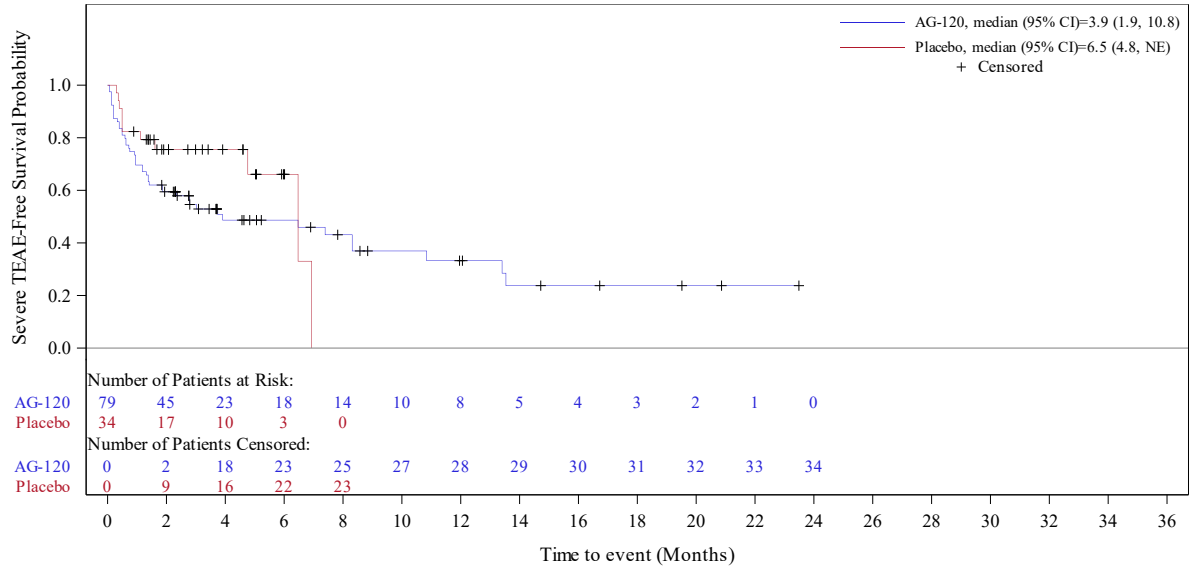

Abbildung 124: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) für die Subgruppe: Alter (< 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

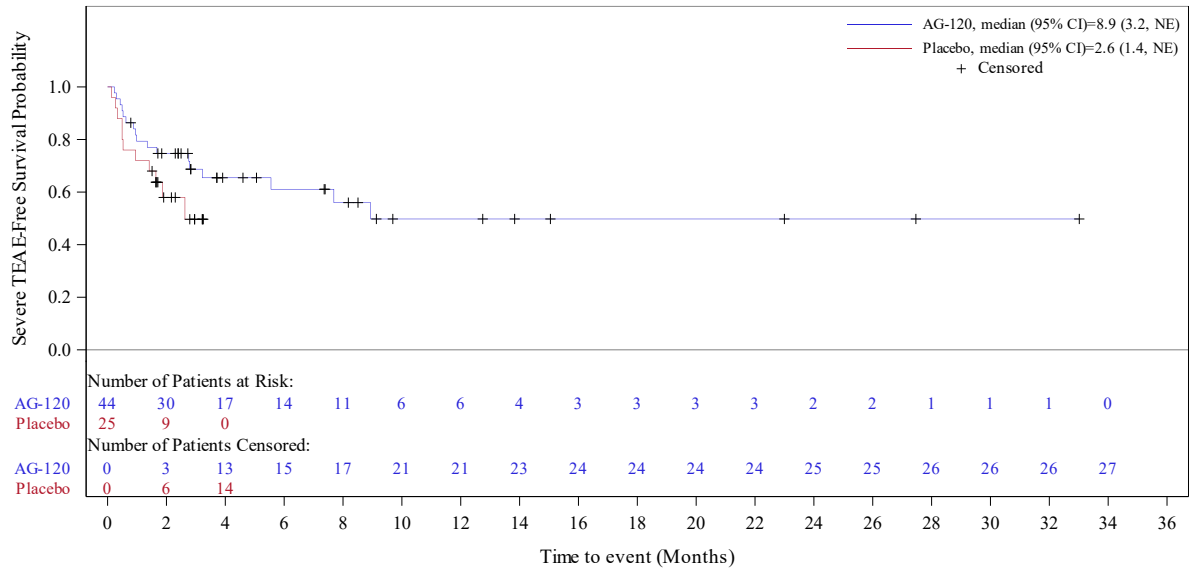

Abbildung 125: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) für die Subgruppe: Alter (≥ 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

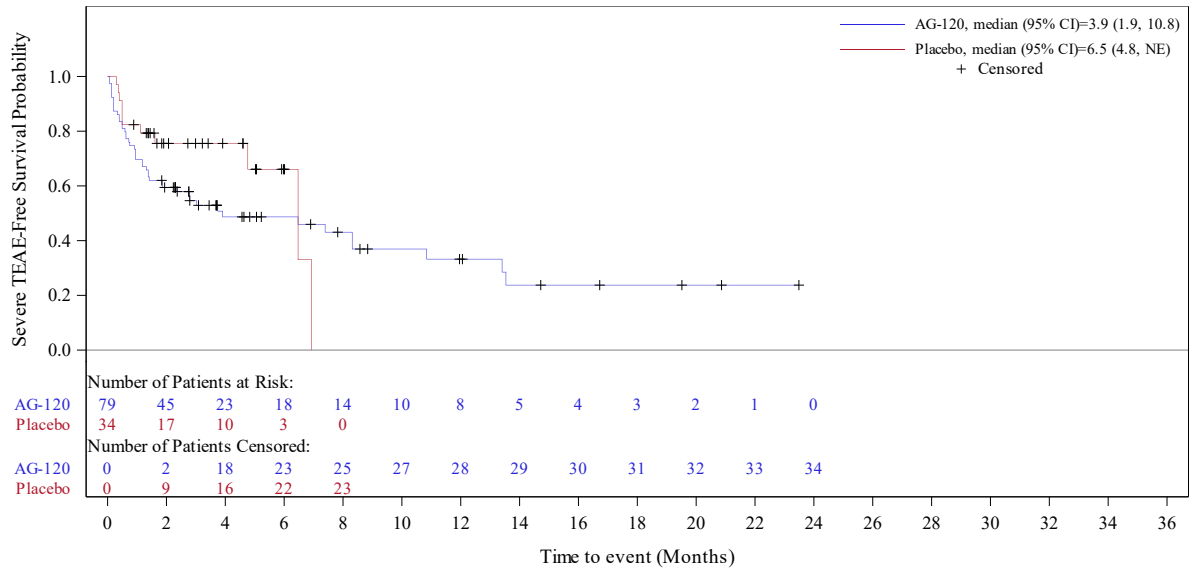

Abbildung 126: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

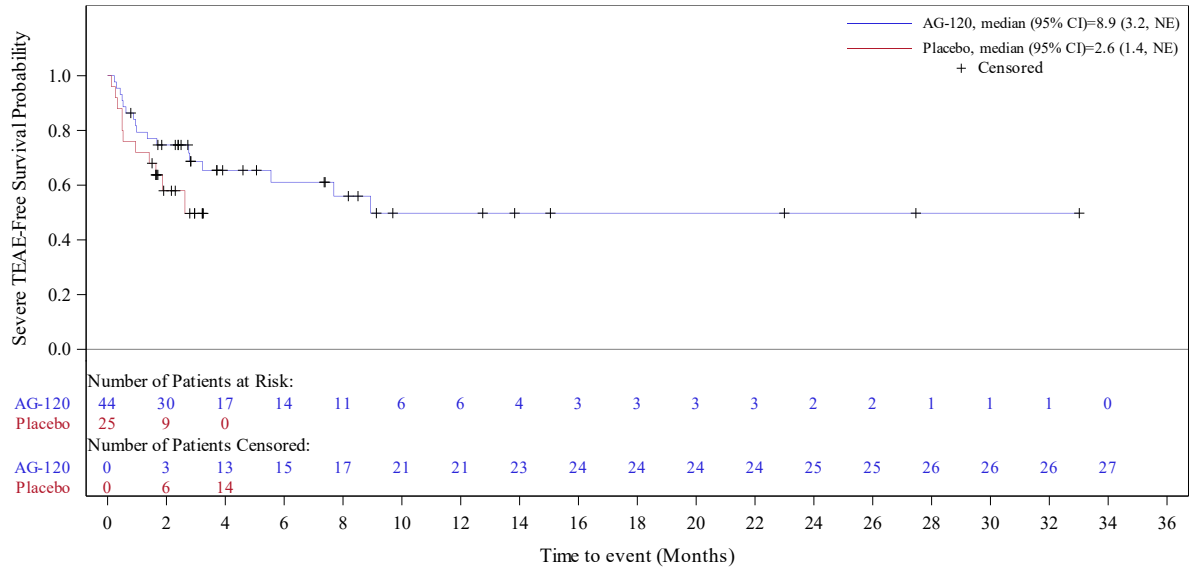

Abbildung 127: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 31.05.2020 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

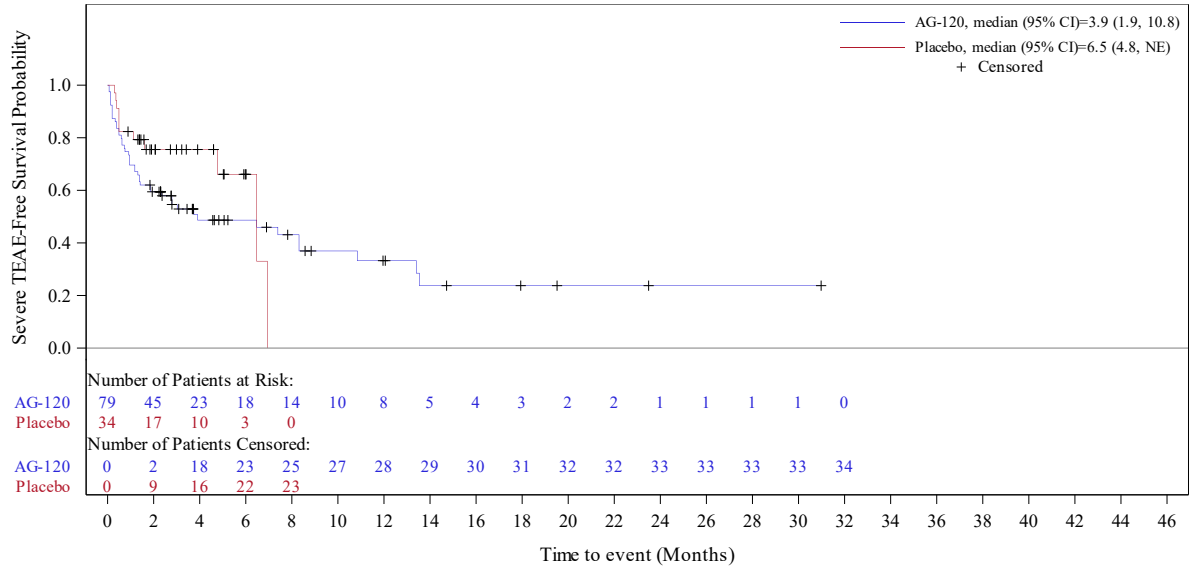

Abbildung 128: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) für die Subgruppe: Alter (< 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

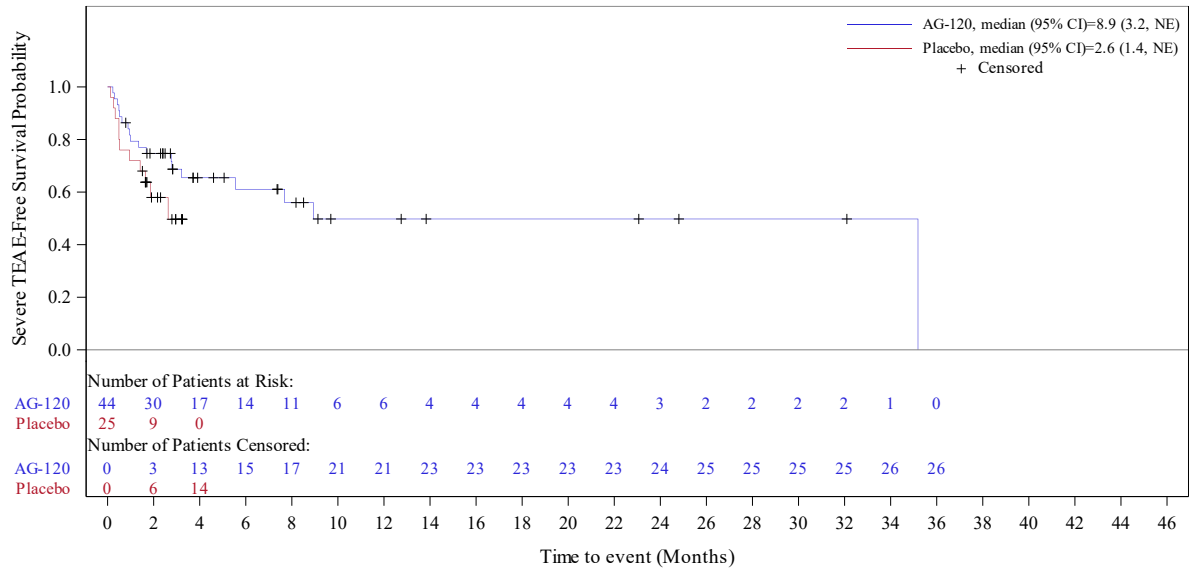

Abbildung 129: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) für die Subgruppe: Alter (≥ 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

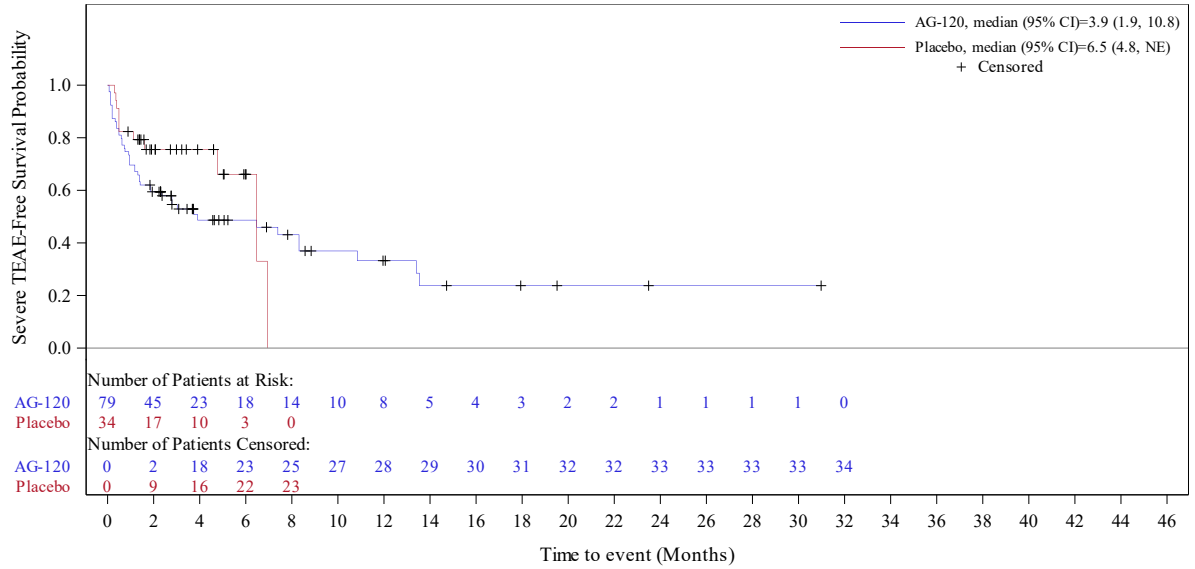

Abbildung 130: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

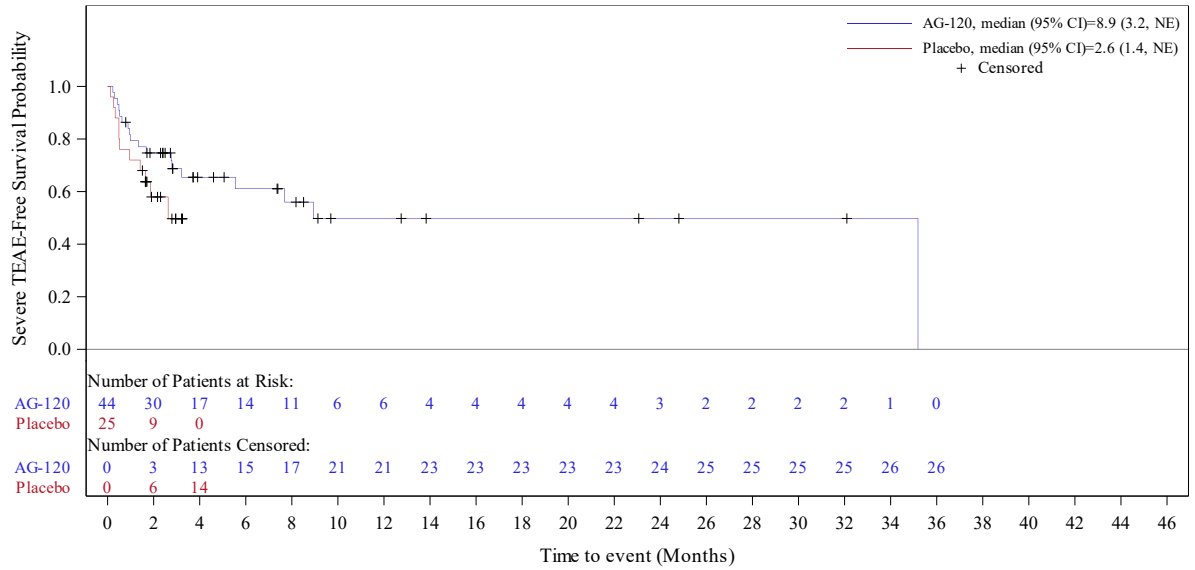

Abbildung 131: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 21.06.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen werden als nicht Fazit-relevant eingestuft, da sich bei voneinander statistisch unabhängigen Endpunkten keine auffälligen Interaktionen mit einem bestimmten Subgruppenmerkmal zeigen.

Dem Vergleich von Ivosidenib gegenüber Best Supportive Care liegt die Phase-3-Studie ClarIDHy, AG120-C-005 zugrunde. Daher wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- beziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2> <Studie 3>	● ●		● ●	
1	<Studie 4>		●	●	●
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch/ niedrig>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/ nein>	<hoch/ niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-65 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)					
<Studie 1>						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein/ unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-67 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein/unklar>	<ja/nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-70 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In einer bibliografischen Literaturrecherche und einer systematischen Suche in Studienregistern zu Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde eine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert: die internationale Phase-3-Studie ClarIDHy. Die Studie ClarIDHy ist eine randomisierte, kontrollierte Studie, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht. Nach Verfahrungsordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) handelt es sich somit um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib. Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich von Ivosidenib + BSC gegenüber der zVT Placebo + BSC. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene wie auch für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Verträglichkeit als niedrig eingeschätzt. Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen) und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC anhand der präsentierten Studie ClarIDHy somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft. Dies erlaubt die Ableitung eines **Hinweises** auf einen Zusatznutzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Mit jährlich ungefähr 8.000 Neuerkrankungen in Deutschland machen biliäre Tumoren einen Anteil von 1,7 % an allen malignen Tumorerkrankungen aus. Der Anteil bei Männern liegt dabei bei 1,6 % und der bei Frauen bei 1,9 % (DGHO 2024). Es liegen keine aktuellen Primärdaten zur Inzidenz des intrahepatischen Cholangiokarzinoms in Deutschland vor. Für das Jahr 2023 verzeichnete das Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) in Deutschland insgesamt 9.678 Neuerkrankungen der Leber (C22, 3.130 Frauen und 6.548 Männer). Intrahepatische Cholangiokarzinome haben daran einen Anteil von 33 %, so dass sich damit die Inzidenz als ca. 3.194 Fällen (1.033 Frauen und 2.161 Männer) ergibt. Darüber hinaus wurden im Jahr 2023 insgesamt 3.398 (C24, 1.445 Frauen und 1.953 Männer) extrahepatische CCA-Neuerkrankungen diagnostiziert (ZfKD 2025). Das Tumorregister

München gibt Daten für den oberbayrischen Einzugsbereich über einen Zeitraum von mehr als zwanzig Jahren an. Für das Jahr 2020 berichtet es von 57 Neuerkrankungen mit dem ICD-10-Code C22.1 und von 129 Neuerkrankungen mit dem Code C24 für extrahepatische Gallenwegstumore. Unter den Tumoren des Gallentrakts ist das Cholangiokarzinom das häufigste (Ghouri et al. 2015). Aufgrund der oft späten Diagnose, der begrenzten Behandlungsmöglichkeiten und der hohen Rezidivrate ist die Prognose der Patienten nach wie vor sehr schlecht (Czauderna et al. 2021) und der therapeutische Bedarf weiterhin groß. Dies wird anhand der 5-Jahres-Überlebensraten des deutschen Krebsregisters und Tumorregisters München deutlich. Im Datenjahr 2021-2023 liegt die absolute 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland für Lebertumore und Malignome der intrahepatischen Gallengänge (C22) bei 14 % bei Frauen und 15 % bei Männern. Für Karzinome der Gallenblase und der extrahepatischen Gallengänge (ICD-10 C23+C24) betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate 21 % bei Frauen und 20 % bei Männern (RKI 2025). Im vorliegenden Anwendungsgebiet, dem lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem CCA, das nach mindestens einer systemischen Therapielinie progredient ist, gibt es keine Heilungschancen und die Therapie ist palliativ. Ziel der palliativen Therapie ist es, die Überlebenszeit zu verlängern, die tumorbedingten Symptome zu lindern und dadurch das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern (DGHO 2024).

Nach einem Nicht-Ansprechen, Progress oder Unverträglichkeit nach der Erstlinientherapie kommt entweder der Therapiewechsel auf eine molekular stratifizierte oder eine nicht molekular stratifizierte Therapie in Frage oder die Symptomlinderung mit BSC (AWMF 2025; DGHO 2024).

Durch die Zulassung von Ivosidenib als Arzneimittel für ein seltenes Leiden, wird bestätigt, dass in der vorliegenden Indikation bisher keine zufriedenstellende Therapie für die Patienten verfügbar ist (EMA 2023b). Für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind, stellt Ivosidenib zurzeit die einzige für diese Mutation spezifische Behandlungsoption dar.

Aufgrund der beobachteten Interaktion in der Subgruppe ECOG-PS zu Studienbeginn werden ergänzend Ergebnisse für die Subpopulation ECOG-PS=0 dargestellt. Für die Endpunkte OS sowie die adjustierte OS-Analyse unter Berücksichtigung des Behandlungswechsels mittels RPSFT-Modell werden entsprechend Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation berichtet. Die Ergebnisse zur Gesamtpopulation sowie zur Subpopulation ECOG-PS=0 sind in Tabelle 4-73 zusammengefasst dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Ivosidenib + BSC basierend auf der Studie ClarIDHy auf Endpunktebene zusammengefasst und die sich ergebenden Schlussfolgerungen für das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Placebo + BSC gemäß AM-NutzenV erläutert. Die Darstellung der UE nach SOC und PT beschränkt sich nur auf die UE, welche in der jeweiligen Population (Gesamtpopulation bzw. Subpopulation ECOG-PS=0) ein statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

zeigen. Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse zur Gesamtpopulation und die Ableitung des Zusatznutzens befinden sich in Tabelle 4-73.

Tabelle 4-73: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC**	**Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Medianes Überleben: 10,8 Monate vs. 9,7 Monate HR: 0,69 [0,44; 1,10] p=0,1199 Subpopulation ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 17,6 Monate vs. 12,1 Monate HR: 0,44 [0,16; 1,19] p=0,0957 *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 7,5 Monate HR: 0,79 [0,56; 1,12] p=0,1858 Subgruppe mit statistisch signifikanter Interaktion ECOG-PS bei Studienbeginn: ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 18,9 Monate vs. 12,1 Monate HR: **0,46 [0,25; 0,86] p=0,0123** ECOG-PS ≥ 1 Medianes Überleben: 6,9 Monate vs. 5,4 Monate HR: 1,11 [0,73; 1,69] p=0,6157 Subpopulation ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 18,9 Monate vs. 12,1 Monate HR: **0,45 [0,24; 0,84] p=0,0098** *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 7,5 Monate HR: 0,82 [0,58; 1,14] p=0,2367 Subpopulation ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 19,6 Monate vs. 12,1 Monate HR: **0,53 [0,29; 0,97] p=0,0373**	Mortalität Gesamtpopulation Ausmaß: Zusatznutzen nicht belegt Subgruppe ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC**	**Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell)	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Medianes Überleben: 10,8 Monate vs. 6,0 Monate HR: **0,46 [0,28; 0,75]** Subpopulation ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 17,6 Monate vs. NE HR: **0,23 [0,06; 0,92] p=0,0247** *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 5,1 Monate HR: **0,49 [0,34; 0,70] p<0,0001** Subgruppe mit statistisch signifikanter Interaktion ECOG-PS bei Studienbeginn: ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 18,9 Monate vs. 8,6 Monate HR: **0,23 [0,11; 0,47] p<0,0001** ECOG-PS ≥ 1 Medianes Überleben: 6,9 Monate vs. 3,9 Monate HR: 0,74 [0,49; 1,12] p=0,1511 Subpopulation ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 18,9 Monate vs. 5,9 Monate HR: **0,10 [0,04; 0,26] p<0,0001** *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Medianes Überleben: 10,3 Monate vs. 5,1 Monate HR: **0,52 [0,36; 0,74] p=0,0002** Subgruppe mit statistisch signifikanter Interaktion ECOG-PS bei Studienbeginn: ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 19,6 Monate vs. 8,6 Monate HR: **0,27 [0,14; 0,53] p<0,0001** ECOG-PS ≥ 1 Medianes Überleben: 6,9 Monate vs. 3,9 Monate HR: 0,77 [0,51; 1,17] p=0,2233	Mortalität Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Subgruppe ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC**	**Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	Subpopulation ECOG-PS=0 Medianes Überleben: 19,6 Monate vs. 5,6 Monate HR: **0,12 [0,05; 0,27] p<0,0001**	
Morbidität/Mortalität		
Progressionsfreies Überleben	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 2,7 Monate vs. 1,4 Monate HR: **0,37 [0,25; 0,54] p<0,0001** Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: 5,5 Monate vs. 1,4 Monate HR: **0,27 [0,13; 0,56] p=0,0001**	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Morbidität		
Tumoransprechen: Krankheitskontrollrate	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation 53,2 % vs. 27,9 % RR: **1,92 [1,25; 2,95] p=0,0009** Subpopulation ECOG-PS=0 67,3 % vs. 26,3 % RR: **2,58 [1,19; 5,60] p=0,0023**	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (UE) [entspricht: UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 vs. 0,4 HR: 1,16 [0,83; 1,61] p=0,3448 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,4 vs. 0,5 HR: 1,61 [0,89; 2,89] p=0,0847 *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 vs. 0,4 HR: 1,09 [0,79; 1,50] p=0,5806 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,4 vs. 0,5 HR: 1,35 [0,77; 2,35] p=0,2571	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Gesamtpopulation Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt Subpopulation ECOG-PS=0 Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC**	**Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	Datenschnitt vom 21.06.2021 Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 vs. 0,4 HR: 1,09 [0,79; 1,50] p=0,5806 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,4 vs. 0,5 HR: 1,35 [0,77; 2,35] p=0,2571	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) [entspricht: SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,8 vs. NE HR: 1,08 [0,57; 2,07] p=0,8121 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 1,27 [0,27; 6,07] p=0,7609 *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,8 vs. NE HR: 1,00 [0,54; 1,88] p=0,9918 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,86 [0,23; 3,27] p=0,8236 *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 18,8 vs. NE HR: 1,00 [0,54; 1,88] p=0,9918 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: 33,2 vs. NE HR: 0,86 [0,23; 3,27] p=0,8236	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Gesamtpopulation Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt Subpopulation ECOG-PS=0 Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) [entspricht: schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,7 vs. 6,5 HR: 1,05 [0,63; 1,75] p=0,8530 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 4,8 HR: 0,60 [0,20; 1,80] p=0,3597	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Gesamtpopulation Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt Subpopulation ECOG-PS=0 Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC**	**Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
	Datenschnitt vom 31.05.2020 Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,4 vs. 6,5 HR: 1,01 [0,61; 1,67] p=0,9688 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 4,8 HR: 0,52 [0,19; 1,45] p=0,2018 *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: 7,4 vs. 6,5 HR: 1,01 [0,61; 1,67] p=0,9688 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: 35,2 vs. 4,8 HR: 0,52 [0,19; 1,45] p=0,2018	
UE, die zum Therapieabbruch führen [entspricht: UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 6,9 HR: 0,47 [0,15; 1,55] p=0,2079 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: n. b. [n. b.; n. b.] *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 6,9 HR: 0,47 [0,14; 1,53] p=0,1982 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: n. b. [n. b.; n. b.] *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 6,9 HR: 0,47 [0,14; 1,53] p=0,1982 Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: n. b. [n. b.; n. b.]	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Gesamtpopulation Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt Subpopulation ECOG-PS=0 Ausmaß: kein Zusatznutzen belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC**	**Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Zeit bis zum ersten UE mit PT Hyperkalzämie *	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: **0,21 [0,05; 0,85] p=0,0159** *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: **0,17 [0,04; 0,67] p=0,0041** *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: **0,17 [0,04; 0,67] p=0,0041**	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten UE mit PT Dyspnoe *	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: **0,32 [0,12; 0,81] p=0,0118** *Datenschnitt vom 31.05.2020* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: **0,28 [0,11; 0,70] p=0,0038** *Datenschnitt vom 21.06.2021* Gesamtpopulation Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: **0,28 [0,11; 0,70] p=0,0038**	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Gesamtpopulation Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten UE mit PT Aszites *	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 5,5 HR: **0,15 [0,03; 0,81] p=0,0132** *Datenschnitt vom 31.05.2020* Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 5,5 HR: **0,17 [0,03; 0,93] p=0,0235** *Datenschnitt vom 21.06.2021* Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 5,5 HR: **0,17 [0,03; 0,93] p=0,0235**	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: geringer Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) mit SOC Untersuchungen *	*Datenschnitt vom 31.01.2019* Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 4,8 HR: **0,06 [0,01; 0,55] p=0,0009** *Datenschnitt vom 31.05.2020* Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 2,6 HR: **0,07 [0,01; 0,66] p=0,0023** *Datenschnitt vom 21.06.2021* Subpopulation ECOG-PS=0 Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 2,6 HR: **0,07 [0,01; 0,66] p=0,0023**	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Subpopulation ECOG-PS=0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen

*Anmerkung: In dieser Tabelle werden nur UE nach SOC und PT dargestellt, für die in der jeweiligen Population (Gesamtpopulation bzw. Subpopulation ECOG-PS=0) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt.

BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung (Best Supportive Care); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ration; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: bevorzugter Begriff (Preferred term) nach MedDRA; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund seiner eindeutigen Definition und seiner zweifelsfreien Patientenrelevanz ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie und den Goldstandard für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie dar (BMJ 2025; EMA 2008, 2024).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich für die Gesamtpopulation ein numerischer, aber nicht statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC mit einem medianen Überleben von 10,3 Monaten gegenüber 7,5 Monaten bei Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,58; 1,14], p-Wert: 0,2367). Für die Subpopulation ECOG-PS=0 ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC mit einem medianen Überleben von 19,6 Monaten gegenüber 12,1 Monaten bei Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,29; 0,97], p-Wert: 0,0373). Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 24 Monaten eine Überlebensrate von 92,1 % [95 %-KI: 72,1 %; 98,0 %] (Abou-Alfa et al. 2023). Zusätzlich zeigen Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProvIDHe ein medianes Überleben von 15,5 Monaten bei erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA, die mit Ivosidenib behandelt wurden. Die Überlebensraten waren nach 6 und 12 Monaten bei 80,3 % bzw. 60 % (Bridgewater et al. 2025).

Die in der Phase-3-Studie ClarIDHy beobachteten Daten der Subpopulation ECOG-PS=0 für das mediane OS sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer zielgerichteter Therapien im Indikationsgebiet. Das Ergebnis der Subpopulation ECOG-PS=0 wird auch über die Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProvIDHe gestützt. Auch hier wird ein längeres medianes Überleben als in der Gesamtpopulation der Studie ClarIDHy beobachtet (Bridgewater et al. 2025).

In Ermangelung einer evidenzbasierten Standardtherapie im Anwendungsgebiet, auf Grundlage der positiven Ergebnisse einer vorangegangenen klinischen Studie zu Ivosidenib sowie auf Empfehlung von Patientenvertretern hin, wurde in der Phase-3-Studie ClarIDHy ein patientenzentriertes Studiendesign gewählt, das Patienten im Placebo + BSC-Arm bei Progress einen Wechsel zu einer Ivosidenib-Behandlung ermöglichte (Supplement zu Abou-Alfa et al. 2020). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 21.06.2021 machten 70,5 % der Patienten aus dem Placebo + BSC-Arm davon Gebrauch. Um den Effekt des Behandlungswechsels auf das Gesamtüberleben zu adjustieren, wurde das präspezifizierte RPSFT-Modell angewandt (Abschnitt 4.2.5.4). Aufgrund des hohen Anteiles der Patienten mit Behandlungswechsel ist die adjustierte Analyse relevant und wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für den Datenschnitt vom 21.06.2021 ergab sich für die Gesamtpopulation nach Anwendung des präspezifizierten RPSFT-Modells unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ein medianes OS von 10,3 vs. 5,1 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,36; 0,74], p-Wert: 0,0002). Für die Subpopulation ECOG-PS=0 ergab sich nach Anwendung des präspezifizierten RPSFT-Modells unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ein medianes OS von 19,6 vs. 5,6 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,12 [0,05; 0,27], p-Wert: <0,0001). Dies stellt eine statistisch signifikante und bislang nicht erreichte Verdopplung des medianen OS in der Zielpopulation dar. Dieses Ergebnis wird durch externe Evidenz widergespiegelt und erscheint hinsichtlich der Größenordnung des adjustierten Gesamtüberlebens plausibel, da vergleichbare Überlebenszeiten auch in Studien ohne Behandlungswechsel beobachtet wurden (Lamarca et al. 2021).

Zum Datenschnitt vom 21.06.2021 waren nach 18 Monaten in der Gesamtpopulation im Ivosidenib + BSC-Arm noch 30,4 % der Patienten gegenüber 10,2 % der Patienten im Placebo + BSC-Arm am Leben.

Das durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC verbesserte Überleben zeigt sich auch in Abbildung 132 und Abbildung 133 zur Behandlungsdauer in den beiden Armen. Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses vom 21.06.2021 betrug die maximale Behandlungsdauer der Patienten, die auf Ivosidenib randomisiert wurden und dieses erhielten, 45,1 Monate, was einem Anstieg von 10,7 Monaten gegenüber der maximalen Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2020 entspricht. Die maximale Behandlungsdauer unter Placebo vor dem Behandlungswechsel betrug 6,9 Monate, was sich zwischen den Datenschnitten vom 31.05.2020 und 21.06.2021 nicht geändert hat. Auch bei der medianen Behandlungsdauer zeigen sich Unterschiede zugunsten von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2020 lag unter Ivosidenib bei 2,8 Monaten (0,1 bis 34,4 Monate), während die mediane Behandlungsdauer

unter Placebo bei 1,6 Monaten (0 bis 6,9 Monate) betrug. Auch nach dem Crossover von 43 Patienten des Placebo-Arms in den Ivosidenib-Arm lag eine vergleichbare mediane Behandlungsdauer von 2,7 Monaten unter Ivosidenib vor (Zhu et al. 2021). Insgesamt wurden 26 Patienten (16 %) für mindestens 1 Jahr mit Ivosidenib behandelt, wovon 6 Patienten einen Crossover aus dem Placebo-Arm durchführten. Bei Patienten mit einer Behandlung von Ivosidenib über 1 Jahr wurde ein höherer Anteil an Patienten mit Tumorverkleinerung beobachtet als bei Patienten, die weniger als 1 Jahr behandelt wurden (Abou-Alfa et al. 2023).

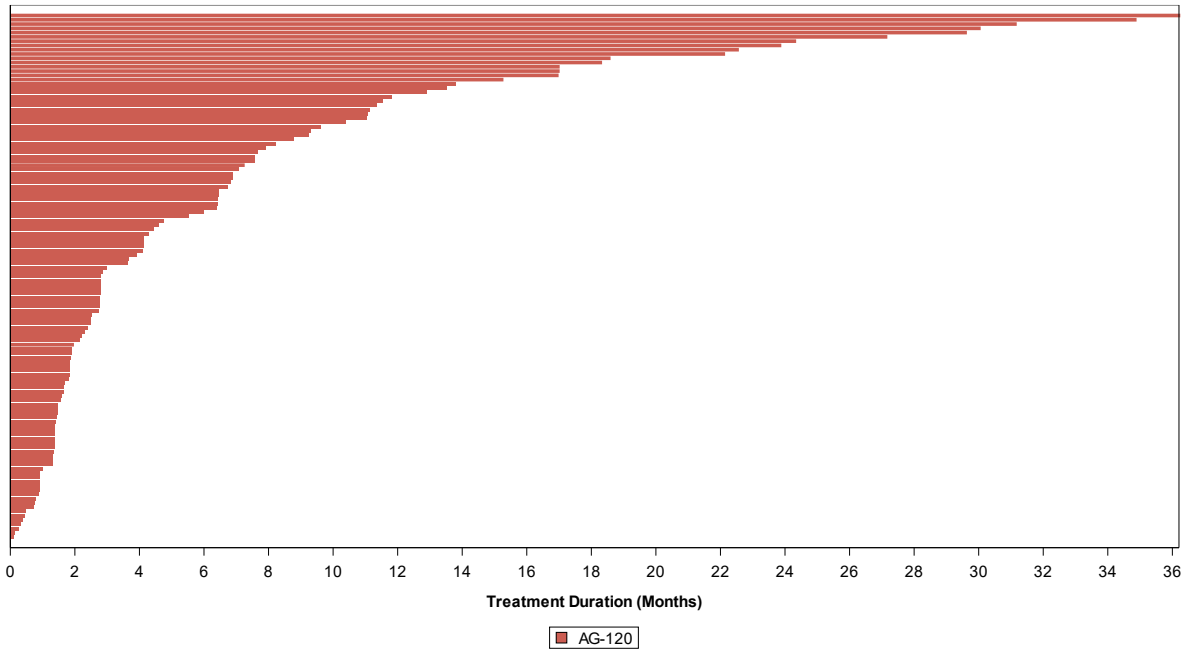

Abbildung 132: Swimmer-Plot der Behandlungsdauer für Patienten des Ivosidenib + BSC-Arms

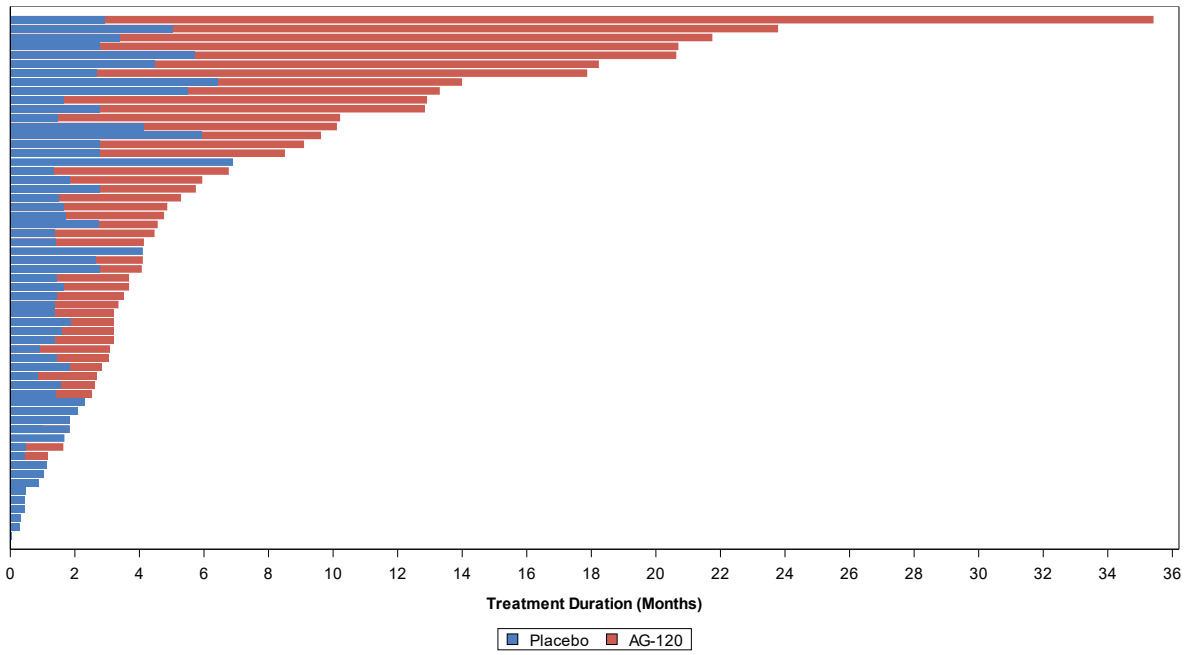

Abbildung 133: Swimmer-Plot der Behandlungsdauer für Patienten des Placebo + BSC-Arms

In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums, der äußerst schlechten Prognose der Patienten in dieser Indikation und des Mangels an Therapiealternativen, ergibt die gezeigte Verlängerung der medianen Überlebenszeit durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC sowohl für die Gesamt- als auch für die Subpopulation ECOG-PS=0 einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Progression des Tumors hat in den allermeisten Fällen eine Verschlechterung der Prognose und somit eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind alle zugelassenen und evidenzbasierten Behandlungsmöglichkeiten bereits ausgeschöpft, weshalb ein weiterer Progress der Erkrankung ein patientenrelevantes Ereignis bedeutet. Das Herauszögern des Beginns einer Folgetherapie und der Verschlechterung der Symptomatik wird auch vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) als Nutzen für den Patienten beschrieben. Auch deshalb wird PFS neben dem OS und dem krankheitsfreien Überleben von der EMA als primärer Endpunkt akzeptiert (EMA 2008, 2024).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt progressionsfreies Überleben die Ergebnisse der primären Analyse (31.01.2019) herangezogen. Das patientenzentrierte Design der Phase-3-Studie ClarIDHy ermöglichte es Patienten im Placebo + BSC-Arm bei Progress in

den Behandlungsarm mit Ivosidenib + BSC zu wechseln. Das Progressionsfreie Überleben ist daher nicht durch den Behandlungswechsel beeinflusst. Zum Datenschnitt vom 31.01.2019 ergab sich für die Gesamtpopulation unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ein medianes PFS von 2,7 vs. 1,4 Monaten. Dies stellt eine statistisch signifikante und bislang nicht erreichte nahezu Verdopplung des medianen PFS in der Zielpopulation dar. Die Behandlung mit Ivosidenib + BSC zeigte gegenüber Placebo + BSC eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progress oder Tod um 63 % (HR [95 %-KI] 0,37 [0,25; 0,54], p-Wert: <0,0001). Für die Subpopulation ECOG-PS=0 ergab sich unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ein medianes PFS von 5,5 vs. 1,4 Monaten. Dies stellt eine statistisch signifikante und bislang nicht erreichte nahezu Vervierfachung des medianen PFS in der Zielpopulation dar. Die Behandlung mit Ivosidenib + BSC zeigte gegenüber Placebo + BSC eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progress oder Tod um 73 % (HR [95 %-KI] 0,27 [0,13; 0,56], p-Wert: 0,0001).

Die deutliche Verlängerung des PFS zusammen mit dem reduzierten Risiko des Fortschreitens der Erkrankung bestätigt die hohe Wirksamkeit und klinischen Relevanz von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC mit einer HR von 0,37 und einem p-Wert <0,0001 (G-BA 2023a). Damit bietet Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC einen bislang unerreichten und klaren Zugewinn an therapierelevantem Nutzen in der zulassungsrelevanten Population (G-BA 2023a). Im Ivosidenib + BSC-Arm hatten 32 % der Patienten bis zum Monat 6 und 22 % der Patienten bis zum Monat 12 kein Ereignis (Progress oder Tod). Kein Patient im Placebo + BSC-Arm war in Monat 6 noch progressionsfrei. Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 12 bzw. 24 Monaten eine PFS-Rate von 69,2 % [95 %-KI: 47,8 %; 83,3 %] bzw. 24,9 % [95 %-KI: 10,2 %; 42,7 %] (Abou-Alfa et al. 2023). Zusätzlich zeigen Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProvIDHe ein medianes PFS von 4,7 Monaten bei erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA, die mit Ivosidenib behandelt wurden. Die PFS-Raten waren nach 6 und 12 Monaten bei 40,1 % bzw. 28,2 % (Bridgewater et al. 2025).

In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums und des Mangels an Therapiealternativen, ergibt die gezeigte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC sowohl für die Gesamt- als auch für die Subpopulation ECOG-PS=0 einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte und deutliche patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Tumoransprechen: Krankheitskontrollrate (DCR)

Für die Mehrzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Cholangiokarzinom hat die Therapie einen palliativen Anspruch, der primär eine Linderung der Symptome und die Verlängerung der Überlebenszeit bei Erhalt der Lebensqualität zum Ziel hat. Das Anwendungsgebiet von Ivosidenib umfasst Patienten, bei denen die Erstlinientherapie versagt hat und keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zugelassen sind, weshalb vor allem in dieser Therapiesituation eine Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für die Patienten und Behandler ist. Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate konnte zudem ein Zusammenhang mit

der Lebensqualität gezeigt werden (Victorson et al. 2005). Dies ist im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders relevant, da es sich beim CCA um einen aggressiven Tumor und eine schnell fortschreitende Erkrankung handelt, für die es bisher keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen gibt. Aus diesem Grund wurde die Zulassung als Arzneimittel für ein seltenes Leiden erteilt (EMA 2023b; Europäische Kommission 2023). Eine Krankheitskontrolle unter zielgerichteter Therapie mit guter Verträglichkeit erlaubt bei Patienten in der vorliegenden Behandlungssituation eine Stabilisierung der Erkrankung und ist im klinischen Behandlungsalltag als direkt patientenrelevant zu werten, zudem erlaubt diese im stabilen Zustand weitere Therapien. Die erzielte Krankheitskontrollrate von über 50 % hat somit eine hohe Patientenrelevanz (G-BA 2023a).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Krankheitskontrollrate die Ergebnisse der primären Analyse (31.01.2019) herangezogen. Hier ergibt sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC mit einem Anteil von 53,2 % im Vergleich zu 27,9 % bei Placebo + BSC mit einer deutlichen Verbesserung der Krankheitskontrollrate (RR [95 %-KI]: 1,92 [1,25; 2,95], p-Wert: 0,0009). Für die Subpopulation ECOG-PS=0 ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC mit einem Anteil von 67,3 % im Vergleich zu 26,3 % bei Placebo + BSC mit einer deutlichen Verbesserung der Krankheitskontrollrate (RR [95 %-KI]: 2,58 [1,19; 5,60], p-Wert: 0,0023). Für Patienten mit IDH1-mutiertem CCA im fortgeschrittenen Stadium, deren Erkrankung stark progredient ist, bedeutet dies einen bislang nicht erreichten und wichtigen therapeutischen Erfolg.

Die verbesserte Krankheitskontrollrate durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ergibt im Anwendungsgebiet sowohl für die Gesamt- als auch für die Subpopulation ECOG-PS=0 einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte und deutliche patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21)

Die Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand oder der Lebensqualität ist in der vorliegenden Therapiesituation (palliative Zweitlinie mit sehr ungünstiger Prognose) schwierig, insbesondere im Hinblick des Erreichens hoher Rücklaufquoten. Nichtsdestotrotz wurden in der Studie ClarIDHy patientenberichtete Endpunkte im Studiendesign berücksichtigt und erhoben.

Zur Betrachtung der Krankheitssymptomatik und der Lebensqualität wurden der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) sowie das krankheitsspezifische Modul Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module (EORTC QLQ-BIL21) herangezogen. Die Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustandes wurde anhand der Visuellen Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D VAS) durchgeführt.

In der Studienpublikation (Zhu et al. 2021) wird dargelegt, dass bei Patienten im Ivosidenib + BSC-Arm der Gesundheitszustand und die Lebensqualität deutlich besser erhalten blieb, als im Placebo + BSC-Arm (gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC

QLQ-BIL21). In der genannten Analyse zeigte sich zu Zyklus 2, Tag 1 gegenüber Placebo + BSC eine statistisch signifikante Verbesserung für die EORTC QLQ-C30 Skalen Schmerz, Dyspnoe, physische Funktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion und für die EORTC QLQ-BIL21 Skalen Angst und Müdigkeit. Zu Zyklus 3 Tag 1 zeigte sich gegenüber Placebo + BSC ein statistisch signifikanter Vorteil für die EORTC QLQ-C30 Skalen physische Funktion und emotionale Funktion. Insgesamt unterstreichen alle Skalen konsistent den Erhalt des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität und die gute Verträglichkeit der Therapie mit Ivosidenib.

Für die patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21) zeigen sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC Vorteile in einzelnen Skalen, allerdings kann aufgrund zu geringer Rücklaufquoten kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund der geringen Größe der Subpopulation und der geringen Rücklaufquoten wird für die patientenberichteten Endpunkte die Subpopulation ECOG-PS=0 nicht betrachtet.

Verträglichkeit / Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In der Studie ClarIDHy wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde für die Nutzenbewertung der Endpunkt Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses post hoc analysiert. Die Betrachtung des Zusatznutzen oder geringeren Nutzens der Therapie beruht auf Auswertungen, bei denen auch Ereignisse eingeschlossen sind, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein könnten. Die Sicherheitsendpunkte gelten daher – analog zum Vorgehen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – als Mischung aus Progression/Symptomatik und Nebenwirkungen. Darüber hinaus wurde, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, eine Progressionsbereinigung vorgenommen.

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (UE) / UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE zeigte in der Gesamtpopulation für die finale Analyse (21.06.2021) keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,79; 1,50], p-Wert: 0,5806). Die Ergebnisse für UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die Ergebnisse für die Subpopulation mit ECOG-PS=0 sind vergleichbar. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass durch die Erfassung jeglicher UE in diesem Endpunkt sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante UE enthalten sind. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) / SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE zeigte in der Gesamtpopulation für die finale Analyse (21.06.2021) keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 1,00 [0,54; 1,88], p-Wert: 0,9918). Die Ergebnisse für SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die Ergebnisse für die Subpopulation mit ECOG-PS=0 sind vergleichbar. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen. Die Vergleichbarkeit des Sicherheitsprofils wird nicht durch den höheren Anteil an Progressionsereignissen im Placebo + BSC-Arm beeinflusst, da die Analysen der UE, die zum Therapieabbruch führen, mit und ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen identische Ergebnisse zeigten.

Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) / schweren unerwünschten Ereignis ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE zeigte in der Gesamtpopulation für die finale Analyse (21.06.2021) keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 1,01 [0,61; 1,67], p-Wert: 0,9688). Die Ergebnisse für schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Für die Subpopulation ECOG-PS=0 ergab sich unter der Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC gegenüber Placebo + BSC eine numerische Reduktion des Risikos für das Auftreten eines schweren UE (HR [95 %-KI] 0,52 [0,19; 1,45], p-Wert: 0,2018). Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt / UE, das zum Therapieabbruch führt, ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt, zeigte in der Gesamtpopulation für die finale Analyse (21.06.2021) zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + BSC-Behandlung gegenüber Placebo + BSC, jedoch eine numerische Reduktion um 53 % (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,14; 1,53], p-Wert: 0,1982). Die Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. In der Subpopulation ECOG-PS=0 ist kein UE aufgetreten, das zum Therapieabbruch führte. Die sehr geringe Rate an Therapieabbrüchen bestätigt zudem die gute Verträglichkeit von Ivosidenib + BSC. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt, ergibt sich für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden in der Gesamtpopulation für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE mit PT Hyperkalzämie die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,04; 0,67], p-Wert: 0,0041). Dieser Effekt ist

deshalb von besonderer Relevanz, da Patienten mit einem IDH1-mutierten CCA häufiger von Hyperkalzämien betroffen sind als Patienten mit einem IDH1-Wildtyp CCA (Konstantinidou et al. 2023). Der festgestellte Effekt deutet darauf hin, dass Ivosidenib hier protektiv wirken könnte.

Des Weiteren werden in der Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE mit PT Dyspnoe die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,11; 0,70], p-Wert: 0,0038). Dyspnoe ist ein unmittelbar spürbares und beeinträchtigendes Symptom für Patienten und somit ist dieser Effekt als unmittelbar patientenrelevant zu werten.

In der Subpopulation ECOG-PS=0 werden zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE mit PT Aszites die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,03; 0,93], p-Wert: 0,0235).

Des Weiteren werden in der Subpopulation ECOG-PS=0 zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE mit SOC Untersuchungen die Ergebnisse der finalen Analyse (21.06.2021) herangezogen. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,01; 0,66], p-Wert: 0,0023).

Die Reduktion des Risikos für die genannten UE nach SOC und PT in der Gesamt- und Subpopulation ECOG-PS=0 durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ergeben einen Hinweis auf eine patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Subgruppen

Bei den durchgeführten Subgruppenanalysen wurde eine Effektmodifikation durch das Merkmal Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) zu Studienbeginn festgestellt.

Zum Datenschnitt vom 31.05.2020 ist beim Endpunkt Gesamtüberleben das Risiko für Tod in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe für ECOG-PS=0 statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,25; 0,86], p-Wert: 0,0123) auch ohne Adjustierung für den Behandlungswechsel. Dabei ist das mediane Überleben in der Ivosidenib + BSC-Gruppe mit 18,9 Monaten gegenüber 12,1 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe deutlich verlängert. In der Gruppe mit ECOG-PS ≥ 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem medianen Überleben von 6,9 Monaten in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber 5,4 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe (HR [95 %-KI]: 1,11 [0,73; 1,69], p-Wert: 0,6157).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) ist zum Datenschnitt vom 31.05.2020 das Risiko für Tod (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber der

Placebo + BSC-Gruppe für ECOG-PS=0 statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,11; 0,47], p-Wert: <0,0001). Dabei ist das mediane Überleben in der Ivosidenib + BSC-Gruppe mit 18,9 Monaten gegenüber 12,1 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe deutlich verlängert. In der Gruppe mit ECOG-PS ≥ 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem medianen Überleben von 6,9 Monaten in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber 3,9 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe ((HR [95 %-KI]: 0,74 [0,49; 1,12], p-Wert: 0,1511). Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 21.06.2021 sind konsistent. Das Risiko für Tod (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) ist in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe für ECOG-PS=0 statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,14; 0,53], p-Wert: <0,0001). Dabei ist das mediane Überleben in der Ivosidenib + BSC-Gruppe mit 19,6 Monaten gegenüber 8,6 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe deutlich verlängert. In der Gruppe mit ECOG-PS ≥ 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied mit einem medianen Überleben von 6,9 Monaten in der Ivosidenib + BSC-Gruppe gegenüber 3,9 Monaten in der Placebo + BSC-Gruppe ((HR [95 %-KI]: 0,77 [0,51; 1,17], p-Wert: 0,2233).

Basierend darauf ergibt die gezeigte Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC für die Gruppe ECOG-PS=0 einen Hinweis auf eine bisher nicht erreichte, deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß.

Schlussfolgerungen

Ivosidenib + BSC führt gegenüber der zVT Placebo + BSC im präspezifizierten, für den Behandlungswechsel mit dem RPSFT-Modell adjustierten Gesamtüberleben zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verdopplung der (adjustierten) medianen Überlebenszeit und damit zu einer gegenüber der zVT bisher nicht erreichten und patientenrelevanten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Dies gilt insbesondere für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind. Für diese stellt Ivosidenib zurzeit die einzige für diese Mutation spezifische Behandlungsoption dar. Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 24 Monaten eine Überlebensrate von 92,1 % [95 %-KI: 72,1 %; 98,0 %] (Abou-Alfa et al. 2023). Die positiven Ergebnisse werden unterstützt durch Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProvIDHe, die ein medianes Überleben von 15,5 Monaten bei einer Behandlung mit Ivosidenib zeigt (Bridgewater et al. 2025).

Die Verbesserung des Überlebens wird auch durch eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Krankheitskontrollrate durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC gestützt. So führt die Behandlung mit Ivosidenib + BSC zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Progress oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 63 % und deutlichen Erhöhung der Krankheitskontrollrate. Mit einer HR von 0,37 und einem p-Wert <0,0001 wird die Wirksamkeit und klinischen Relevanz von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC deutlich unterstrichen (G-BA 2023a). Für

Patienten hat ein Progress eine deutlich verschlechterte Prognose zur Folge und ist damit von hoher Patientenrelevanz. Ziel der Therapie ist eine Stabilisierung der Erkrankung und der damit verbundenen Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität für die Patienten. Auch die Langzeitdaten der Studie ClarIDHy von Patienten, die Ivosidenib länger als ein Jahr erhalten haben, zeigen nach 12 bzw. 24 Monaten eine PFS-Rate von 69,2 % [95 %-KI: 47,8 %; 83,3 %] bzw. 24,9 % [95 %-KI: 10,2 %; 42,7 %] (Abou-Alfa et al. 2023). Die positiven Ergebnisse werden unterstützt durch Daten der einarmigen Open-Label Early Access Phase-3b-Studie ProvIDHe, die ein medianes PFS von 4,7 Monaten bei einer Behandlung mit Ivosidenib zeigt (Bridgewater et al. 2025).

In keinem der patientenberichteten Endpunkte zeigt sich eine Verschlechterung durch Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Die Verbesserung des Überlebens wie auch des progressionsfreien Überlebens und der Krankheitskontrollrate von Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ist dabei nicht, wie für eine zielgerichtete anti-Tumor Therapie im Vergleich zu rein symptomatischer Therapie zu erwarten, mit einer Erhöhung des Risikos für unerwünschte Ereignisse verbunden.

In Bezug auf die Verträglichkeit zeigt die zielgerichtete anti-Tumor Therapie Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So waren insbesondere Behandlungsabbrüche aufgrund von UE im Ivosidenib + BSC-Arm numerisch geringer als im Placebo + BSC-Arm. Die Raten an UE, SUE und schweren UE waren in der Gruppe Ivosidenib + BSC ähnlich wie in der Gruppe Placebo + BSC.

Das Risiko für das Auftreten einer Hyperkalzämie war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC deutlich und klinisch relevant reduziert. Dieser Effekt ist deshalb von besonderer Relevanz, da bei IDH1-mutiertem CCA gehäuft Hyperkalzämien auftreten, im Vergleich zu IDH1-Wildtyp CCA. Auch das Risiko für das Auftreten einer Dyspnoe war unter Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC deutlich und klinisch relevant reduziert. Da eine Dyspnoe mit starken Symptomen verbunden ist, ist dies eindeutig patientenrelevant. Dies stellt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung dar.

Den beträchtlichen Nutzenaspekten stehen keine relevanten Schadensaspekte entgegen. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie des Behandlungsziels in der vorliegenden Therapiesituation resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Ivosidenib + BSC gegenüber Placebo + BSC in der vorliegenden Indikation ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen** Zusatznutzen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des

Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind	Beträchtlich
IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006[22]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[23] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.* Journal of the National Cancer Institute. 1993; 85 (5): 365–376. https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365.
2. Abou-Alfa GK, Burris S, Adeva J, et al. 2023. *Characterization of IDH-1 mutant cholangiocarcinoma patients who received ivosidenib treatment longer than a year*. Cholangiocarcinoma Foundation, 2023. Salt Lake City, USA.
3. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. 2020. *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. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
4. Agios Pharmaceuticals, Inc. *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. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. [unveröffentlicht]*. 2019.
5. Agios Pharmaceuticals, Inc. *AG120-C-005 A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLEBLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF AG-120 IN PREVIOUSLY TREATED SUBJECTS WITH NONRESECTABLE OR METASTATIC CHOLANGIOCARCINOMA WITH AN IDH1 MUTATION. CLINICAL STUDY REPORT. [unveröffentlicht]*. 2020.
6. Agios Pharmaceuticals, Inc. *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. CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM. [unveröffentlicht]*. 2021.
7. Anonymus 2020. *Correction to Lancet Oncol 2020; 21: 796–807.* The Lancet Oncology. 2020; 21 (10): e462. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30547-7.
8. Anonymus 2024. *Correction to Lancet Oncol 2020; 21: 796-807.* The Lancet. Oncology. 2024; 25 (2): e61. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00013-5.

9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). *S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome*; *Langversion 5.2 – Juni 2025* [online]. 2025 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-053OLl_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaeres-Karzinom-biliaere-Karzinome_2025-06.pdf.
10. Bridgewater JA, Gardini AC, Wilmink H, et al. 2025. *262MO Preliminary efficacy outcomes of ivosidenib in patients with IDH1-mutated cholangiocarcinoma (mIDH1 CCA): Initial results from the phase IIIb ProvIDHe study.* Annals of Oncology. 2025; 36 (Supplement 1): S103. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.277.
11. Bundesministerium der Justiz (BMJ). *Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist.* [online]. 2025 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf.
12. ClinicalTrials.Gov. *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*; *NCT02989857 / AG120-C-005* [online]. 2024 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857.
13. Czauderna C, Kirstein MM, Tews HC, et al. 2021. *Molecular Subtypes and Precision Oncology in Intrahepatic Cholangiocarcinoma.* Journal of clinical medicine. 2021; 10 (2803): 1–13. https://doi.org/10.3390/jcm10132803.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Biliäre Karzinome*; *Karzinome der Gallengänge und Gallenblase* [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/biliaere-karzinome/@@guideline/html/index.html.
15. EU Clinical Trials Register. *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*; *2015-005117-72 / AG120-C-005* [online]. 0000 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005117-72.
16. Europäische Kommission. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 4.5.2023 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tibsovo - Ivosidenib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates*; *C(2023)3129 (final)* [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/dec_158820_de.pdf.
17. European Medicines Agency (EMA). *ICH Topic E 9, Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials* [online]. 1998 [Zugriff: 26.05.2022]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf.
18. European Medicines Agency (EMA). *Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration* [online]. 2008 [Zugriff: 26.05.2022]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf.

19. European Medicines Agency (EMA). *Question and answer on adjustment for cross-over in estimating effects in oncology trials*; *EMA/845963/2018* [online]. 2018 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/question-answer-adjustment-cross-over-estimating-effects-oncology-trials_en.pdf.
20. European Medicines Agency (EMA). *Assessment report - Tibsovo*; *International non-proprietary name: ivosidenib*; *Procedure No. EMEA/H/C/005936/0000* [online]. 2023a [Zugriff: 25.11.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tibsovo.
21. European Medicines Agency (EMA). *EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application*; *Tibsovo (ivosidenib); Sponsor: Les Laboratoires Servier*; *EMADOC-360526170-1417853* [online]. 2023b [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
22. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products - Revision 6*; *Stand: 18.11.2023* [online]. 2024 [Zugriff: 02.02.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/anticancer-gl-rev-6-adopted-chmp-november-2023_en.pdf.
23. Friend E, Yadegarfar G, Byrne C, et al. 2011. *Development of a questionnaire (EORTC module) to measure quality of life in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder cancer, the EORTC QLQ-BIL21.* British Journal of Cancer. 2011; 104 (4): 587–592. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6606086.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pemigatinib (Cholangiokarzinom mit FGFR2-Fusion oder FGFR2-Rearrangement, nach mindestens 1 Vortherapie)* [online]. 2021 [Zugriff: 27.11.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5049/2021-10-07_AM-RL-XII_Pemigatinib_D-670_BAnz.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Mündliche Anhörung gemäß 5 § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses*; *hier: Ivosidenib (D-955)* [online]. 2023a [Zugriff: 28.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-972/2023-11-27_Wortprotokoll_Ivosidenib_D-955.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung 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* [online]. 2023b [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6839/2023-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ivosidenib_D-955.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivosidenib (Cholangiokarzinom mit IDH1-R132-Mutation, nach mind. 1*

Vortherapie) [online]. 2024a [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6411/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-955_BAnz.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivosidenib (Cholangiokarzinom mit IDH1-R132-Mutation, nach mind. 1 Vortherapie)*; *Vom 18. Januar 2024* [online]. 2024b [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10147/2024-01-18_AM-RL-XII_Ivosidenib_D-955_TrG.pdf.
29. Ghouri YA, Mian I, Blechacz B 2015. *Cancer review: Cholangiocarcinoma.* Journal of carcinogenesis. 2015; 14 (1): 1–10. https://doi.org/10.4103/1477-3163.151940.
30. Herschbach P, Keller M, Knight L, et al. 2004. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire.* British Journal of Cancer. 2004; 91 (3): 504–511. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601986.
31. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). *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. CLINICAL STUDY REPORT – SECOND ADDENDUM. [unveröffentlicht].* 2022.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden*; *Version 8.0 vom 19.12.2025* [online]. 2025 [Zugriff: 11.02.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
33. Kaupp-Roberts SD, Yadegarfar G, Friend E, et al. 2016. *Validation of the EORTC QLQ-BIL21 questionnaire for measuring quality of life in patients with cholangiocarcinoma and cancer of the gallbladder.* British Journal of Cancer. 2016; 115 (9): 1032–1038. https://doi.org/10.1038/bjc.2016.284.
34. Konstantinidou E, Maurer JR, Reyes SL, et al. 2023. *Prevalence and Clinicopathologic Characteristics of Hypercalcemia in Patients With Cholangiocarcinoma.* JAMA oncology. 2023; 9 (5): 714–717. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.0068.
35. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. 2021. *Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial.* The Lancet Oncology. 2021; 22 (5): 690–701. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00027-9.
36. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies*; *[online]* [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2025]. URL: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies.
37. Robert Koch-Institut (RKI). *Krebs ins Deutschland für 2021–2023, 15. Ausgabe* [online]. 2025 [Zugriff: 19.12.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile.
38. Servier Deutschland GmbH. *Datenanalysen der Studie ClarIDHy zur Stellungnahme. [unveröffentlicht].* 2023a.

39. Servier Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ivosidenib (Tibsovo®)*; *Modul 4 B - Anhang 4-G: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IsocitratDehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind* [online]. 2023b [Zugriff: 03.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6836/2023_07_13_Modul4B_Anhang_4_G_Ivosidenib.pdf.
40. Servier Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ivosidenib (Tibsovo®)*; *Modul 4 B - Anhang 4-H: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IsocitratDehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind* [online]. 2023c [Zugriff: 03.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6837/2023_07_13_Modul4B_Anhang_4_H_Ivosidenib.pdf.
41. Servier Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ivosidenib (Tibsovo®)*; *Modul 4 B - Anhang 4-I: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IsocitratDehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind* [online]. 2023d [Zugriff: 03.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6838/2023_07_13_Modul4B_Anhang_4_I_Ivosidenib.pdf.
42. Servier Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ivosidenib (Tibsovo®)*; *Modul 4 B: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IsocitratDehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind* [online]. 2023e [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6835/2023_07_13_Modul4B_Ivosidenib.pdf.
43. Servier Deutschland GmbH. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten*; *Stand: Dezember 2023* [online]. 2023f [Zugriff: 11.02.2026]. URL: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024073/tibsovo-r-250-mg-filmtabletten.
44. Victorson D, Soni M, Cella D 2005. *Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes.* Cancer. 2005; 106 (3): 494–504. https://doi.org/10.1002/cncr.21637.
45. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt; Diagnose C22 und C24* [online]. 2025 [Zugriff: 29.01.2026]. URL: https://www.krebsdaten.de/abfrage.
46. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. 2021. *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. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[24]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.12.2025
Zeitsegment	1946 to November 26, 2025
Suchfilter	Lefebvre (Lefebvre et al. 2024) – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Bile Duct Neoplasms/ or exp Biliary Tract Neoplasms/ or exp Cholangiocarcinoma/ or exp Adenoma, Bile Duct/	39719
2	(biliary tract ca* or cholangiocarcinom* or bile duct ca*).af.	30855
3	CCA.af.	13902
4	1 or 2 or 3	61833
5	(ivosidenib or AG-120 or AG120 or "AG 120").af.	379
6	1448347-49-6.rn.	0
7	5 or 6	379
8	exp randomized controlled trial/	653252
9	controlled clinical trial.pt.	95765
10	(randomized or placebo or randomly).ab.	1239805
11	clinical trials as topic.sh.	206238
12	trial.ti.	352494
13	8 or 9 or 10 or 11 or 12	1733317
14	exp animals/ not humans.sh.	5399083
15	13 not 14	1599517
16	4 and 7 and 15	18
17	remove duplicates from 16	18

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.12.2025	
Zeitsegment	1991 to October 2025	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Bile Duct Neoplasms/ or exp Biliary Tract Neoplasms/ or exp Cholangiocarcinoma/ or exp Adenoma, Bile Duct/	991
2	(biliary tract ca* or cholangiocarcinom* or bile duct ca*).af.	2099
3	CCA.af.	605
4	1 or 2 or 3	2911
5	(ivosidenib or AG-120 or AG120 or "AG 120").af.	99
6	4 and 5	29
7	remove duplicates from 6	28

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers

maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	01.12.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	ivosidenib OR AG-120 [Intervention]
Link	https://clinicaltrials.gov/search?intr=ivosidenib%20OR%20AG-120&viewType=Table
Treffer	**62**

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	01.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	ivosidenib, AG-120 [Contain any of these terms:]
Treffer	**19**

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.12.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	ivosidenib OR AG-120
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=ivosidenib+OR+AG-120
Treffer	**7**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Alle im Volltext geprüften Publikationen wurden eingeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrials.gov 2015. *A Phase 1, Open-label Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-AG-120 Following Single Oral Dose Administration in Healthy Male Subjects*: *NCT02489513 / AG120-C-003*. Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02489513, abgerufen am: 01.12.2025.
   Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrials.gov 2016. *A Phase 1, Open-Label, Randomized, 2-Period Crossover Study To Evaluate The Effect Of Food On AG-120 Pharmacokinetics Following Single Oral Dose Administration To Healthy Subjects*: *NCT02579707 / AG120-C-004*. Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02579707, abgerufen am: 01.12.2025.
   Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrials.gov 2017. *An Open-Label, 2-Period, Fixed Sequence Study to Determine the Effect of Multiple Oral Doses of Itraconazole on the Single Dose Pharmacokinetics of AG 120 in Healthy Adult Subjects*: *NCT02831972 / AG120-C-007*. Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02831972, abgerufen am: 01.12.2025.
   Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrials.gov 2018. *A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of AG-120 (Ivosidenib) in Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment or Normal Hepatic Function*: *NCT03282513 / AG120-C-012*. Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03282513, abgerufen am: 01.12.2025.
   Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrials.gov 2018. *A Phase 1, Single-Dose, Open-Label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of AG-120 in Healthy Male Japanese Subjects Relative to Healthy Male Caucasian Subjects*: *NCT03071770 / AG120-C-006*. Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://clinicaltrials.gov/study/NCT03071770, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.

6. ClinicalTrials.gov 2018. *Expanded Access Program for Ivosidenib (AG-120) Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation*: *NCT03245424 / AG120-C-010*. Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03245424, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
7. ClinicalTrials.gov 2022. *A Phase II of the IDH1 Inhibitor AG-120 in Combination With the Checkpoint Blockade Inhibitor, Nivolumab, for Patients With IDH1 Mutated Relapsed/Refractory AML and High Risk MDS*: *NCT04044209 / 2000024263*. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04044209, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
8. ClinicalTrials.gov 2022. *A Pilot/Phase 1b Study of Glasdegib-Based Treatment Combinations in Adult Patients With Relapsed AML Post Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation*: *NCT04655391 / 20456 / NCI-2020-10595 / 20456 / P30CA033572*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04655391, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrials.gov 2023. *A Multicenter, Pivotal Phase 3 Study of Iomab-B Prior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Versus Conventional Care in Older Subjects With Active, Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT02665065 / Iomab-01*. Actinium Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02665065, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrials.gov 2023. *A Phase 1, Multicenter, Single-Arm Study Evaluating Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, Safety, and Clinical Efficacy of Orally Administered Ivosidenib in Chinese Subjects With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation*: *NCT04176393 / CS3010-101*. CStone Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176393, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrials.gov 2024. *A Master Protocol for Biomarker-Based Treatment of AML (The Beat AML Trial)*: *NCT03013998 / BAML-16-001*. Beat AML L. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03013998, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A5.
12. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of Ivosidenib or Enasidenib in Combination With Induction Therapy and Consolidation Therapy Followed by Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome With Excess Blasts-2, With an IDH1 or IDH2 Mutation, Respectively, Eligible for Intensive Chemotherapy*: *NCT03839771 / HO150 / 2018-000451-41*. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03839771, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
13. ClinicalTrials.gov 2024. *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: *NCT02989857 / AG120-C-005*. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02989857, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.

14. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase I, Multi-Center, Open Label, Dose De-Escalation and Expansion Study of Gemcitabine and Cisplatin With AG120 or Pemigatinib for Advanced Cholangiocarcinoma*: *NCT04088188 / ACCRU-ICRN-1701 / NCI-2019-05811 / ACCRU-ICRN-1701 / P30CA015083*. Academic and Community Cancer Research United (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04088188, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
15. ClinicalTrials.gov 2024. *A Phase Ib Study of Fedratinib With IDH Inhibition in Advanced-Phase, IDH-Mutated Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms*: *NCT04955938 / IRB21-0483*. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04955938, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
16. ClinicalTrials.gov 2024. *A Prospective, Single-arm, Single-center, Phase II Clinical Study of Ivosidenib (AK112) Combined With CapeOX and Radiotherapy in Patients With Unresectable Metastatic MSS-type Colorectal Cancer: Efficacy and Safety Assessment*: *NCT06593548 / Miracle-03*. Fudan University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06593548, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
17. ClinicalTrials.gov 2024. *Ivosidenib in Combination With Azacitidine as First-line Treatment for Adult Patients With Newly Diagnosed AML With an IDH1 R132 Mutation Who Are Not Eligible to Receive Standard Induction Chemotherapy*: *NCT06181734 / iOM-070496*. iOMEDICO AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06181734, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A4.
18. ClinicalTrials.gov 2025. *A Multicenter, Single-Arm Phase I/II Clinical Study of the Venetoclax, Ivosidenib, and Azacitidine Triple-Drug Regimen in the Treatment of Chemotherapy-eligible Adult Patients With IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06611839 / IIT2024067*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06611839, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
19. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1 Study of Oral LY3410738 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies With IDH1 or IDH2 Mutations*: *NCT04603001 / 18076 / 2020-002830-33 / I9Y-OX-JDHB / LOXO-IDH-20001*. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04603001, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
20. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1 Study of IDH1 Inhibition Using Ivosidenib as Maintenance Therapy for IDH1-mutant Myeloid Neoplasms Following Allogeneic Stem Cell Transplantation*: *NCT03564821 / 18-123*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03564821, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Safety Study of AG-120 or AG-221 in Combination With Induction Therapy and Consolidation Therapy in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 and/or IDH2 Mutation*: *NCT02632708 / AG120-221-C-001 / 2015-004290-33*. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02632708, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
22. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1, Multicenter, Randomized, Controlled, Open-Label, Perioperative Study of AG-120 and AG-881 in Subjects With Recurrent, Non-Enhancing, IDH1 Mutant, Low Grade Glioma*: *NCT03343197 / AG120-881-C-001*. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03343197, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
23. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Safety and Pharmacokinetic Study of Orally Administered Ivosidenib in Participants With IDH1-Mutated Malignancies and Hepatic or Renal Impairment*: *NCT07006688 / S095031-218 / 2024-517923-38-00*. Servier Bio-Innovation LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07006688, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
24. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Activity Study of Orally Administered AG-120 in Subjects With Advanced Solid Tumors, Including Glioma, With an IDH1 Mutation*: *NCT02073994 / AG120-C-002*. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02073994, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
25. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1/2, Safety Lead-in and Dose Expansion, Open-label, Multicenter Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Preliminary Activity of Ivosidenib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Previously Treated Subjects With Nonresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With an IDH1 Mutation*: *NCT05921760 / CL1-95031-006*. Servier Bio-Innovation LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05921760, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
26. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1b Multi-center Study of the FLT3 Inhibitor Gilteritinib in Combination With the IDH1 Inhibitor Ivosidenib or the IDH2 Inhibitor Enasidenib for Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Have Co-occurring FLT3/IDH1 or FLT3/IDH2 Mutations*: *NCT05756777 / 22-174*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05756777, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
27. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1b Trial of Ivosidenib Combined With Ruxolitinib in IDH1-Mutated Advanced-Phase MPNs*: *NCT06291987 / IRB23-1681*. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06291987, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
28. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1b/2, Safety Lead-in and Dose-Expansion, Open Label, Multicenter Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Preliminary Activity of Ivosidenib in Combination With Durvalumab and Gemcitabine/Cisplatin as First-line*

Therapy in Participants With Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With an IDH1 Mutation: *NCT06501625 / S095031-210 / 2024-514261-19-00*. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06501625, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.

29. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 1b/2 Open-Label, Randomized Study of 2 Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine: Oral AG-120 Plus Subcutaneous Azacitidine and Oral AG-221 Plus SC Azacitidine in Subjects With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Harboring an IDH1 or an IDH2 Mutation, Respectively, Who Are Not Candidates to Receive Intensive Induction Chemotherapy*: *NCT02677922 / AG-221-AML-005 / 2015-003951-23*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02677922, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A3.
30. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 2, Open-label, Multicenter Study of Orally Administered Ivosidenib in Previously Treated Japanese Subjects With Nonresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma With an IDH1 Mutation*: *NCT06081829 / CL2-95031-008*. Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06081829, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
31. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 3, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of Ivosidenib in Participants ≥18 Years of Age With Locally Advanced or Metastatic Conventional Chondrosarcoma With an IDH1 Mutation, Untreated or Previously Treated With 1 Systemic Treatment Regimen*: *NCT06127407 / CL3-95031-007*. Servier Bio-Innovation LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06127407, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
32. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase 3, Multicenter, Open Label, Randomized, Non-comparative Two-arm Study of Ivosidenib (IVO) Monotherapy and Azacitidine (AZA) Monotherapy in Adult Patients With Hypomethylating Agent (HMA) Naive Myelodysplastic Syndromes (MDS) With an Isocitrate Dehydrogenase-1 (IDH1) Mutation (PyramIDH Study)*: *NCT06465953 / S095031-178 / 2023-510155-37*. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06465953, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
33. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase I, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation and Expansion, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Activity Study of Orally Administered AG-120 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies With an IDH1 Mutation*: *NCT02074839 / AG120-C-001*. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02074839, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
34. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase I, Single-Center, Open-Label, Dose De-escalation and Expansion Study Ivosidenib + mFOLFIRINOX in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT05209074 / CASE7221*. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05209074, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.

35. ClinicalTrials.gov 2025. *A Phase II, Randomized, Active-Controlled, Multi-Center Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Guided by Genomic Profiling Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site Who Have Received Three Cycles of Platinum Doublet Chemotherapy*: *NCT03498521 / MX39795 / 2017-003040-20*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03498521, abgerufen am: 01.12.2025.
    Ausschlussgrund: A1.
36. ClinicalTrials.gov 2025. *A Pilot Study of Ivosidenib for Patients With Clonal Cytopenia of Undetermined Significance and Mutations in IDH1*: *NCT05030441 / 202110038*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030441, abgerufen am: 01.12.2025.
    Ausschlussgrund: A1.
37. ClinicalTrials.gov 2025. *A Prospective, Single-arm, Open-label, Multicenter Phase II Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Ivosidenib Maintenance Therapy After Allogeneic Stem Cell Transplantation (alloSCT) in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Myelodysplastic Neoplasia (MD) Carrying an IDH1 Mutation*: *NCT06717958 / TUD-PIVOT1-085*. Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06717958, abgerufen am: 01.12.2025.
    Ausschlussgrund: A1.
38. ClinicalTrials.gov 2025. *A Prospective Non-interventional Study Documenting the Management and Outcomes of Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT04777916 / ALFA PPP Study*. Acute Leukemia French Association (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777916, abgerufen am: 01.12.2025.
    Ausschlussgrund: A5.
39. ClinicalTrials.gov 2025. *A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Study of IDH1 Inhibition Using Ivosidenib as Maintenance Therapy for IDH1-mutant Acute Myeloid Leukemia Following Allogeneic Stem Cell Transplantation*: *NCT06707493 / 24-641*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06707493, abgerufen am: 01.12.2025.
    Ausschlussgrund: A1.
40. ClinicalTrials.gov 2025. *A Single Arm, Open-label Phase 3b Study to Describe the Safety and Tolerability of Ivosidenib in Combination With Azacitidine in Adult Patients Newly Diagnosed With IDH1m Acute Myeloid Leukemia (AML) Ineligible for Intensive Induction Chemotherapy*: *NCT05907057 / DIM-95031-006 / 2022-501709-11*. Servier Affaires Médicales (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05907057, abgerufen am: 01.12.2025.
    Ausschlussgrund: A5.
41. ClinicalTrials.gov 2025. *A Single-arm Phase II Multicenter Study of IDH1 (AG 120) Inhibitor in Patients With IDH1 Mutated Myelodysplastic Syndrome*: *NCT03503409 / IDIOME-STUDY*. Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03503409, abgerufen am: 01.12.2025.
    Ausschlussgrund: A1.
42. ClinicalTrials.gov 2025. *An Open-Label Early Access Phase 3b Study of Ivosidenib in Patients With a Pretreated Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma*: *NCT05876754 / DIM-95031-002 / 2022-501463-40*. Servier Affaires Médicales (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05876754, abgerufen am:

01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
43. ClinicalTrials.gov 2025. *IMPACT-AML: A Randomized Pragmatic Clinical Trial for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. IMPACT-AML RPCT*: *NCT06713837 / IRST204.07 / 2024-514517-35-00 / 101104421*. Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori Dino Amadori IRST S.r.l. IRCCS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06713837, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
44. ClinicalTrials.gov 2025. *Ivosidenib and Azacitidine With or Without Venetoclax in Adult Patients With Newly Diagnosed IDH1-Mutated AML or MDS/AML Considered Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *NCT07075016 / HO173 / 2024-512753-24*. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07075016, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A5.
45. ClinicalTrials.gov 2025. *Ivosidenib Combined With Venetoclax and Azacitidine for the Treatment of Newly Diagnosed IDH1 Mutation Acute Myeloid Leukemia: a Prospective, Single-arm, Two-cohorts, Study*: *NCT07007949 / IVO01*. The First Affiliated Hospital of Soochow University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07007949, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A5.
46. ClinicalTrials.gov 2025. *Ivosidenib in Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma With IDH1 R132 Mutation After at Least One Prior Systemic Treatment - a Prospective, Multicenter, Observational Study in Germany*: *NCT06607302 / iOM-040498*. iOMEDICO AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06607302, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
47. ClinicalTrials.gov 2025. *Molecular Targeted Maintenance Therapy Versus Standard of Care in Advanced Biliary Cancer: an International, Randomised, Controlled, Open-label, Platform Phase 3 Trial*: *NCT05615818 / UC-GMP-2201 - PRODIGE 78 / 2022-000190-19 / 2022-502403-30-00*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05615818, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
48. ClinicalTrials.gov 2025. *MRD-positive AML: a Prospective, Single-arm, Multicenter Platform Clinical Study*: *NCT07131059 / IIT2024032*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07131059, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A5.
49. ClinicalTrials.gov 2025. *Multicenter, Platform-type Clinical Study of Refractory/Recurrent Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06265545 / IIT2024001*. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, China (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06265545, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
50. ClinicalTrials.gov 2025. *NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) - Phase 2 Subprotocol of AG-120 (Ivosidenib) in Patients With Tumors Harboring IDH1 Mutations*: *NCT04195555 / NCI-2019-08098 / NCI-2019-08098 / APEC1621K / APEC1621K / U10CA180886*. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04195555, abgerufen am:

01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
51. ClinicalTrials.gov 2025. *OBServatory of Compassionate Use of IVOsidenib in France for Patients With Acute Myeloid Leukemia*: *NCT06377579 / FILObsLAM_IVOOBS*. French Innovative Leukemia Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06377579, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A5.
52. ClinicalTrials.gov 2025. *Oral Decitabine-Based Maintenance Therapy in Patients With AML in Remission*: *NCT05010772 / 2021-0237 / NCI-2021-08496 / 2021-0237*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05010772, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
53. ClinicalTrials.gov 2025. *Phase 1 Trial of Ivosidenib and FLAG Chemotherapy in Relapsed/Refractory IDH1+ Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT04250051 / NU 19H05 / STU00210558 / NU 19H05 / P30CA060553 / NCI-2019-08390*. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04250051, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
54. ClinicalTrials.gov 2025. *Phase 1b/2 Study of Oral Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Combination With the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib or the Targeted Mutant IDH2 Inhibitor Enasidenib*: *NCT04774393 / 2020-1220 / NCI-2021-00893 / 2020-1220*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04774393, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A2.
55. ClinicalTrials.gov 2025. *Phase Ib/II Investigator Initiated Study of the IDH1-Mutant Inhibitor Ivosidenib (AG120) With the BCL2 Inhibitor Venetoclax +/- Azacitidine in IDH1-Mutated Hematologic Malignancies*: *NCT03471260 / 2017-0490 / NCI-2018-00921 / 2017-0490*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03471260, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
56. ClinicalTrials.gov 2025. *Phase II Investigator Sponsored Study of CPX-351 in Combination With Ivosidenib for Patients With IDH1 Mutated Acute Myeloid Leukemia or High-Risk MDS*: *NCT04493164 / 2020-0096 / NCI-2020-05258 / 2020-0096*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04493164, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A2.
57. ClinicalTrials.gov 2025. *Phase II Study of AG-120 in IDH1 Mutant Chondrosarcoma*: *NCT04278781 / 19-393*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04278781, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
58. ClinicalTrials.gov 2025. *Phase II Study of IDH1 Inhibitor Ivosidenib and Nivolumab in IDH1 Mutant Gliomas and Advanced Solid Tumors*: *NCT04056910 / HCC 19-096*. Jason J. Luke M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04056910, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
59. ClinicalTrials.gov 2025. *Prospective Analysis of Frailty Phenotype Assessments to Optimize Treatment Strategies for Older Patients With Hematologic Malignancies*: *NCT03680677 / UPCC 06718 / 831340*. Abramson Cancer Center at Penn Medicine

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03680677, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.

60. ClinicalTrials.gov 2025. *Randomized, Sequential, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy of IDH Targeted/Non- Targeted Versus Non-targeted/IDH-targeted Approaches in the Treatment of Newly Diagnosed IDH Mutated AML Patients Not Candidates for Intensive Induction Therapy (I- DATA Study)*: *NCT05401097 / OSU-21330 / NCI-2022-01324 / R01CA262496*. Alice Mims (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05401097, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A3.
61. ClinicalTrials.gov 2025. *Repeatability of Magnetic Resonance Imaging in Patients With IDH1 Mutant Glioma on Ivosidenib*: *NCT06648473 / PRO00116521*. Duke University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06648473, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
62. CTIS 0000. *A Phase 1 study to test for safety and activity of an oral investigational drug, in patients with AML or other blood or bone marrow malignacies with an IDH1 mutation*: *EUCT-2024-511344-11-00 / AG120-C-001 / NCT02074839 / 2014-000480-40*. Institut De Recherches Internationales Servier IRIS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511344-11-00, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
63. CTIS 0000. *A Phase 1 study to test the safety of an oral investigational drug (either AG-120 or AG-221) in combination with standard chemotherapeutic treatment for patients newly diagnosed with a blood malignancy (AML) with an IDH1 mutation and/or IDH2 mutation*: *EUCT-2024-511380-29-00 / NCT02632708 / 2015-004290-33*. Institut De Recherches Internationales Servier IRIS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511380-29-00, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
64. CTIS 0000. *A Phase 1b/2, Safety Lead-in and Dose-Expansion, Open label, Multicenter Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Preliminary Activity of Ivosidenib in Combination with Durvalumab and Gemcitabine/Cisplatin as First-line Therapy in Participants with Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma with an IDH1 Mutation*: *EUCT-2024-514261-19-00 / NCT06501625*. Institut De Recherches Internationales Servier IRIS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514261-19-00, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
65. CTIS 0000. *A Phase 1b/2 Open-Label, Randomized Study of 2 Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine: Oral AG-120 Plus Subcutaneous Azacitidine and Oral AG-221 Plus SC Azacitidine in Subjects With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Harboring an IDH1 or an IDH2 Mutation, Respectively, Who Are Not Candidates to Receive Intensive Induction Chemotherapy*: *EUCT-2024-511722-31-00 / NCT02677922 / 2015-003951-23*. Celgene Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511722-31-00, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.

66. CTIS 0000. *A phase 3, multicenter, open label, randomized, non-comparative two-arm study of ivosidenib (IVO) monotherapy and azacitidine (AZA) monotherapy in adult patients with hypomethylating agent (HMA) naive myelodysplastic syndromes (MDS) with an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) mutation (PyramIDH study)*: *EUCT-2023-510155-37-00 / NCT06465953*. Institut De Recherches Internationales Servier IRIS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510155-37-00, abgerufen am: 01.12.2025.
    Ausschlussgrund: A1.
67. CTIS 0000. *A Phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ivosidenib in participants ≥18 years of age with locally advanced or metastatic conventional chondrosarcoma with an IDH1 mutation, untreated or previously treated with 1 systemic treatment regimen (CHONQUER study)*: *EUCT-2023-508507-20-00 / NCT06127407*. Institut De Recherches Internationales Servier IRIS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508507-20-00, abgerufen am: 01.12.2025.
    Ausschlussgrund: A1.
68. CTIS 0000. *A single arm, open-label Phase 3b study to describe the safety and tolerability of ivosidenib in combination with azacitidine in adult patients newly diagnosed with IDH1m acute myeloid leukemia (AML) ineligible for intensive induction chemotherapy*: *EUCT-2022-501709-11-00 / NCT05907057*. Servier Affaires Medicales (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501709-11-00, abgerufen am: 01.12.2025.
    Ausschlussgrund: A5.
69. CTIS 0000. *adIVO – A phase II trial of ivosidenib maintenance after SOC adjuvant chemotherapy in curative mIDH1 cholangiocarcinoma*: *EUCT-2024-520219-42-00*. Frankfurter Institut Fuer Klinische Krebsforschung IKF GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-520219-42-00, abgerufen am: 01.12.2025.
    Ausschlussgrund: A1.
70. CTIS 0000. *An Open-Label Early Access Phase 3b Study of Ivosidenib in Patients With a Pretreated Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma*: *EUCT-2022-501463-40-00 / DIM-95031-002*. Servier Affaires Medicales (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501463-40-00, abgerufen am: 01.12.2025.
    Ausschlussgrund: A1.
71. CTIS 0000. *An Open-Label Early Access Phase 3b Study of Ivosidenib in Patients With a Pretreated Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma*: *EUCT-2022-501463-40-01 / DIM-95031-002*. Servier Affaires Medicales (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501463-40-01, abgerufen am: 01.12.2025.
    Ausschlussgrund: A1.
72. CTIS 0000. *FILO-AML-01-MIVONU A single arm phase II study investigating the efficacy and safety of the addition of ivosidenib to oral azacitidine (Onureg®) in patients over 55 with Acute Myeloid Leukemia (AML) and IDH1 mutation, in complete remission after intensive chemotherapy. A study of the French AML Intergroup*: *EUCT-2025-521322-14-00 / FILO-AML-01-MIVONU*. French Innovative Leukemia Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-

trials/?lang=en&EUCT=2025-521322-14-00, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.

73. CTIS 0000. *HOVON 150 AML: A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ivosidenib or enasidenib in combination with induction therapy and consolidation therapy followed by maintenance therapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome with excess blasts-2, with an IDH1 or IDH2 mutation, respectively, eligible for intensive chemotherapy*: *EUCT-2022-502832-37-00 / 2018-000451-41*. Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hovon) Stichting (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502832-37-00, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
74. CTIS 0000. *HOVON 173 AML: Ivosidenib and Azacitidine With or Without Venetoclax in Adult Patients With Newly Diagnosed IDH1-Mutated AML or MDS/AML Considered Ineligible for Intensive Chemotherapy*: *EUCT-2024-512753-24-00*. Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hovon) Stichting (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512753-24-00, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A5.
75. CTIS 0000. *IDIOME study: A single-arm phase II multicenter study of IDH1 (AG-120) inhibitor in patients with IDH1 mutated Myelodysplastic Syndrome*: *EUCT-2024-515352-20-00 / NCT03503409 / 2017-003681-27*. Groupe Francophone Des Myelodysplasies, Groupe Francophone Des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515352-20-00, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
76. CTIS 0000. *IMPACT-AML: A RANDOMIZED PRAGMATIC CLINICAL TRIAL FOR RELAPSE OR REFRACTORY ACUTE MYELOID LEUKEMIA*: *EUCT-2024-514517-35-00 / IRST204.07*. Istituto Romagnolo Per Lo Studio Dei Tumori Dino Amadori IRST S.r.l. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514517-35-00, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
77. CTIS 0000. *Phase Ia/IIb study of PHD inhibitor molidustat in combination with IDH1 inhibitor ivosidenib in IDH1-mutated relapsed/refractory AML or MDS/AML patients*: *EUCT-2024-514051-15-00 / 2021-006895-17*. Medizinische Hochschule Hannover (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514051-15-00, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
78. CTIS 0000. *Prospective Evaluation of Ivosidenib Maintenance Following Allogeneic Stem Cell Transplantation (alloSCT) In Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) or High-Risk Myelodysplastic Neoplasia (HR-MDS) with IDH1 Mutation (PIVOT)*: *EUCT-2023-509055-14-00 / NCT06717958*. Technische Universitat Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509055-14-00, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
79. CTIS 0000. *SAFIR ABC10 : Molecular targeted maintenance therapy versus standard of care in advanced biliary cancer: an international, randomised, controlled, open-label, platform phase 3 trial*: *EUCT-2023-508100-38-00 / NCT05615818*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-

trials/?lang=en&EUCT=2023-508100-38-00, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
80. EU-CTR 0000. *A Phase 1b/2 Open-Label, Randomized Study of 2 Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine: Oral AG-120 Plus Subcutaneous Azacitidine and Oral AG-221 P(...)*: *2015-003951-23*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003951-23, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
81. EU-CTR 0000. *A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of ivosidenib or enasidenib in combination with induction therapy and consolidation therapy followed by maintenance therap(...)*: *2018-000451-41*. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000451-41, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
82. EU-CTR 0000. *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*: *2015-005117-72 / AG120-C-005*. Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005117-72, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
83. EU-CTR 0000. *A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemoth(...)*: *2017-003040-20*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
84. EU-CTR 0000. *A single-arm phase II multicenter study of IDH1 (AG 120) inhibitor in patients with IDH1 mutated myelodysplastic syndrome*: *2017-003681-27 / NCT02197676*. Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003681-27, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.
85. EU-CTR 0000. *Phase Ia/IIb study of PHD inhibitor molidustat in combination with IDH1 inhibitor ivosidenib in IDH1-mutated relapsed/refractory AML or MDS/AML patients*: *2021-006895-17*. Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006895-17, abgerufen am: 01.12.2025.
Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ClarIDHy (AG120-C-005)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist der Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Einfluss auf die Lebensqualität von Ivosidenib vs. Placebo bei Patienten mit Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1) mutiertem, fortgeschrittenem (nicht-resektabel oder metastasiert) Cholangiokarzinom mit nachgewiesener Progression unter vorangegangener Therapie (mindestens eine, maximal zwei Therapielinien für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom), wobei mindestens ein vorangegangenes Regime Gemcitabin oder 5-Fluorouracil (5-FU) enthalten haben muss. **Primärziel:** Nachweis der Wirksamkeit von Ivosidenib anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß der Bewertung eines unabhängigen radiologischen Zentrums (IRC) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit nicht-resektablem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer IDH1-Mutation. **Sekundärziele:** • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ivosidenib im Vergleich zu Placebo. • Bewertung des PFS gemäß der Beurteilung des Prüfarztes. • Vergleich der Wirksamkeit von Ivosidenib mit Placebo anhand des Gesamtüberlebens (OS), der objektiven Ansprechrate (ORR), der Dauer des Ansprechens (DOR) und der Zeit bis zum Ansprechen (TTR), wobei das Ansprechen vom Prüfarzt und vom IRC beurteilt wird. • Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) unter Ivosidenib im Vergleich zu Placebo anhand der Fragebögen zur Lebensqualität der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21), des Patient Global Impression of Change (PGI-C) und des Patient Global Impression of Severity (PGI-S). • Bewertung der gesundheitsökonomischen Aspekte anhand des European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level (EQ-5D-5L) Fragebogens. • Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Ivosidenib. • Bewertung der PK/pharmakodynamischen Zusammenhänge von Ivosidenib und 2-Hydroxyglutarat (2-HG) in Blutproben. Hinsichtlich des Primärziels wird die folgende statistische Hypothese getestet: H_{01} (Nullhypothese): $\Theta_1 \geq 0$ vs. H_{a1} (Alternativhypothese): $\Theta_1 < 0$ wobei Θ_1 das logarithmierte Hazard Ratio (HR) des PFS zwischen dem Ivosidenib-Arm (Interventionsgruppe) und dem Placebo-Arm (Kontrollgruppe) ist.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Darüber hinaus wird die folgende statistische Hypothese hinsichtlich des Sekundärziels des Vergleichs der Wirksamkeit anhand des OS getestet: H_{02} (Nullhypothese): $\Theta_2 \geq 0$ vs. H_{a2} (Alternativhypothese): $\Theta_2 < 0$ wobei Θ_2 das logarithmierte HR des OS zwischen dem Ivosidenib-Arm (Behandlungsgruppe) und dem Placebo-Arm (Kontrollgruppe) ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Randomisierung im Verhältnis 2 : 1 auf die Studienarme Ivosidenib und Placebo. Stratifizierung der Randomisierung nach Anzahl der vorangegangenen systemischen Behandlungen der fortgeschrittenen Erkrankung (1 vs. 2).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll (08. August 2016) wurde elfmal geändert. Die wichtigsten Änderungen des Protokolls sind im Folgenden aufgeführt: <u>Amendment 1, Version 2.0 (05. Oktober 2016) Global</u> • Es wurde klargestellt, dass der primäre Endpunkt PFS auf der Bewertung durch ein IRC anstelle der Bewertung durch den Prüfarzt basierte. • Der sekundäre Endpunkt PFS wurde dahingehend angepasst, dass er vom Prüfarzt und nicht vom IRC bewertet wird und die sekundären Endpunkte des Ansprechens (OS, ORR, DOR, TTR) vom Prüfarzt und vom IRC bewertet werden. • Die Anpassung der statistischen Annahmen führte zu einer Erhöhung der Anzahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen werden sollten, und zu einer Erhöhung der statistischen Aussagekraft für die Feststellung eines signifikanten Unterschieds. Die Anzahl der Studienzentren wurde geringfügig erhöht, um der größeren Stichprobengröße Rechnung zu tragen. • Die genauen IDH-Mutationsvarianten, auf die getestet werden sollte, wurden aufgelistet, um den Spezifikationen des Testverfahrens Rechnung zu tragen. • Das Screening-Fenster für Baseline-Scans wurde von innerhalb von 28 Tagen auf innerhalb von 21 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1 (C1D1) verkürzt. • Es wurde klargestellt, dass nach 54 Wochen (ca. 1 Jahr) die Scans alle 8 Wochen statt alle 9 Wochen durchgeführt werden sollten, wie es auch für die PFS- und Lebensqualitäts-Bewertungen im Follow-up vorgesehen war.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 2, Version 3.0 (07. November 2016) Global • Gemäß der Rückmeldung der Food and Drug Administration (FDA) war eine Dosis-Re-Eskalation im Falle von lebensbedrohlichen Ivosidenib-bezogenen Toxizitäten des Grades 4 nicht zulässig. • Die erforderlichen Voraussetzungen für Patienten, die die Studienbehandlung über das Fortschreiten der Erkrankung hinaus fortsetzen, wurden gemäß FDA-Feedback präzisiert: Im Falle eines radiologischen Progress gemäß RECIST Version 1.1, ohne eine klinische Verschlechterung, Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes (ECOG-PS) oder eines Fortschreiten der Erkrankung, das die Organfunktion nicht beeinträchtigt, kann der Proband die Studienbehandlung nach dem Ermessen des behandelnden Arztes und in Absprache mit dem medizinischen Betreuer fortsetzen. Amendment 2, Version 3.1 (28. April 2017) Vereinigtes Königreich • Entfernung der Abstinenz als Form der Empfängnisverhütung. • Das Wort „hoch“ wurde aus der Formulierung „eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden“ entfernt und es wurde klargestellt, welche Formen der Empfängnisverhütung der Definition von „wirksamen Formen der Empfängnisverhütung“ entsprechen. • Die Angaben zu möglichen Gründen, warum eine Entblindung erforderlich sein könnte, wurden durch den Vorschlag ersetzt, dass die Prüfärzte den Plan zur Aufhebung der Verblindung mit dem medizinischen Monitor besprechen sollten. • Um der Empfehlung in der Prüferinformation (Investigator’s brochure, IB) von Ivosidenib zu entsprechen, dass „Patienten während klinischer Studien routinemäßig auf Hautausschlag überwacht werden sollten“, wurde eine gründliche Untersuchung der Haut auf mögliche Ausschläge zum Behandlungsprotokoll hinzugefügt. Amendment 3, Version 4.0 (01. September 2017) Global • Aufnahme des Patient Global Impression of Change (PGI-C) und des Patient Global Impression of Severity (PGI-S) als zusätzliche HRQoL-Fragebögen. Dies entspricht der Forderung der FDA, ankerbasierte Fragebögen zusätzlich zum European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module (EORTC QLQ-BIL21) zu erheben. • Entfernung der Abstinenz als Form der Empfängnisverhütung; Entfernung von „hoch“ aus der Formulierung „eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden“

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und Klarstellung, welche Formen der Empfängnisverhütung der Definition von „wirksame Form der Empfängnisverhütung“ entsprechen, wie vom Vereinigten Königreich gefordert. • Entfernung der Formulierungen „oder Inhibitoren“ und „oder wenn die Medikamente während der Studie nicht ordnungsgemäß überwacht werden können“. Ergänzung der Ausschlusskriterien 9 und 10 um die Formulierung „mit engen therapeutischen Indizes“, da diese im Widerspruch dazu standen, etwas als Ausschluss zu bezeichnen (d. h. man kann nicht gleichzeitig ausschließen und „überwachen“). • Hinzufügung des folgenden Vorbehalts zum Ausschlusskriterium 17 gemäß der Abteilung für klinische Wissenschaft von Agios: „Patienten mit chronischem Hepatitis B (HBV), das gemäß der institutionellen Praxis angemessen supprimiert ist, sind zugelassen.“ • Hinzunahme des Ausschlusskriteriums 20 aufgrund der Anfrage aus Deutschland: „Der Ausschluss von Personen fehlt, die aufgrund einer gerichtlichen oder verwaltungsbehördlichen Anordnung in eine Einrichtung eingewiesen wurden, vgl. § 40 Abs. 1 Abs. 3 Nr. 4 Arzneimittelgesetz (AMG).“ • Hinzunahme des Ausschlusskriteriums 21 aufgrund der Anfrage aus Deutschlands: „Es fehlt der Ausschluss von Personen, die vom Sponsor, Prüfarzt oder Studienort abhängig sind, vgl. § 40 Abs. 1 Abs. 3 Nr. 3 b) und c) AMG in Verbindung mit Abschnitt 1.61 der International Council for Harmonisation (ICH)/Good Clinical Practice (GCP)-Leitlinie Themenbereich E6.“ • Aktualisierung des Textes über die Einnahme der Tabletten mit Lebensmitteln aufgrund der durch Agios genehmigten Formulierungen. • Änderung der Formulierung „Erwägen Sie das Unterbrechen“ in „Unterbrechen“ aufgrund der Anfrage aus Frankreichs: „Bitte ändern Sie Tabelle 1 (Management von unerwünschten Ereignissen) im Protokoll für diese Studie in Abschnitt 9.8.1 (Studienbehandlungs-Dosierungsänderungen und Abbruchkriterien) Dosierungsänderungen und Verzögerungen im Falle von unerwünschten Ereignissen des Grades 3 im Zusammenhang mit der Studienbehandlung, um den Abbruch der Studienbehandlung (Ivosidenib/ Placebo) bis zur Rückkehr zum Ausgangswert oder Grad 1 zu ermöglichen. Die Indikation ‚Erwägen Sie das Unterbrechen der Dosis von Ivosidenib /Placebo‘ scheint nicht spezifisch genug zu sein.“ • Um der Empfehlung in der IB von Ivosidenib zu entsprechen, dass „Patienten während klinischer Studien routinemäßig auf Hautausschlag überwacht werden sollten“, wurde die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erforderlichkeit einer gründlichen Untersuchung der Haut auf mögliche Ausschläge hervorgehoben. <u>Amendment 4, Version 5.0 (04. April 2018) Global</u> • Eine palliative Strahlentherapie zur Behandlung symptomatischer Nicht-Ziel-Läsionen, die nicht anderweitig medizinisch behandelt werden konnten, wurde nach Überprüfung des Fortschreitens der Erkrankung und nach Aufhebung der Verblindung sowie im Rahmen der Fortführung der Behandlung mit Ivosidenib über das Fortschreiten der Erkrankung hinaus mit Genehmigung der medizinischen Überwachung erlaubt. • Die Informationen zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln wurden in Übereinstimmung mit der IB von Ivosidenib, Version 7.0, überarbeitet. • Das Ausschlusskriterium 10, das Patienten ausschließt, die Medikamente aus der Gruppe der Substrate des P-Glykoprotein (P-gp) Transporters mit einem engen therapeutischen Fenster einnehmen, es sei denn, sie können innerhalb von ≥ 5 Halbwertszeiten vor der Verabreichung der Studienbehandlung auf andere Medikamente umgestellt werden, wurde entfernt. • Hämatologie, Serumchemie, zirkulierende Tumor-Desoxyribonukleinsäure (DNA) und explorative Biomarker-Bewertungen waren sowohl am Ende der Behandlung (EOT) als auch zu C1D1 nach Behandlungswechsel erforderlich. Es wurde klargestellt, dass diese Laboruntersuchungen nicht wiederholt werden müssen, wenn C1D1 nach Behandlungswechsel innerhalb von 3 Tagen nach dem EOT-Termin stattfindet. • Die Liste der Medikamente, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können, wurde erweitert und aktualisiert. <u>Amendment 4, Version 5.1 (20. Juni 2018) Republik Südkorea</u> • Hinzunahme des PGI-C und des PGI-S als zusätzliche HRQoL-Erhebung, entsprechend der Forderung der FDA ankerbasierte Fragbögen zusätzlich zu EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21 zu erheben. • Entfernung der Abstinenz als Form der Empfängnisverhütung; Entfernung von „hoch“ aus der Formulierung „eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden“ und Klarstellung, welche Formen der Empfängnisverhütung der Definition von „wirksamen Formen der Empfängnisverhütung“ entsprechen, wie vom Vereinigten Königreich gefordert. • Hinzufügung des folgenden Vorbehalts zum Ausschlusskriterium 17 gemäß der Abteilung für klinische Wissenschaft von Agios: „Patienten mit chronischem HBV, das gemäß der institutionellen Praxis angemessen supprimiert ist, sind zugelassen.“

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Auf Antrag Deutschlands wurde das Ausschlusskriterium 21 hinzugefügt: „Es fehlt der Ausschluss von Personen, die vom Sponsor, Prüfarzt oder Studienort abhängig sind, vgl. § 40 Abs. 1 Abs. 3 Nr. 3 b) und c) AMG in Verbindung mit Abschnitt 1.61 der ICH/GCP-Leitlinie Themenbereich E6.“ • Der Text über die Einnahme der Tabletten mit Lebensmitteln wurde entsprechend der aktualisierten, genehmigten Lebensmittelsprache von Agios aktualisiert. • Auf Antrag Frankreichs wurde „Erwägen Sie das Unterbrechen“ in „Unterbrechen“ geändert: „Bitte ändern Sie Tabelle 1 (Management von unerwünschten Ereignissen) im Protokoll für diese Studie in Abschnitt 9.8.1 (Studienbehandlungs-Dosierungsänderungen und Abbruchkriterien) Dosierungsänderungen und Verzögerungen im Falle von unerwünschten Ereignissen des Grades 3 im Zusammenhang mit der Studienbehandlung, um den Abbruch der Studienbehandlung (Ivosidenib/Placebo) bis zur Rückkehr zum Ausgangswert oder Grad 1 zu ermöglichen. Die Indikation ‚Erwägen Sie das Unterbrechen der Dosis von Ivosidenib /Placebo‘ scheint nicht spezifisch genug zu sein.“ • Eine palliative Strahlentherapie zur Behandlung symptomatischer Nicht-Ziel-Läsionen, die nicht anderweitig medizinisch behandelt werden konnten, wurde nach Überprüfung des Fortschreitens der Erkrankung und nach Aufhebung der Verblindung mit Genehmigung der medizinischen Überwachung erlaubt. • Die Informationen zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln wurden in Übereinstimmung mit der IB von Ivosidenib, Version 7.0, überarbeitet. • Hämatologie, Serumchemie, zirkulierende Tumor-DNA und explorative Biomarker-Bewertungen waren sowohl am EOT als auch beim Behandlungswechsel von C1D1 erforderlich. Es wurde klargestellt, dass diese Laboruntersuchungen nicht wiederholt werden müssen, wenn der Behandlungswechsel C1D1 innerhalb von 3 Tagen nach dem EOT-Termin stattfindet. • Um der Empfehlung in der IB von Ivosidenib zu entsprechen, dass „Patienten während klinischer Studien routinemäßig auf Hautausschlag überwacht werden sollten“, wurde die Erforderlichkeit einer gründlichen Untersuchung der Haut auf mögliche Ausschläge hervorgehoben. • Die Liste der Medikamente, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können, wurde erweitert und aktualisiert. <u>Amendment 4, Version 5.2 (10. August 2018) Frankreich</u> • Hinzunahme eines neuen Ausschlusskriteriums zum Ausschluss von Patienten mit bekannter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie in der Anamnese.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hinzunahme eines neuen Abschnitts 9.8.1.2 (Kriterien für das Aussetzen der Dosis). • Hinzunahme eines neuen Abschnitts 9.10 (Sonstige potenzielle Risiken). Amendment 5, Version 6.0 (01. März 2019) Global und Amendment 5, Version 6.1 (01. März 2019) Republik Südkorea (Anmerkung: Die länderspezifische Protokollversion für Frankreich (Version 5.2 unter Amendment 4) wurde mit der globalen Protokollversion in Amendment 5 (Version 6.0) vereinheitlicht) • Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, die den Umgang mit Patienten nach der Entblindung der Studie beschreibt, um den Prüfärzten und Studienteams den Plan für die Zeit nach der Entblindung proaktiv zu vermitteln. • Hinzunahme eines Ausschlusskriteriums zum Ausschluss von Patienten mit bekannter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie in der Anamnese auf Antrag einer Gesundheitsbehörde. • Es wurde ein neuer Abschnitt 11.3 (Sonstige potenzielle Risiken) hinzugefügt, in dem Leukoenzephalopathie und sensomotorische Neuropathie/Polyneuropathie als weitere potenzielle Risiken im Zusammenhang mit Ivosidenib beschrieben werden, um die Konsistenz mit den Sicherheitshinweisen in anderen klinischen Studienprotokollen von Ivosidenib zu gewährleisten. Amendment 6, Version 7.0 (16. Juni 2021) Global und Amendment 6, Version 7.1 (18. Juni 2021) Republik Südkorea Der primäre Grund für das Protocol Amendment war es, den Sponsor der Studie zu wechseln.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Die Patienten müssen alle der folgenden Kriterien erfüllen, um an der Studie teilzunehmen: 1. ≥ 18 Jahre 2. 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 ablative Therapien in Frage kommt 3. 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) 4. ECOG-PS 0 oder 1 5. Geschätzte Lebenserwartung von ≥ 3 Monaten 6. Mindestens eine bewertbare und messbare Läsion gemäß der Definition von RECIST Version 1.1. Bei Patienten mit vorangegangener lokaler Therapie (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Embolisation, Chemoembolisation, Radiofrequenz-Ablation oder Bestrahlung) muss sich die messbare

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Läsion außerhalb des Behandlungsfeldes befinden oder bei Lage im Behandlungsfeld nach Therapieabschluss ≥ 20 % Größenzunahme gezeigt haben. 7. Nachgewiesene Krankheitsprogression nach mindestens einer und nicht mehr als zwei vorangegangenen systemischen Therapien für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom (nicht-resektabel oder metastasierend). Die Patienten mussten mindestens eine Gemcitabin- oder 5-FU-haltige Behandlung für das fortgeschrittene Cholangiokarzinom erhalten haben. Eine systemische adjuvante Chemotherapie wurde als absolvierte Therapielinie betrachtet, wenn während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie ein Krankheitsprogression dokumentiert wurde. 8. Die Toxizitäten im Zusammenhang mit einer früheren Krebs-therapie müssen bis zur Baseline-Untersuchung abgeklungen sein, es sei denn, sie wurden durch medizinische Behandlung stabilisiert. 9. Adäquate hämatologische Funktion, nachgewiesen durch: a. Absolute Neutrophilen Zahl ≥ 1.500/mm^3 oder 1,5 × 10^9/l b. Hämoglobin ≥ 8 g/dl c. Thrombozyten ≥ 100.000/mm^3 or 100 × 10^9/l 10. Adäquate Leberfunktion, nachgewiesen durch: a. Gesamtserumbilirubin ≤ 2 × obere Grenze der Norm (ULN), außer wenn durch das Gilbert-Syndrom ausgelöst b. Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin Aminotransferase (ALT) ≤ 5 × ULN 11. Adäquate Nieren-Funktion, nachgewiesen durch: a. Serumkreatinin < 1,5 × ULN oder b. Kreatinin Clearance ≥ 50 ml/min basierend auf der Schätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach Cockcroft-Gault: (140 − Alter) × (Gewicht in kg) × (0,85 bei Frauen)/72 × Serumkreatinin 12. In der Lage sein, die Einwilligungserklärung zu verstehen und auch dazu bereit sein, sie zu unterzeichnen und die während der Studie geplanten Besuche, Behandlungspläne, Verfahren und Labortests, einschließlich serieller peripherer Blutentnahmen und Urinproben, einzuhalten. Ein gesetzlich bevollmächtigter Vertreter kann im Namen eines Patienten einwilligen, wenn dieser nicht in der Lage ist, seine Einwilligungserklärung nach Aufklärung zu erteilen, sofern dies vom Institutional Review Board / Independent Ethics Committee des Prüfzentrums akzeptiert und genehmigt wird. (Patienten, die keine der Sprachen beherrschen, in denen der EORTC QLQ-C30, der EORTC QLQ-BIL21, der PGI-C, der PGI-S oder der EQ-5D-5L zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung standen, mussten die HRQoL- / Gesundheitsökonomie-Instrumente nicht ausfüllen und durften dennoch an der Studie teilnehmen, vorausgesetzt, alle anderen Zulassungskriterien wurden erfüllt).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		13. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie einen negativen Serum-Schwangerschaftstest vorweisen oder im Falle eines zweideutigen Serum-Schwangerschaftstests eine Bestätigung eines Gynäkologen vorlegen. Frauen im gebärfähigen Alter wurden als geschlechtsreif definiert, wenn sie sich keiner Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie oder einem Eileiterverschluss unterzogen hatten oder sie nicht mindestens 24 Monate lang auf natürliche Weise postmenopausal waren (d. h. in den vorangegangenen 24 aufeinander folgenden Monaten keine Menstruation hatten). Frauen im gebärfähigen Alter sowie fruchtbare Männer und ihre Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, zwei wirksame Formen der Empfängnisverhütung (darunter mindestens eine Barriere-methode) zu verwenden, und zwar ab dem Zeitpunkt der Ein-willigungserklärung, während der gesamten Studie und für 90 Tage (sowohl Frauen als auch Männern) nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen sind Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: 1. Vorangegangene Behandlung mit einem IDH Inhibitor 2. Behandlung mit einer Anti-Krebstherapie oder einer anderen Studienmedikation weniger als 2 Wochen vor Tag 1 der Studie (für Immuntherapien weniger als 4 Wochen). Außerdem sollte die erste Dosis der Studienmedikation nicht verabreicht werden, bevor mindestens 5 Halbwertszeiten des anderen Studienpräparats verstrichen waren. 3. Bestrahlung von Metastasen weniger als 2 Wochen vor Tag 1 der Studie 4. Bestrahlung der Leber, Chemoembolisation oder Radiofre-quenz-Ablation weniger als 4 Wochen vor Tag 1 der Studie 5. Bekannte, symptomatische Metastasen im Gehirn, die mit Steroiden behandelt werden müssen. Patienten mit Gehirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, wenn deren Behandlung abgeschlossen war und der Patient 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. Hinweis: bis zu 10 mg Prednison Äquivalent pro Tag waren erlaubt. 6. Frühere andere Primärtumore mit Ausnahme von a) kurativ reseziertem nicht-melanozytärem Hautkrebs, b) kurativ be-handelten in-situ Zervixkarzinomen, oder c) anderen soliden oder hämatologischen Tumoren, bei denen keine aktive

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankheit mehr bekannt ist und die nach Ansicht des Prüfarztes den Ausgang der Cholangiokarzinom-Diagnose nicht beeinflussen. 7. Größere Operation innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation oder fehlende Erholung von postoperativen Toxizitäten. 8. Bestehende Schwangerschaft oder stillende Frauen 9. Einnahme von starken Cytochrom P450 (CYP)3A4 Induktoren oder Inhibitoren oder CYP3A4-sensitive Substrate 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. 10. Das Ausschlusskriterium 10 wurde mit Protokoll Amendment 4, Version 5.0, entfernt. 11. Aktive Infektion, die einer systemischen Anti-Infektionstherapie bedarf oder unerklärtes Fieber > 38,5°C innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. Nach Ermessen des Prüfarztes können Patienten mit Tumor-assoziiertem Fieber eingeschlossen werden. 12. Bekannte Hypersensibilität gegenüber Bestandteilen der in der Studie eingesetzten Medikation (Ivosidenib, Placebo und sämtliche Hilfsstoffe) 13. Bekannte, klinisch relevante, kardiovaskuläre Erkrankungen innerhalb 6 Monaten vor Beginn der Studienbehandlung, einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz Klasse III oder IV nach New York Heart Association (NYHA), Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris und/oder Schlaganfall. 14. Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) gemäß ECHO-Scan (oder andere Methoden entsprechend der institutionellen Praxis) von unter 40 % während der letzten 28 Tage vor Beginn der Studienmedikation 15. Frequenzkorrigiertes QT Intervall (QTcF, nach Fridericia-Formel) ≥ 450 msec oder andere Faktoren, die das Risiko einer QT-Verlängerung oder Herzrhythmusstörungen (z. B. Herzinsuffizienz, Hypokaliämie, familiäre Vorgeschichte mit Long-QT-Syndrom) erhöhen. Patienten mit Schenkelblock und einem verlängerten QTcF-Intervall können nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor eingeschlossen werden. 16. Einnahme von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern, außer der Patient kann mindestens 5 Halbwertszeiten vor Beginn der Studienmedikation auf ein anderes Medikament umgestellt oder die Medikation und das QTcF angemessen überwacht werden. 17. Bekannte aktive HBV oder Hepatitis C (HCV) Infektion, positiver Antikörper-Nachweis für das Humane Immun-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		defizienz-Virus (HIV)- oder mit dem erworbenen Immunschwächesyndrome (AIDS) zusammenhängende Erkrankungen. Patienten mit anhaltendem virologischem Ansprechen bei HCV oder Immunität gegenüber vorangegangener HBV-Infektion können eingeschlossen werden. Patienten mit chronischen HBV-Infektionen, die angemessen und gemäß der institutionellen Praxis supprimiert sind, durften teilnehmen. 18. Jegliche akute oder chronische, medizinische oder psychiatrische Erkrankung, einschließlich aktueller (innerhalb von 12 Monaten vor Tag 1) oder aktiver Suizidgedanken oder -verhaltensweisen. Außerdem jede labordiagnostische Auffälligkeit, welche das mit der Studienteilnahme und Einnahme des Studienpräparates verbundene Risiko erhöhen oder sich auf die Interpretation der Studienergebnisse auswirken könnte und nach Einschätzung des Prüfarztes eine Studienteilnahme ausschließt. 19. Bekannte aktive entzündliche Magen-Darm-Erkrankung, chronische Diarrhoe, frühere Magenresektion oder Dysphagie nach Magenbandanlage, Kurzdarmsyndrom, Gastroparese oder andere Beschwerden, die die Aufnahme oder gastrointestinale Absorption von oral verabreichten Medikamenten vermindern könnten. Medikamentös behandelte gastroösophageale Refluxkrankheit ist erlaubt, solange von keiner potenziellen Interaktion mit dem Studienpräparat auszugehen ist. 20. Patienten, die aufgrund einer gerichtlichen oder verwaltungsbehördlichen Anordnung in eine Einrichtung eingewiesen wurden. 21. Patienten, die in einem Abhängigkeitsverhältnis zum vom Sponsor, Prüfarzt oder Studienortstehen, gemäß den Vorschriften der örtlichen Einrichtung. 22. Bekannte medizinischen Vorgeschichte einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt nahmen 49 Studienzentren an der Studie teil, davon 26 in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), 6 in Südkorea, 5 im Vereinigten Königreich, 5 in Spanien, 4 in Frankreich und 3 in Italien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Intervention: Ivosidenib</u> Ivosidenib, einmal täglich 500 mg (zwei 250 mg Tabletten) oral, durchgehend an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus. <u>Kontrolle: Placebo</u> Placebo (in Form von an Ivosidenib angepassten Tabletten), einmal täglich (2 Tabletten) oral, durchgehend an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die tägliche Behandlung mit Ivosidenib oder Placebo wurde am C1D1 begonnen; die klinischen Beobachtungen wurden über 4 Stunden nach der ersten Dosis der Studienbehandlung am C1D1 durchgeführt. Die Verabreichung erfolgte kontinuierlich; es waren keine Pausen zwischen den Zyklen vorgesehen. Unabhängig vom Behandlungsarm erhielten alle Patienten während der gesamten Studiendauer Best Supportive Care entsprechend dem Standard des Prüfzentrums. Die Patienten durften die ihnen zugewiesene Studienbehandlung so lange fortsetzen, bis die Krankheit fortschritt, eine inakzeptable Toxizität auftrat, eine Schwangerschaft bestätigt wurde, die Einwilligungserklärung zurückgezogen wurde, sie Lost to Follow-up waren, sie verstarben oder der Sponsor die Studie entblindete oder beendete, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Erkrankung auf dem Röntgenbild festgestellt wurde und die einen klinischen Nutzen zeigten, konnten die Prüfärzte nach Rücksprache mit dem Sponsor die Bandung mit Ivosidenib auch nach dem Fortschreiten der Erkrankung weiter fortsetzen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt:** Der primäre Endpunkt PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Progress beurteilt gemäß IRC nach RECIST v1.1 oder Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. **Sekundäre Endpunkte:** • Sicherheit und Verträglichkeit (UE, schwerwiegende UE [SUE], UE, die zum Therapieabbruch oder Tod führen). Der Schweregrad der UE wurde anhand der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 4.03, bewertet. • Sicherheitslaborparameter, Vitalparameter, 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), Bewertung der LVEF, ECOG-PS und Begleitmedikation • OS • ORR (Beurteilung durch den Prüfarzt und durch das unabhängige radiologische Zentrum nach RECIST v1.1) • DOR (Beurteilung durch den Prüfarzt und durch das unabhängige radiologische Zentrum nach RECIST v1.1) • TTR (Beurteilung durch den Prüfarzt und durch das unabhängige radiologische Zentrum nach RECIST v1.1) • PFS (Beurteilung durch den Prüfarzt) • HRQoL, bewertet durch validierte Instrumente (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21, PGI-C, und PGI-S) • Gesundheitsökonomische Aspekte, bewertet mit EQ-5D-5L-Instrument

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bestimmung der Plasmakonzentrations-Zeit-Profile und PK-Parameter von Ivosidenib • Bestimmung des 2-HG-Spiegels, um die pharmako-dynamischen Eigenschaften von Ivosidenib zu charakte-risieren
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt sollten etwa 186 Patienten (124 Ivosidenib, 62 Placebo) in die Studie aufgenommen werden. Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis einer Verbesserung des PFS nach IRC-Bewertung bei Patienten, die mit Ivosidenib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten. Unter der Annahme eines HR von 0,5 für PFS (dies entspricht einem medianen PFS von 3 Monaten im Placebo-Arm gegenüber 6 Monaten im Ivosidenib-Arm, unter der Annahme einer Expo-nentialverteilung) waren insgesamt 131 PFS-Ereignisse erfor-derlich, um bei einem 1-seitigen Alpha von 0,025 eine Power von 96 % zu erreichen und um die Nullhypothese bei Verwendung eines stratifizierten Log-Rank-Test ablehnen zu können. Auf dieser Grundlage mussten insgesamt ca. 186 Patienten im Verhältnis 2:1 in den Ivosidenib- bzw. den Placebo-Arm randomisiert werden. Dabei wurde eine Dropout-Rate von ca. 22 %, ein Randomisierungszeitraum von ca. 26 Monaten und eine zusätzliche 6-monatige Nachbeobachtung des PFS nach der Randomisierung des letzten Patienten angenommen. Daher sollte die primäre Analyse des PFS etwa 6 Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten erfolgen. OS sollte zweimal analysiert werden, einmal zum Zeitpunkt der primären Analyse für PFS und einmal nach Auftreten des 150. OS-Ereignisses. Unter der Annahme eines HR von 0,67 für OS (medianes OS von 8 Monaten im Placebo-Arm gegenüber 12 Monaten im Ivosidenib-Arm, unter der Annahme einer Exponentialverteilung) würden insgesamt 150 OS-Ereignisse eine Power von 64 % bei einem 1-seitigen Alpha von 0,025 ergeben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für den primären Endpunkt PFS waren keine Zwischenanalysen geplant. Für OS waren zwei Analysen geplant: • Zwischenanalyse zum voraussichtlichen Zeitpunkt der primären Analyse des PFS (sofern PFS signifikant ist) • Analyse des OS, wenn 150 Todesfälle beobachtet wurden. Es wurde keine formelle Interimsanalyse durchgeführt. Begutachtungen bezüglich Sicherheitsaspekte wurden regelmäßig von einem unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC) durgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die alle Kriterien für die Teilnahme an der Studie erfüllten, wurden verblindet im Verhältnis 2 : 1 nach dem Zufallsprinzip randomisiert, um entweder Ivosidenib oder Ivosidenib-gleiches Placebo zu erhalten. Das Randomisierungsschema wurde von einer unabhängigen Statistikgruppe erstellt. Die Randomisierungszuweisung wurde über ein interaktives Web-Response-System (IWRS) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 : 1, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen systemischen Behandlungen der fortgeschrittenen Erkrankung (1 vs. 2).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studie war doppelblind und randomisiert. Eingeschlossene Patienten, Prüfärzte und beteiligtes Krankenhauspersonal, sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuordnung der Studienmedikation verblindet, bis ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde. Das Randomisierungsschema wurde von einer unabhängigen Statistikgruppe erstellt. Die Randomisierungszuweisung wurde über ein IWRS durchgeführt. Das IWRS ordnete jedem Patienten einen Medikamentenbehälter zu, der mit einer spezifischen Identifikationsnummer markiert war. Ivosidenib und das Placebo wurden identisch verpackt und beschriftet, sodass auch der Studienapotheker verblindet war. Die eingeschlossenen Patienten, das beteiligte Krankenhauspersonal und der Sponsor verblieben für den gesamten Verlauf der Studie verblindet, außer ein Notfall erforderte die Entblindung. Auf Anfrage des Prüfarztes und Genehmigung des Sponsors konnten eingeschlossene Patienten und das beteiligte Personal bei Fortschreiten der Erkrankung entblindet werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsschema wurde von einer unabhängigen Statistikgruppe erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	Es waren a) Patienten, b) Behandler und c) Personen, die die Zielgrößen beurteilen hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Eingeschlossene Patienten, Prüfärzte und beteiligtes Krankenhauspersonal, sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Zuordnung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	der Studienmedikation verblindet, bis ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wurde. Das IWRS ordnete jedem Patienten einen Medikamentenbehälter zu, der mit einer spezifischen Identifikationsnummer markiert war. Ivosidenib und das Placebo wurden identisch verpackt und beschriftet, sodass auch der Studienapotheker verblindet war. Die eingeschlossenen Patienten, das beteiligte Krankenhauspersonal und der Sponsor verblieben für den gesamten Verlauf der Studie verblindet, außer ein Notfall erforderte die Entblindung. Auf Anfrage des Prüfarztes und Genehmigung des Sponsors konnten eingeschlossene Patienten und das beteiligte Personal bei Fortschreiten der Erkrankung entblindet werden. Ein IDMC überprüfte die unverblindeten Sicherheits- und sonstigen klinischen Daten in regelmäßigen Sitzungen; die unverblindeten Zusammenfassungen wurden von einem unabhängigen Statistikzentrum erstellt. Wurde die Behandlungszuweisung eines Patienten entweder versehentlich oder im Falle einer Notfallentblindung aufgehoben, durfte der Patient die Studienbehandlung fortsetzen. Wurde die Verblindung im Notfall aufgehoben und erhielt der Patient ein Placebo, war ein Wechsel zu Ivosidenib erst bei nachgewiesener Progression erlaubt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ivosidenib und das entsprechende Placebo waren identisch verpackt und etikettiert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** <u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Der primäre Endpunkt PFS ist definiert als die Zeit in Monaten von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Progress beurteilt gemäß IRC nach RECIST v1.1 oder Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. PFS = (Frühestes Datum des Fortschreitens der Krankheit oder des Todes – Datum der Randomisierung + 1)/30,4375. PFS wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung zu dem Zeitpunkt getestet, zu dem 131 vom Prüfarzt beurteilte Ereignisse aufgetreten waren, wobei das einseitige Signifikanzniveau auf 0,025 festgelegt wurde. Das HR (Ivosidenib/Placebo) und das entsprechende zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Die Anzahl der Patienten mit Ereignissen, die Art der Ereignisse (Progression oder Tod), die Anzahl der Patienten, die zensiert wurden, die Anzahl der Patienten für die einzelnen Zensurgründe, Kaplan-Meier-Schätzungen und 95 %-KI für das 25. Perzentil, den Median, und das 75. Perzentil für das PFS wurden nach Behandlungsgruppen dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Wahrscheinlichkeiten für Ereignisfreiheit zu ausgewählten Zeitpunkten, wie z. B. nach 3, 6, 9 und 12 Monaten, wurden nach Behandlungsgruppen dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven für das PFS wurden für jeden Behandlungsarm dargestellt, einschließlich der Anzahl der Patienten unter Risiko. **Sekundäre Endpunkte:** <u>Gesamtüberleben (OS)</u> Die OS-Analyse basierte auf der ITT-Population und umfasste alle OS-Daten, einschließlich der Daten nach dem Crossover. Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit in Monaten vom Datum der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Analyse kein Todesfall dokumentiert war, wurden an dem Tag zensiert, an dem bekannt war, dass 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. Dieses Datum kann z. B. das Datum des letzten Besuchs oder des letzten Kontakts sein, einschließlich der telefonischen Nachuntersuchung, bei der der Patient als lebend bekannt war. Zum Vergleich des OS zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter einseitiger Log-Rank-Test verwendet, wobei das einseitige Signifikanzniveau auf 0,025 kontrolliert wurde. Das HR wurde zusammen mit dem 95 %-KI anhand eines stratifizierten Cox-Modells geschätzt. Eine Kaplan-Meier-Kurve für das OS wurde für jeden Behandlungsarm dargestellt. Schätzer und 95 %-KI für das 25. Perzentil, den Median und das 75. Perzentil für das OS wurden nach Behandlungsarm dargestellt (sofern schätzbar). Wahrscheinlichkeiten für das Überleben zu ausgewählten Zeitpunkten (3, 6, 9 und 12 Monate) wurden ebenfalls dargestellt. <u>Objektive Ansprechrate (ORR)</u> Die ORR wurde vom besten Gesamtansprechen (BOR) abgeleitet. BOR wurde definiert als das beste Ansprechen, das ein Patient im Verlauf der Studie erreicht hat, wobei das Ansprechen in der folgenden Reihenfolge (vom besten zum schlechtesten) geordnet wurde: komplettes Ansprechen (CR) > partielles Ansprechen (PR) > stabile Erkrankung > fortschreitende Krankheit (PD) > unbekannt > sonstige (einschließlich nicht schätzbar und nicht bewertet). Die Anzahl und der Anteil der ITT-Patienten mit jeder BOR-Kategorie wurden nach Behandlungsarmen dargestellt. Gemäß RECIST v1.1 wurde eine SD, die innerhalb von < 38 Tagen nach dem Datum der Randomisierung auftrat, als unbekannt eingestuft (6 Wochen minus 5 Tage per nach dem Protokoll erlaubtem Besuchsfenster). Darüber hinaus erforderte BOR von CR oder PR einen Bestätigungsscan.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die geschätzte ORR (Prozentsatz der Patienten mit BOR von CR oder PR) und ein zweiseitiges 95 %-KI (über exakte Binomialverteilung) wurden für die einzelnen Behandlungsarme angegeben. Alle Patienten im Analyseset wurden bei der Berechnung des Prozentsatzes für jede Ansprechkategorie oder ORR in den Nenner einbezogen. Patienten, bei denen kein Ansprechen festgestellt wurde, wurden in den Analysen als Non-Responder behandelt. Die ORR wurde mit einem exakten Fisher-Test analysiert, um die beiden Behandlungsarme zu vergleichen. Die Odds Ratio und ihr 95 %-KI wurden geschätzt. Darüber hinaus wurde die ORR (und BOR) ohne Bestätigung durch das IRC sowie die Bewertungen durch die Prüfärzte in ähnlicher Weise analysiert. <u>DOR (Dauer des Ansprechens)</u> Bei den Respondern (Patienten, deren bestes Ansprechen eine bestätigte PR oder CR war) wurde die DOR in Monaten berechnet, und zwar vom Datum der ersten bestätigten PR oder CR bis zum Datum der ersten PD oder des Todes, je nachdem, was früher eintrat. DOR = (Frühestes Datum des Todes/der Progression – Datum der ersten bestätigten PR/CR + 1)/30,4375. <u>TTR (Zeit bis zum Ansprechen)</u> TTR wurde definiert als die Zeit (in Monaten) vom Datum der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines bestätigten/ unbestätigten Ansprechens gemäß RECIST v1.1. <u>HRQoL (erhoben mittels PGI-C, PGI-S, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BIL21) und EQ-5D-5L</u> Mit Hilfe der deskriptiven Statistik wurden die einzelnen Items und Subskalenwerte des EORTC QLQ-C30 und QLQ-BIL21, die Ankerfragen (d. h. PGI-C, PGI-S) sowie die einzelnen Items des EQ-5D 5L und der EQ-Visual analogue scale (VAS) bei jeder geplanten Visite zusammengefasst. Es wurden gemischte Modelle für wiederholte Messungen (MMRM) zur Schätzung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei allen Visiten verwendet, wobei davon ausgegangen wurde, dass fehlende Daten nach dem Zufallsprinzip auftreten. MMRM wurden für die wichtigsten EORTC QLQ-C30- und QLQ-BIL21-Subskalenwerte verwendet. Diese Analysen und der damit verbundene ankerbasierte Ansatz zur Schätzung der klinisch bedeutsamen Veränderung konzentrierten sich auf Daten von Patienten, die in der Zeit vor dem dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung in den Placebo-Arm und in den Ivosidenib-Arm randomisiert wurden. *EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BIL21* Jede Skala wurde gemäß den EORTC-Richtlinien in einen Wert von 0 – 100 transformiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die transformierten Werte für jede Skala und die absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurden nach Behandlung und geplantem Besuch zusammengefasst. MMRM-Analysen zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei den einzelnen Besuchen für jede wichtige Subskala (d. h. körperliche Funktionsfähigkeit, Schmerzen und Appetitverlust) wurden mit Ausgangswert, Behandlung, Visite und Behandlung-nach-Visite als feste Effekte und Patienten als zufällige Effekte durchgeführt. Die Mittelwerte der kleinsten Quadrate und die 95 %-KI wurden nach Behandlung im Zeitverlauf grafisch dargestellt. MMRM-Analysen wurden auch für Subskalen im Zusammenhang mit der emotionalen Funktionsfähigkeit durchgeführt. *EQ-5D-5L* Die erste Antwort wird mit einer 1 (keine Probleme), die zweite Antwort mit einer 2 (leichte Probleme), die dritte Antwort mit einer 3 (mäßige Probleme), die vierte Antwort mit einer 4 (schwere Probleme) und die fünfte Antwort mit einer 5 (extreme Probleme) kodiert. Zweideutige Antworten (z. B. mehr als 1 Antwort in einer Dimension) wurden als fehlende Werte behandelt. Für jede Dimension wird die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit keinen Problemen, leichten Problemen, mäßigen Problemen, schweren Problemen und extremen Problemen getrennt nach Behandlungsarm und Erhebungszeitpunkt zusammengefasst. Der EQ-5D-5L enthält auch eine Nutzenskala für den Gesundheitszustand (VAS), die zwischen 0 (schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (bester Gesundheitszustand) liegt. Zusammenfassende Statistiken für die VAS-Werte sowie die absolute und prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert werden getrennt nach Behandlungsgruppe und Erhebungszeitpunkt angegeben. <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u> Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE) definiert, die bei oder nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder sich bis 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments verschlimmerten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden, sofern nicht anders angegeben, mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Wörterbuch nach System Organ Class (SOC) und/oder Preferred Term (PT) kodiert. Der Schweregrad wurde auf der Grundlage der NCI CTCAE eingestuft. Alle UEs wurden aufgelistet. Wenn bei einem Patienten mehrere UEs unter demselben PT innerhalb einer SOC auftraten, wurde der Patient nur einmal für diesen PT innerhalb dieser SOC gezählt. Wenn bei einem Patienten dasselbe UE mehr als einmal mit unterschiedlicher Intensität oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unterschiedlichem Grad auftrat, wurde das Ereignis mit dem höchsten Grad aufgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt PFS und den sekundären Endpunkt OS waren Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale präspezifiziert: • Tatsächliche Anzahl der vorangegangenen Therapien im fortgeschrittenen Stadium (1; ≥ 2) • Geschlecht (weiblich; männlich) • Ausmaß der Erkrankung beim Screening (lokal fortgeschritten; metastasiert) o Hatte der Patient sowohl lokale als auch metastasierte Tumore, so wurden diese als metastasiert betrachtet. • Intrahepatisch vs. extrahepatisch o Perihilär wurde in die extrahepatische Kategorie eingeordnet. • ECOG-PS zu Studienbeginn (0; ≥ 1) • Geographische Region (Nordamerika; Europa; Asien) Patienten, die auf Placebo randomisiert wurden, können bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung die Behandlung wechseln und Ivosidenib erhalten, sofern sie weiterhin alle Einschlusskriterien erfüllen. Um die potenzielle Verzerrung durch den Behandlungswechsel zu berücksichtigen, wurde eine Sensitivitätsanalyse für OS mittels Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Modell durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 134, Abbildung 135, Abbildung 136
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Zum Datenschnitt 31.01.2019</u> a) Randomisierte Patienten (ITT-Population): N = 185 - Ivosidenib: n = 124 - Placebo: n = 61 b) Behandelte Patienten (Sicherheitspopulation): N = 180 - Ivosidenib: n = 121 - Placebo: n = 59 o Nach Behandlungswechsel zu Ivosidenib: n = 35 c) Analysierte Patienten (ITT-Population): N = 185 - Ivosidenib: n = 124 - Placebo: n = 61 <u>Zum Datenschnitt 31.05.2020</u> a) Randomisierte Patienten (ITT-Population): N = 187 - Ivosidenib: n = 126 - Placebo: n = 61 b) Behandelte Patienten (Sicherheitspopulation): N = 182

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Ivosidenib: n = 123 - Placebo: n = 59 o Nach Behandlungswechsel zu Ivosidenib: n = 43 c) Analysierte Patienten (ITT-Population): N = 187 - Ivosidenib: n = 126 - Placebo: n = 61 <u>Zum Datenbankschluss 21.06.2021</u> a) Randomisierte Patienten (ITT-Population): N = 187 - Ivosidenib: n = 126 - Placebo: n = 61 b) Behandelte Patienten (Sicherheitspopulation): N = 182 - Ivosidenib: n = 123 - Placebo: n = 59 o Nach Behandlungswechsel zu Ivosidenib: n = 43 c) Analysierte Patienten (ITT-Population): N = 187 - Ivosidenib: n = 126 - Placebo: n = 61
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**<u>Behandlungsstatus zum Datenschnitt 31.01.2019</u>** <u>Ivosidenib-Arm:</u> • Abbruch der Studienbehandlung: N = 83 (68,6) o Fortschreiten der Erkrankung: n = 65 (53,7) o UE: n = 6 (5,0) o Wunsch des Patienten: n = 6 (5,0) o Tod: n = 4 (3,3) o Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 1 (0,8) o Andere: n = 1 (0,8) <u>Placebo-Arm:</u> • Abbruch der Studienbehandlung: N = 51 (86,4) o Fortschreiten der Erkrankung: n = 44 (74,6) o UE: n = 4 (6,8) o Wunsch des Patienten: n = 2 (3,4) o Tod: n = 0 o Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 1 (1,7) o Andere: n = 0 <u>Behandlungswechsel zu Ivosidenib:</u> • Abbruch der Studienbehandlung: N = 30 (85,7) o Fortschreiten der Erkrankung: n = 25 (71,4) o UE: n = 2 (5,7) o Entscheidung des Arztes: n = 2 (5,7) o Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 1 (2,9)

		Studienstatus zum Datenschnitt 31.01.2019 Ivosidenib-Arm: • Studienabbruch: n = 53 (42,7) o Tod: n = 47 (37,9) o Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 5 (4,0) o Lost to Follow-up: n = 1 (0,8) • In Studie: n = 71 (57,3) Placebo-Arm: • Studienabbruch: n = 34 (55,7) o Tod: n = 27 (44,3) o Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 7 (11,5) o Lost to Follow-up: n = 0 • In Studie: n = 27 (44,3) **Behandlungsstatus zum Datenschnitt 31.05.2020** Ivosidenib-Arm: • Abbruch der Studienbehandlung: N = 115 (93,5) o Fortschreiten der Erkrankung: n = 92 (74,8) o UE: n = 8 (6,5) o Wunsch des Patienten: n = 6 (4,9) o Tod: n = 5 (4,1) o Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 2 (1,6) o Andere: n = 2 (1,6) Placebo-Arm: • Abbruch der Studienbehandlung: N = 59 (100,0) o Fortschreiten der Erkrankung: n = 51 (86,4) o UE: n = 4 (6,8) o Wunsch des Patienten: n = 2 (3,4) o Tod: n = 0 o Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 1 (1,7) o Andere: n = 1 (1,7) Behandlungswechsel zu Ivosidenib: • Abbruch der Studienbehandlung: N = 38 (88,4) o Fortschreiten der Erkrankung: n = 32 (74,4) o UE: n = 2 (4,7) o Entscheidung des Arztes: n = 2 (4,7) o Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 2 (4,7) **Studienstatus zum Datenschnitt 31.05.2020** Ivosidenib-Arm: • Studienabbruch: n = 102 (81,0) o Tod: n = 93 (73,8)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 8 (6,3) ○ Lost to Follow-up: n = 1 (0,8) • In Studie: n = 24 (19,0) <u>Placebo-Arm:</u> • Studienabbruch: n = 52 (85,2) ○ Tod: n = 43 (70,5) ○ Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 9 (14,8) ○ Lost to Follow-up: n = 0 • In Studie: n = 9 (14,8) **<u>Behandlungsstatus zum Datenbankschluss 21.06.2021</u>** <u>Ivosidenib-Arm:</u> • Abbruch der Studienbehandlung: N = 123 (100,0) ○ Fortschreiten der Erkrankung: n = 98 (79,7) ○ UE: n = 8 (6,5) ○ Wunsch des Patienten: n = 6 (4,9) ○ Tod: n = 6 (4,9) ○ Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 2 (1,6) ○ Andere: n = 3 (2,4) <u>Placebo-Arm:</u> • Abbruch der Studienbehandlung: N = 59 (100,0) ○ Fortschreiten der Erkrankung: n = 51 (86,4) ○ UE: n = 4 (6,8) ○ Wunsch des Patienten: n = 2 (3,4) ○ Tod: n = 0 ○ Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 1 (1,7) ○ Andere: n = 1 (1,7) <u>Behandlungswechsel zu Ivosidenib:</u> • Abbruch der Studienbehandlung: N = 43 (100,0) ○ Fortschreiten der Erkrankung: n = 36 (83,7) ○ UE: n = 2 (4,7) ○ Entscheidung des Arztes: n = 2 (4,7) ○ Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 3 (7,0) **<u>Studienstatus zum Datenbankschluss 21.06.2021</u>** <u>Ivosidenib-Arm:</u> • Studienabbruch: n = 126 (100,0) ○ Tod: n = 94 (74,6) ○ Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 8 (6,3) ○ Lost to Follow-up: n = 2 (1,6) ○ Studienendpunkt erreicht: n = 21 (16,7) ○ Andere: n = 1 (0,8)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• In Studie: n = 0 <u>Placebo-Arm:</u> • Studienabbruch: n = 61 (100,0) o Tod: n = 44 (72,1) o Rücknahme der Einwilligungserklärung: n = 10 (16,4) o Lost to Follow-up: n = 0 o Studienendpunkt erreicht: n = 7 (11,5) o Andere: n = 0 • In Studie: n = 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studien-aufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeo-bachtung	Der erste Patient wurde am 20. Februar 2017 eingeschlossen. Der letzte Patient wurde am 31. Januar 2019 eingeschlossen. Der letzte Patient schloss die Studie am 17. Mai 2021 ab. Der Datenschnitt der primären Analyse des primären Endpunkts PFS war am 31. Januar 2019. Zwei Patienten wurden nach diesem Datenschnitt in die Studie randomisiert (beide zum Ivosidenib-Arm). Der Patienten-Einschluss wurde am 01. März 2019 beendet. Der Datenschnitt der Analyse des OS, wenn 150 Todesfälle beobachtet wurden, war am 31. Mai 2020. Der Datenbankschluss für die Analyse der HRQoL-Endpunkte war am 21. Juni 2021. Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung oder der Rücknahme der Ein-willigungserklärung abbrachen, wurden im Rahmen der PFS-Nachbeobachtung (alle 6 Wochen bis Woche 48 und danach alle 8 Wochen) bis zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie beobachtet. Wenn Patienten während der PFS-Nachbeobachtung eine neue Krebs-therapie begannen, wurden Informationen über die neue Krebstherapie gesammelt. Die OS-Nachbeobachtungen erfolgten etwa alle 12 Wochen nach EOT, es sei denn, der Patient befand sich zu diesem Zeitpunkt in der PFS-Nachbeobachtung. Wenn ein Patient in der PFS-Nachbeobachtungsphase ein Fortschreiten der Erkrankung verzeichnete oder nicht mehr zu den Scans erschien, begannen die OS-Nachbeobachtung zum nächsten geplanten OS-Nachbeobach-tungszeitpunkt, wobei der Zeitplan alle 12 Wochen nach EOT eingehalten wurde. Die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens sollte so lange fortgesetzt werden, bis alle Patienten verstarben, ihre Einwilligungserklärung zurückzogen, Lost to Follow-up waren oder bis 150 OS-Ereignisse auftraten, je nachdem, was zuerst eintrat.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist abgeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		
°C: Grad Celsius; AIDS: Erworbenes Immunschwächesyndrome; ALT: Alanin-Aminotransferase; AMG: Arzneimittelgesetz; AST: Aspartat-Aminotransferase; BOR: Bestes Gesamtansprechen; C1D1: Zyklus 1 Tag 1; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; dl: Deziliter; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; EOT: Ende der Behandlung; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala; FDA: Food and Drug Administration; g: Gramm; GCP: Good Clinical Practice; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; HBV: Hepatitis B; HCV: Hepatitis C; HG: Hydroxyglutarat; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Gesundheits-bezogene Lebensqualität; IB: Prüferinformation; ICH: International Council for Harmonisation; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee; IRC: Unabhängiges radiologisches Zentrum; ITT: Intention to treat; IWRS: Interaktives Web-Response-System; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; LVEF: Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mm: Millimeter; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; msec: Millisekunde; NCI: National Cancer Institute; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PK: Pharmakokinetik; PML: Progressive multifokale Leukoenzephalopathie; PR: Partielles Ansprechen; PT: Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA; QTcF: QT Intervall nach Friderica; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze der Norm; USA: Vereinigten Staaten von Amerika		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

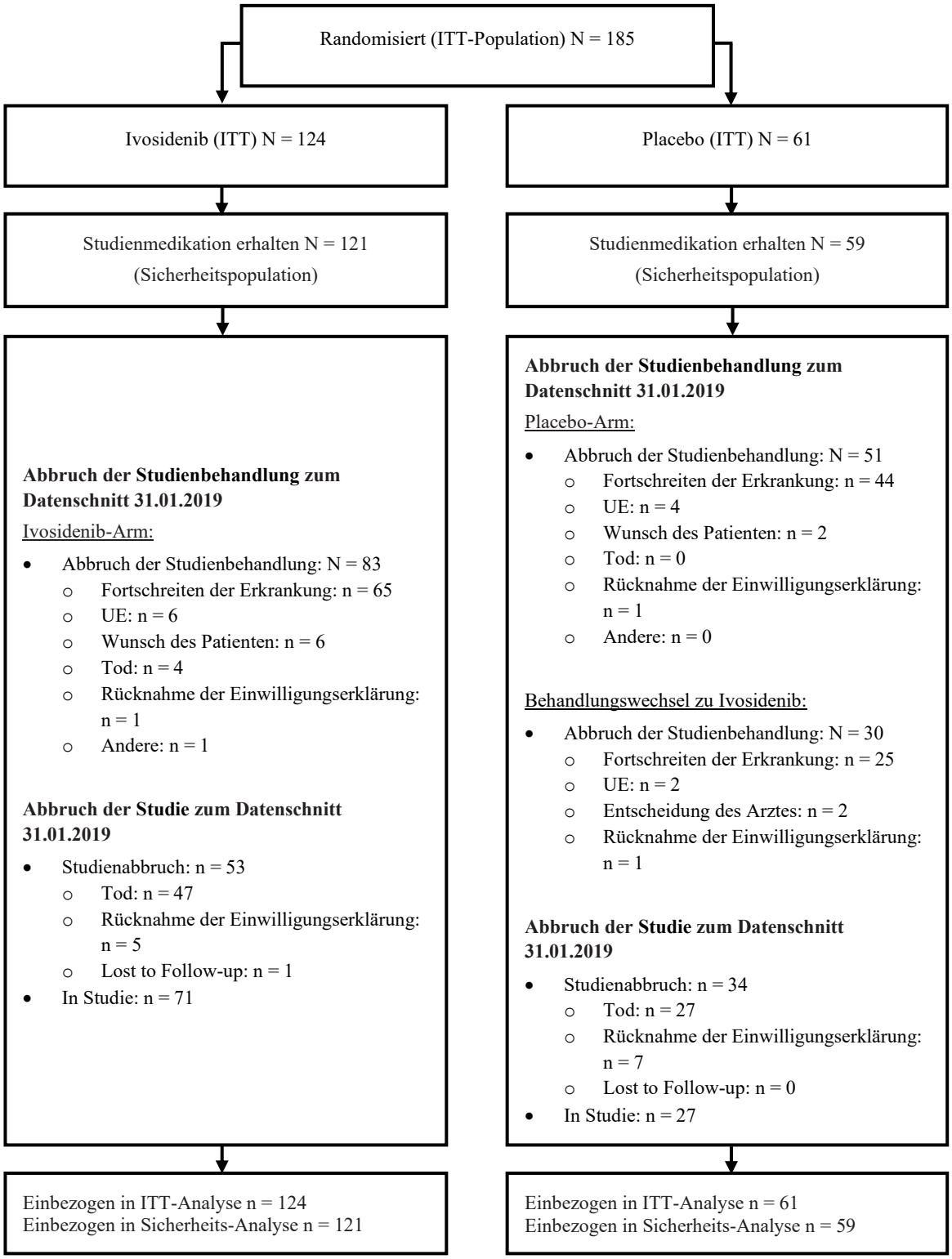

Abbildung 134: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie ClarIDHy (AG120-C-005) zum Datenschnitt 31.01.2019

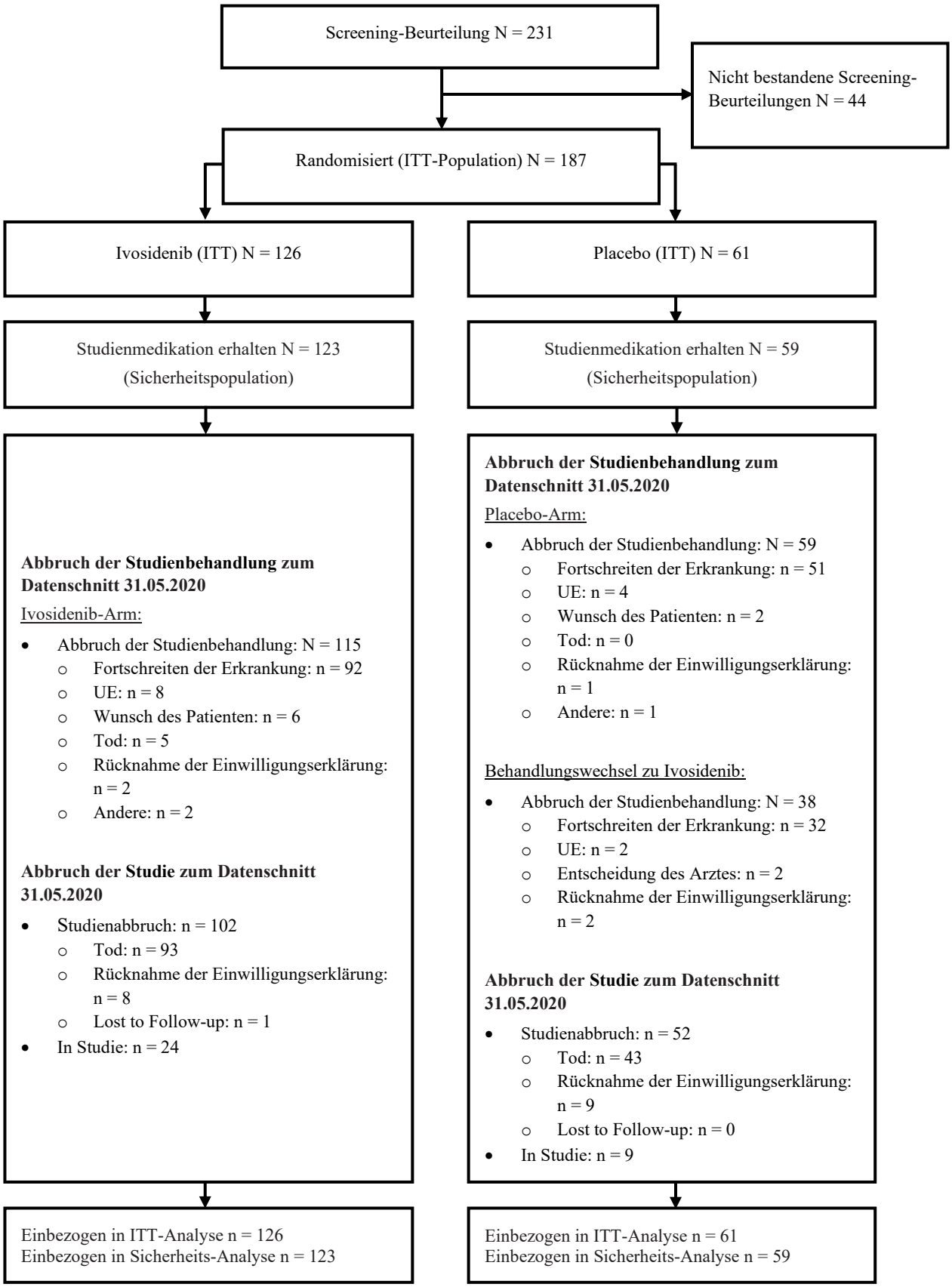

Abbildung 135: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie ClarIDHy (AG120-C-005) zum Datenschnitt 31.05.2020

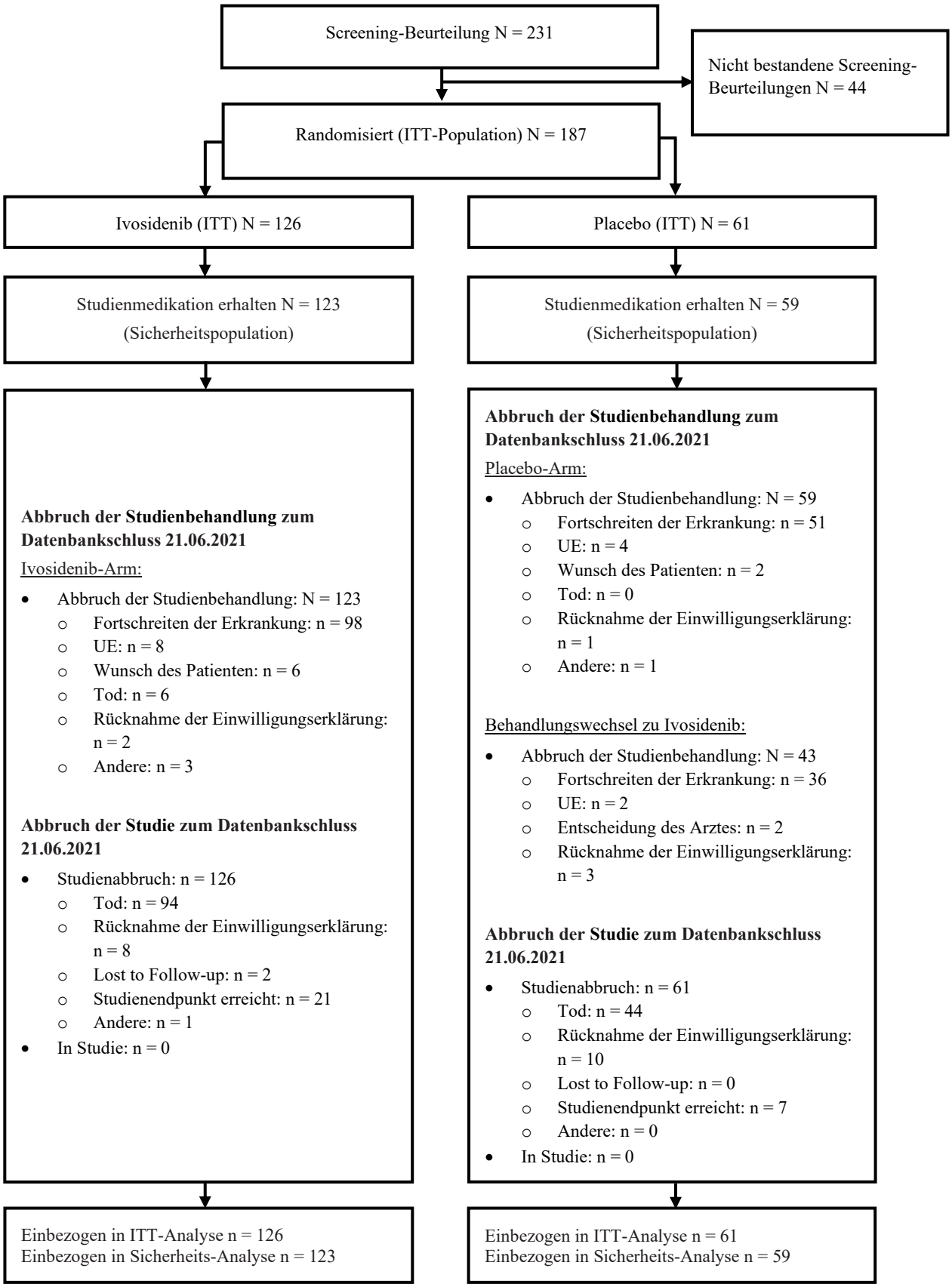

Abbildung 136: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie ClarIDHy (AG120-C-005) zum Datenbankschluss 21.06.2021

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ClarIDHy (AG120-C-005)

Studie: ClarIDHy (AG120-C-005)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
AG120-C-005 Clinical Study Report	CSR
AG120-C-005 Clinical Study Report Addendum	CSR Add
AG120-C-005 Clinical Study Report – Second Addendum	CSR Add2

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ClarIDHy (AG120-C-005) ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS (Interaktives Web-Response-System).

Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2 : 1 stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen systemischen Behandlungen bei fortgeschrittener Krankheit (1 vs. 2). Die Verblindung erfolgte adäquat über ein passendes Placebo und die verblindete Zuteilung mittels IWRS. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie ClarIDHy (AG120-C-005) als niedrig eingestuft. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten des Placebo-Arms wurde bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung ein Behandlungswechsel zu Ivosidenib ermöglicht. Zum Datenschnitt der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens vom 31.01.2019 waren 35 Patienten (57 %) des Placebo-Arms zu einer Ivosidenib-Behandlung gewechselt, zum Datenschnitt der Analyse des Gesamtüberlebens vom 31.05.2020 waren es 43 Patienten (70 %) mit einem Behandlungswechsel. Zusätzlich zu einer Analyse nach dem ITT-Prinzip ohne Zensierung zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels wurde eine Analyse mit dem RPSFT-Modell durchgeführt. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt in der Studie ClarIDHy (AG120-C-005). Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts erfolgte unter Einhaltung des ITT-Prinzips und supportiv mittels des vorab definierten RPSFT-Modells zur Adjustierung für den Behandlungswechsel mittels Kaplan-Meier-Methode. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig eingestuft. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

Endpunkt: <u>Progressionsfreies Überleben</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Patienten des Placebo-Arms wurde bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung ein Behandlungswechsel zu Ivosidenib ermöglicht. Zum Datenschnitt der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens vom 31.01.2019 waren 35 Patienten (57 %) des Placebo-Arms zu einer Ivosidenib-Behandlung gewechselt. Da der Behandlungswechsel erst nach dem Fortschreiten der Erkrankung erfolgt, ist die Analyse des progressionsfreien Überlebens nicht wesentlich durch den Behandlungswechsel beeinflusst. Die Analyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie ClarIDHy (AG120-C-005). Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein unabhängiges radiologisches Zentrum beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig eingestuft. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

Endpunkt: Tumoransprechen gemessen mit der Krankheitskontrollrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten des Placebo-Arms wurde bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung ein Behandlungswechsel zu Ivosidenib ermöglicht. Zum Datenschnitt der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens vom 31.01.2019 waren 35 Patienten (57 %) des Placebo-Arms zu einer Ivosidenib-Behandlung gewechselt. Da der Behandlungswechsel erst nach dem Fortschreiten der Erkrankung erfolgt, ist die Analyse der Krankheitskontrollrate nicht wesentlich durch den Behandlungswechsel beeinflusst. Die Analyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt wurde post hoc definiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Krankheitskontrollrate ist ein kombinierter Endpunkt aus der stabilen Erkrankung und der objektiven Ansprechrate. Die objektive Ansprechrate und die stabile Erkrankung wurden in der Studie ClarIDHy (AG120-C-005) anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein unabhängiges radiologisches Zentrum beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mit der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde post hoc definiert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als hoch bewertet. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

Endpunkt: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten des Placebo-Arms wurde bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung ein Behandlungswechsel zu Ivosidenib ermöglicht. Zum Datenbankschluss der Analyse des EORTC QLQ-C30 vom 21.06.2021 waren 43 Patienten (70 %) des Placebo-Arms zu einer Ivosidenib-Behandlung gewechselt. (CSR, CSR Add, CSR Add2)
Das ITT-Prinzip wurde formal angewendet, aufgrund des Anteils an Behandlungswechseln ist der resultierende ITT-Schätzer jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. In die Auswertungen wurden randomisierte Patienten einbezogen, die eine Beurteilung zu Studienbeginn und mindestens eine weitere Beurteilung danach hatten.

Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung am Tag 1 (± 2 Tage) der Zyklen und nach Ende der Behandlung statt. Nach der Erhebung zum Ende der Behandlung wurden die Bewertungen alle 12 Wochen bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie durchgeführt. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit EORTC QLQ-C30, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie ClarIDHy (AG120-C-005). Das ITT-Prinzip wurde formal angewendet, aufgrund des Anteils an Behandlungswechseln ist der resultierende ITT-Schätzer jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

Endpunkt: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire - Cholangiocarcinoma and Gallbladder Cancer Module (EORTC QLQ-BIL21)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten des Placebo-Arms wurde bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung ein Behandlungswechsel zu Ivosidenib ermöglicht. Zum Datenbankschluss der Analyse des EORTC QLQ-BIL21 vom 21.06.2021 waren 43 Patienten (70 %) des Placebo-Arms zu einer Ivosidenib-Behandlung gewechselt. (CSR, CSR Add, CSR Add2)
Das ITT-Prinzip wurde formal angewendet, aufgrund des Anteils an Behandlungswechseln ist der resultierende ITT-Schätzer jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. In die Auswertungen wurden randomisierte Patienten einbezogen, die eine Beurteilung zu Studienbeginn und mindestens eine weitere Beurteilung danach hatten.
Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung am Tag 1 (± 2 Tage) der Zyklen und nach Ende der Behandlung statt. Nach der Erhebung zum Ende der Behandlung wurden die Bewertungen alle 12 Wochen bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie durchgeführt. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit EORTC QLQ-BIL21, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie ClarIDHy (AG120-C-005). Das ITT-Prinzip wurde formal angewendet, aufgrund des Anteils an Behandlungswechseln ist der resultierende ITT-Schätzer jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

Endpunkt: European Quality of Life 5 Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten des Placebo-Arms wurde bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung ein Behandlungswechsel zu Ivosidenib ermöglicht. Zum Datenbankschluss der Analyse des EQ-5D VAS vom 21.06.2021 waren 43 Patienten (70 %) des Placebo-Arms zu einer Ivosidenib-Behandlung gewechselt. (CSR, CSR Add, CSR Add2)
Das ITT-Prinzip wurde formal angewendet, aufgrund des Anteils an Behandlungswechseln ist der resultierende ITT-Schätzer jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. In die Auswertungen wurden randomisierte Patienten einbezogen, die eine Beurteilung zu Studienbeginn und mindestens eine weitere Beurteilung danach hatten.
Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung am Tag 1 (± 2 Tage) der Zyklen und nach Ende der Behandlung statt. Nach der Erhebung zum Ende der Behandlung wurden die Bewertungen alle 12 Wochen bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie durchgeführt. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Gesundheitszustand, erhoben mit EQ-5D VAS, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie ClarIDHy (AG120-C-005). Das ITT-Prinzip wurde formal angewendet, aufgrund des Anteils an Behandlungswechseln ist der resultierende ITT-Schätzer jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Unter Betrachtung der endpunktspezifischen Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten des Placebo-Arms wurde bei einem radiologischen Fortschreiten der Erkrankung ein Behandlungswechsel zu Ivosidenib ermöglicht. Zum Datenbankschluss der Analyse der Verträglichkeitsendpunkte vom 21.6.2021 waren 43 Patienten (70,5 %) des Placebo-Arms zu einer Ivosidenib-Behandlung gewechselt. (CSR, CSR Add, CSR Add2)
In die Erhebung der Verträglichkeitsendpunkte gingen alle Ereignisse der Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die deskriptive Darstellung der Verträglichkeit wurden die Ereignisse der Intervention zugeordnet, bei der sie aufgetreten waren: Ivosidenib, Placebo und Ivosidenib nach einem Behandlungswechsel von Placebo.
Für die Schätzung des Behandlungseffekts mit Ereigniszeitanalyse wurden alle Ereignisse nach dem Behandlungswechsel von Placebo zu Ivosidenib zensiert. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.1 kodiert und nach Systemorganklassen (SOC) und/oder bevorzugten Bezeichnungen (PT) kategorisiert. Es wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben.

Die Beobachtungsdauer in der Interventionsgruppe und in der Vergleichsgruppe war unterschiedlich. Aus diesem Grund werden im Rahmen des Dossiers Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) post hoc dargestellt.

Für die Analyse wird die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation enthält. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR, CSR Add, CSR Add2)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: