

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (Tibsovo[®])

Servier Deutschland GmbH

Modul 4B – Anhang 4-J

Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die zuvor bereits mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt worden sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
Anhang 4-J: Darstellung der Subgruppenanalysen mit signifikantem und nicht-signifikantem Interaktionstest für die Subpopulation Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)=0 der Studie ClarIDHy	4

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4J-1: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	4
Tabelle 4J-2: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 4J-3: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	10
Tabelle 4J-4: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	12
Tabelle 4J-5: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	16

Abkürzungsverzeichnis

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

Anhang 4-J: Darstellung der Subgruppenanalysen mit signifikantem und nicht-signifikantem Interaktionstest für die Subpopulation Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)=0 der Studie ClarIDHy

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Gesamtüberleben; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	16/28 (57,1 %)	19,6 [11,8; NE]	11/13 (84,6 %)	13,7 [10,3; 19,7]	0,39 [0,17; 0,89]	0,0203
≥ 2	16/22 (72,7 %)	17,6 [9,5; 27,4]	5/6 (83,3 %)	8,9 [4,2; NE]	0,52 [0,19; 1,45]	0,2035
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	10/15 (66,7 %)	12,4 [5,0; 27,4]	8/8 (100,0 %)	12,4 [4,8; 16,5]	0,61 [0,23; 1,59]	0,3028
Weiblich	22/35 (62,9 %)	20,4 [17,3; 33,4]	8/11 (72,7 %)	12,1 [4,8; 19,7]	0,47 [0,20; 1,07]	0,0660
Gesamtüberleben; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	2/6 (33,3 %)	27,2 [9,5; NE]	3/3 (100,0 %)	10,8 [9,7; NE]	0,13 [0,01; 1,26]	0,0397
metastasiert	30/44 (68,2 %)	18,6 [11,8; 22,4]	13/16 (81,3 %)	12,1 [5,0; 19,7]	0,55 [0,28; 1,07]	0,0722
Gesamtüberleben; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	29/43 (67,4 %)	18,9 [14,8; 24,3]	14/17 (82,4 %)	11,1 [5,0; 15,1]	0,46 [0,24; 0,90]	0,0195
Extrahepatisch	1/4 (25,0 %)	NE [8,3; NE]	1/1 (100,0 %)	16,5 [NE; NE]	0,29 [0,02; 4,65]	0,3508
unbekannt	2/3 (66,7 %)	11,8 [3,4; NE]	1/1 (100,0 %)	19,7 [NE; NE]	1,14 [0,10; 13,27]	0,9183
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	25/37 (67,6 %)	18,9 [14,8; 27,4]	11/13 (84,6 %)	13,7 [5,0; 19,7]	0,51 [0,25; 1,06]	0,0672
Europa	5/9 (55,6 %)	11,8 [2,9; NE]	3/4 (75,0 %)	13,5 [8,1; NE]	0,77 [0,18; 3,25]	0,7269
Asien	2/4 (50,0 %)	25,8 [24,3; NE]	2/2 (100,0 %)	7,9 [4,8; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0389

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	22/34 (64,7 %)	20,4 [10,4; 27,4]	9/11 (81,8 %)	12,1 [5,0; 19,7]	0,46 [0,20; 1,04]	0,0570
≥ 65 Jahre	10/16 (62,5 %)	18,6 [9,2; NE]	7/8 (87,5 %)	12,4 [4,8; 16,5]	0,42 [0,16; 1,15]	0,0829
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Gesamtüberleben; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	16/28 (57,1 %)	19,6 [11,8; NE]	11/13 (84,6 %)	13,7 [10,3; 19,7]	0,46 [0,21; 1,01]	0,0474
≥ 2	17/22 (77,3 %)	19,0 [9,5; 27,4]	5/6 (83,3 %)	8,9 [4,2; NE]	0,62 [0,23; 1,71]	0,3520
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	10/15 (66,7 %)	12,4 [5,0; NE]	8/8 (100,0 %)	12,4 [4,8; 16,5]	0,59 [0,22; 1,56]	0,2826
Weiblich	23/35 (65,7 %)	21,7 [17,3; 27,5]	8/11 (72,7 %)	12,1 [4,8; 19,7]	0,57 [0,25; 1,28]	0,1655
Gesamtüberleben; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	2/6 (33,3 %)	27,2 [9,5; NE]	3/3 (100,0 %)	10,8 [9,7; NE]	0,13 [0,01; 1,26]	0,0397
metastasiert	31/44 (70,5 %)	18,6 [11,8; 22,4]	13/16 (81,3 %)	12,1 [5,0; 19,7]	0,62 [0,32; 1,19]	0,1430
Gesamtüberleben; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	30/43 (69,8 %)	18,9 [14,8; 24,3]	14/17 (82,4 %)	11,1 [5,0; 15,1]	0,54 [0,28; 1,02]	0,0553
Extrahepatisch	1/4 (25,0 %)	NE [8,3; NE]	1/1 (100,0 %)	16,5 [NE; NE]	0,29 [0,02; 4,65]	0,3508
unbekannt	2/3 (66,7 %)	11,8 [3,4; NE]	1/1 (100,0 %)	19,7 [NE; NE]	1,14 [0,10; 13,27]	0,9183
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	25/37 (67,6 %)	18,9 [14,8; 27,4]	11/13 (84,6 %)	13,7 [5,0; 19,7]	0,53 [0,26; 1,08]	0,0758
Europa	6/9 (66,7 %)	11,8 [2,9; NE]	3/4 (75,0 %)	13,5 [8,1; NE]	0,77 [0,18; 3,25]	0,7269
Asien	2/4 (50,0 %)	25,8 [24,3; NE]	2/2 (100,0 %)	7,9 [4,8; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0389

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	23/34 (67,6 %)	20,4 [10,4; 27,4]	9/11 (81,8 %)	12,1 [5,0; 19,7]	0,53 [0,24; 1,18]	0,1151
≥ 65 Jahre	10/16 (62,5 %)	18,6 [9,2; NE]	7/8 (87,5 %)	12,4 [4,8; 16,5]	0,42 [0,15; 1,13]	0,0769
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar</p>						

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

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	16/28 (57,1 %)	19,6 [11,8; NE]	10/13 (76,9 %)	6,6 [4,2; 7,1]	0,06 [0,02; 0,25]	<0,0001
≥ 2	16/22 (72,7 %)	17,6 [9,5; 27,4]	4/6 (66,7 %)	4,2 [2,4; NE]	0,15 [0,04; 0,63]	0,0029
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	10/15 (66,7 %)	12,4 [5,0; 27,4]	7/8 (87,5 %)	5,7 [2,6; NE]	0,21 [0,06; 0,75]	0,0085
Weiblich	22/35 (62,9 %)	20,4 [17,3; 33,4]	7/11 (63,6 %)	6,6 [3,4; NE]	0,08 [0,02; 0,28]	<0,0001
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	2/6 (33,3 %)	27,2 [9,5; NE]	3/3 (100,0 %)	7,1 [5,0; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0018
metastasiert	30/44 (68,2 %)	18,6 [11,8; 22,4]	11/16 (68,8 %)	5,5 [3,4; 6,7]	0,13 [0,05; 0,34]	<0,0001
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	29/43 (67,4 %)	18,9 [14,8; 24,3]	12/17 (70,6 %)	5,5 [3,4; 7,4]	0,11 [0,04; 0,29]	<0,0001
Extrahepatisch	1/4 (25,0 %)	NE [8,3; NE]	1/1 (100,0 %)	6,7 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0455
unbekannt	2/3 (66,7 %)	11,8 [3,4; NE]	1/1 (100,0 %)	6,6 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	25/37 (67,6 %)	18,9 [14,8; 27,4]	10/13 (76,9 %)	5,5 [3,2; 7,1]	0,13 [0,05; 0,35]	<0,0001
Europa	5/9 (55,6 %)	11,8 [2,9; NE]	2/4 (50,0 %)	7,4 [3,4; NE]	0,14 [0,01; 1,77]	0,0877
Asien	2/4 (50,0 %)	25,8 [24,3; NE]	2/2 (100,0 %)	4,8 [3,7; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0269
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	22/34 (64,7 %)	20,4 [10,4; 27,4]	8/11 (72,7 %)	6,6 [3,2; NE]	0,09 [0,02; 0,30]	<0,0001

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥ 65 Jahre	10/16 (62,5 %)	18,6 [9,2; NE]	6/8 (75,0 %)	5,0 [2,6; 6,7]	0,12 [0,03; 0,50]	0,0008
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	16/28 (57,1 %)	19,6 [11,8; NE]	11/13 (84,6 %)	5,8 [3,8; 6,7]	0,07 [0,02; 0,25]	<0,0001
≥ 2	17/22 (77,3 %)	19,0 [9,5; 27,4]	5/6 (83,3 %)	3,9 [2,3; NE]	0,18 [0,06; 0,58]	0,0013
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	10/15 (66,7 %)	12,4 [5,0; NE]	8/8 (100,0 %)	5,2 [2,4; 6,2]	0,17 [0,05; 0,58]	0,0017
Weiblich	23/35 (65,7 %)	21,7 [17,3; 27,5]	8/11 (72,7 %)	5,8 [3,1; NE]	0,11 [0,04; 0,32]	<0,0001
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	2/6 (33,3 %)	27,2 [9,5; NE]	3/3 (100,0 %)	6,7 [4,7; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0018
metastasiert	31/44 (70,5 %)	18,6 [11,8; 22,4]	13/16 (81,3 %)	5,2 [3,1; 6,1]	0,15 [0,06; 0,34]	<0,0001
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	30/43 (69,8 %)	18,9 [14,8; 24,3]	14/17 (82,4 %)	4,9 [3,1; 6,7]	0,12 [0,05; 0,29]	<0,0001
Extrahepatisch	1/4 (25,0 %)	NE [8,3; NE]	1/1 (100,0 %)	6,1 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0455
unbekannt	2/3 (66,7 %)	11,8 [3,4; NE]	1/1 (100,0 %)	5,8 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	25/37 (67,6 %)	18,9 [14,8; 27,4]	11/13 (84,6 %)	4,9 [3,1; 6,2]	0,13 [0,05; 0,32]	<0,0001
Europa	6/9 (66,7 %)	11,8 [2,9; NE]	3/4 (75,0 %)	6,5 [3,1; NE]	0,10 [0,01; 1,03]	0,0210
Asien	2/4 (50,0 %)	25,8 [24,3; NE]	2/2 (100,0 %)	4,6 [3,6; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0269
Gesamtüberleben (adjustiert für den Behandlungswechsel mit RPSFT-Modell); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	23/34 (67,6 %)	20,4 [10,4; 27,4]	9/11 (81,8 %)	5,8 [3,1; NE]	0,08 [0,02; 0,29]	<0,0001

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥ 65 Jahre	10/16 (62,5 %)	18,6 [9,2; NE]	7/8 (87,5 %)	4,8 [2,4; 6,1]	0,12 [0,03; 0,45]	0,0003

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; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time

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

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	12/28 (42,9 %)	6,9 [1,6; NE]	10/13 (76,9 %)	1,6 [1,4; 1,6]	0,19 [0,07; 0,53]	0,0002
≥ 2	15/21 (71,4 %)	2,9 [1,4; 8,4]	4/6 (66,7 %)	1,4 [1,3; NE]	0,39 [0,12; 1,28]	0,1034
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Geschlecht						
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
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	2/6 (33,3 %)	NE [1,3; NE]	3/3 (100,0 %)	1,6 [1,6; NE]	0,34 [0,06; 2,09]	0,2247
metastasiert	25/43 (58,1 %)	5,5 [1,6; 8,4]	11/16 (68,8 %)	1,4 [1,4; 1,6]	0,23 [0,10; 0,52]	<0,0001
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
Intrahepatisch	23/42 (54,8 %)	5,9 [2,7; 8,4]	12/17 (70,6 %)	1,4 [1,4; 1,6]	0,25 [0,11; 0,57]	0,0003
Extrahepatisch	2/4 (50,0 %)	NE [1,5; NE]	1/1 (100,0 %)	1,6 [NE; NE]	0,29 [0,02; 4,65]	0,3508
unbekannt	2/3 (66,7 %)	1,4 [1,4; NE]	1/1 (100,0 %)	1,4 [NE; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0833
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	21/37 (56,8 %)	5,5 [1,5; 8,4]	10/13 (76,9 %)	1,4 [1,4; 1,6]	0,29 [0,12; 0,67]	0,0016
Europa	5/8 (62,5 %)	6,9 [1,4; NE]	2/4 (50,0 %)	1,6 [1,3; NE]	0,38 [0,06; 2,37]	0,2857
Asien	1/4 (25,0 %)	NE [2,7; NE]	2/2 (100,0 %)	1,6 [1,2; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0269
Progressionsfreies Überleben; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	19/33 (57,6 %)	5,5 [1,4; 8,4]	8/11 (72,7 %)	1,5 [1,4; 1,6]	0,36 [0,14; 0,90]	0,0180
≥ 65 Jahre	8/16 (50,0 %)	5,9 [1,5; NE]	6/8 (75,0 %)	1,4 [1,2; NE]	0,17 [0,05; 0,59]	0,0020

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Subgruppe						
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar</p>						

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

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	26/27 (96,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	13/13 (100,0 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,49 [0,75; 2,93]	0,2194
≥ 2	20/21 (95,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	5/6 (83,3 %)	0,3 [0,2; NE]	1,56 [0,56; 4,36]	0,3570
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	14/14 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,5]	8/8 (100,0 %)	0,4 [0,0; 1,0]	1,45 [0,58; 3,63]	0,4111
Weiblich	32/34 (94,1 %)	0,4 [0,1; 0,5]	10/11 (90,9 %)	0,5 [0,2; 1,4]	1,60 [0,77; 3,31]	0,1659
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	6/6 (100,0 %)	0,4 [0,1; NE]	3/3 (100,0 %)	1,0 [0,3; NE]	4,94 [0,57; 42,53]	0,1113
metastasiert	40/42 (95,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	15/16 (93,8 %)	0,5 [0,2; 0,6]	1,46 [0,79; 2,69]	0,1919
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
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 %)	0,9 [0,3; NE]	1/1 (100,0 %)	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 %)	0,6 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	12/13 (92,3 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,73 [0,88; 3,40]	0,0834
Europa	7/8 (87,5 %)	0,4 [0,1; NE]	4/4 (100,0 %)	0,4 [0,2; NE]	0,73 [0,20; 2,63]	0,6075
Asien	4/4 (100,0 %)	0,4 [0,1; NE]	2/2 (100,0 %)	0,9 [0,5; NE]	3,29 [0,36; 29,79]	0,2278
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	32/33 (97,0 %)	0,4 [0,1; 0,5]	11/11 (100,0 %)	0,5 [0,2; 0,6]	1,49 [0,73; 3,05]	0,2314
≥ 65 Jahre	14/15 (93,3 %)	0,5 [0,1; 0,5]	7/8 (87,5 %)	0,7 [0,0; 1,9]	1,61 [0,62; 4,13]	0,2974

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	26/27 (96,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	13/13 (100,0 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,49 [0,75; 2,93]	0,2194
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,4 [0,1; 0,5]	5/6 (83,3 %)	0,3 [0,2; NE]	1,21 [0,45; 3,28]	0,6831
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	14/14 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,5]	8/8 (100,0 %)	0,4 [0,0; 1,0]	1,45 [0,58; 3,63]	0,4111
Weiblich	33/35 (94,3 %)	0,5 [0,3; 0,5]	10/11 (90,9 %)	0,5 [0,2; 1,4]	1,36 [0,66; 2,77]	0,3637
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	6/6 (100,0 %)	0,4 [0,1; NE]	3/3 (100,0 %)	1,0 [0,3; NE]	4,94 [0,57; 42,53]	0,1113
metastasiert	41/43 (95,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	15/16 (93,8 %)	0,5 [0,2; 0,6]	1,24 [0,68; 2,26]	0,4401
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
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 %)	0,9 [0,3; NE]	1/1 (100,0 %)	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 %)	0,6 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	12/13 (92,3 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,73 [0,88; 3,40]	0,0834
Europa	8/9 (88,9 %)	0,5 [0,1; NE]	4/4 (100,0 %)	0,4 [0,2; NE]	0,60 [0,17; 2,18]	0,4132
Asien	4/4 (100,0 %)	0,4 [0,1; NE]	2/2 (100,0 %)	0,9 [0,5; NE]	3,29 [0,36; 29,79]	0,2278
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,1; 0,5]	11/11 (100,0 %)	0,5 [0,2; 0,6]	1,19 [0,60; 2,37]	0,5872
≥ 65 Jahre	14/15 (93,3 %)	0,5 [0,1; 0,5]	7/8 (87,5 %)	0,7 [0,0; 1,9]	1,61 [0,62; 4,13]	0,2974

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	26/27 (96,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	13/13 (100,0 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,49 [0,75; 2,93]	0,2194
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,4 [0,1; 0,5]	5/6 (83,3 %)	0,3 [0,2; NE]	1,21 [0,45; 3,28]	0,6831
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	14/14 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,5]	8/8 (100,0 %)	0,4 [0,0; 1,0]	1,45 [0,58; 3,63]	0,4111
Weiblich	33/35 (94,3 %)	0,5 [0,3; 0,5]	10/11 (90,9 %)	0,5 [0,2; 1,4]	1,36 [0,66; 2,77]	0,3637
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	6/6 (100,0 %)	0,4 [0,1; NE]	3/3 (100,0 %)	1,0 [0,3; NE]	4,94 [0,57; 42,53]	0,1113
metastasiert	41/43 (95,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	15/16 (93,8 %)	0,5 [0,2; 0,6]	1,24 [0,68; 2,26]	0,4401
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
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 %)	0,9 [0,3; NE]	1/1 (100,0 %)	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 %)	0,6 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	12/13 (92,3 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,73 [0,88; 3,40]	0,0834
Europa	8/9 (88,9 %)	0,5 [0,1; NE]	4/4 (100,0 %)	0,4 [0,2; NE]	0,60 [0,17; 2,18]	0,4132
Asien	4/4 (100,0 %)	0,4 [0,1; NE]	2/2 (100,0 %)	0,9 [0,5; NE]	3,29 [0,36; 29,79]	0,2278
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,1; 0,5]	11/11 (100,0 %)	0,5 [0,2; 0,6]	1,19 [0,60; 2,37]	0,5872

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥ 65 Jahre	14/15 (93,3 %)	0,5 [0,1; 0,5]	7/8 (87,5 %)	0,7 [0,0; 1,9]	1,61 [0,62; 4,13]	0,2974
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Tabelle 4J-5: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 31.01.2019						
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	26/27 (96,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	13/13 (100,0 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,49 [0,75; 2,93]	0,2194
≥ 2	20/21 (95,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	5/6 (83,3 %)	0,3 [0,2; NE]	1,56 [0,56; 4,36]	0,3570
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	14/14 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,5]	8/8 (100,0 %)	0,4 [0,0; 1,0]	1,45 [0,58; 3,63]	0,4111
Weiblich	32/34 (94,1 %)	0,4 [0,1; 0,5]	10/11 (90,9 %)	0,5 [0,2; 1,4]	1,60 [0,77; 3,31]	0,1659
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	6/6 (100,0 %)	0,4 [0,1; NE]	3/3 (100,0 %)	1,0 [0,3; NE]	4,94 [0,57; 42,53]	0,1113
metastasiert	40/42 (95,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	15/16 (93,8 %)	0,5 [0,2; 0,6]	1,46 [0,79; 2,69]	0,1919
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
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 %)	0,9 [0,3; NE]	1/1 (100,0 %)	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 %)	0,6 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	12/13 (92,3 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,73 [0,88; 3,40]	0,0834
Europa	7/8 (87,5 %)	0,4 [0,1; NE]	4/4 (100,0 %)	0,4 [0,2; NE]	0,73 [0,20; 2,63]	0,6075
Asien	4/4 (100,0 %)	0,4 [0,1; NE]	2/2 (100,0 %)	0,9 [0,5; NE]	3,29 [0,36; 29,79]	0,2278
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	32/33 (97,0 %)	0,4 [0,1; 0,5]	11/11 (100,0 %)	0,5 [0,2; 0,6]	1,49 [0,73; 3,05]	0,2314

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥ 65 Jahre	14/15 (93,3 %)	0,5 [0,1; 0,5]	7/8 (87,5 %)	0,7 [0,0; 1,9]	1,61 [0,62; 4,13]	0,2974
Datenschnitt vom 31.05.2020						
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	26/27 (96,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	13/13 (100,0 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,49 [0,75; 2,93]	0,2194
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,4 [0,1; 0,5]	5/6 (83,3 %)	0,3 [0,2; NE]	1,21 [0,45; 3,28]	0,6831
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	14/14 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,5]	8/8 (100,0 %)	0,4 [0,0; 1,0]	1,45 [0,58; 3,63]	0,4111
Weiblich	33/35 (94,3 %)	0,5 [0,3; 0,5]	10/11 (90,9 %)	0,5 [0,2; 1,4]	1,36 [0,66; 2,77]	0,3637
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	6/6 (100,0 %)	0,4 [0,1; NE]	3/3 (100,0 %)	1,0 [0,3; NE]	4,94 [0,57; 42,53]	0,1113
metastasiert	41/43 (95,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	15/16 (93,8 %)	0,5 [0,2; 0,6]	1,24 [0,68; 2,26]	0,4401
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
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 %)	0,9 [0,3; NE]	1/1 (100,0 %)	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 %)	0,6 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	12/13 (92,3 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,73 [0,88; 3,40]	0,0834
Europa	8/9 (88,9 %)	0,5 [0,1; NE]	4/4 (100,0 %)	0,4 [0,2; NE]	0,60 [0,17; 2,18]	0,4132
Asien	4/4 (100,0 %)	0,4 [0,1; NE]	2/2 (100,0 %)	0,9 [0,5; NE]	3,29 [0,36; 29,79]	0,2278
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,1; 0,5]	11/11 (100,0 %)	0,5 [0,2; 0,6]	1,19 [0,60; 2,37]	0,5872
≥ 65 Jahre	14/15 (93,3 %)	0,5 [0,1; 0,5]	7/8 (87,5 %)	0,7 [0,0; 1,9]	1,61 [0,62; 4,13]	0,2974

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt vom 21.06.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Anzahl vorangegangener Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium						
1	26/27 (96,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	13/13 (100,0 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,49 [0,75; 2,93]	0,2194
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,4 [0,1; 0,5]	5/6 (83,3 %)	0,3 [0,2; NE]	1,21 [0,45; 3,28]	0,6831
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Männlich	14/14 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,5]	8/8 (100,0 %)	0,4 [0,0; 1,0]	1,45 [0,58; 3,63]	0,4111
Weiblich	33/35 (94,3 %)	0,5 [0,3; 0,5]	10/11 (90,9 %)	0,5 [0,2; 1,4]	1,36 [0,66; 2,77]	0,3637
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn						
lokal fortgeschritten	6/6 (100,0 %)	0,4 [0,1; NE]	3/3 (100,0 %)	1,0 [0,3; NE]	4,94 [0,57; 42,53]	0,1113
metastasiert	41/43 (95,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	15/16 (93,8 %)	0,5 [0,2; 0,6]	1,24 [0,68; 2,26]	0,4401
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Lokalisation der Erkrankung						
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 %)	0,9 [0,3; NE]	1/1 (100,0 %)	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 %)	0,6 [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,62]	0,5151
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Nordamerika	35/36 (97,2 %)	0,4 [0,1; 0,5]	12/13 (92,3 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,73 [0,88; 3,40]	0,0834
Europa	8/9 (88,9 %)	0,5 [0,1; NE]	4/4 (100,0 %)	0,4 [0,2; NE]	0,60 [0,17; 2,18]	0,4132
Asien	4/4 (100,0 %)	0,4 [0,1; NE]	2/2 (100,0 %)	0,9 [0,5; NE]	3,29 [0,36; 29,79]	0,2278
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 65 Jahre	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,1; 0,5]	11/11 (100,0 %)	0,5 [0,2; 0,6]	1,19 [0,60; 2,37]	0,5872

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

Endpunkt	Ivosidenib + BSC		Placebo + BSC		Ivosidenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥ 65 Jahre	14/15 (93,3 %)	0,5 [0,1; 0,5]	7/8 (87,5 %)	0,7 [0,0; 1,9]	1,61 [0,62; 4,13]	0,2974
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Behandlung; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						