Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (Tibsovo®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 4 A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.07.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... **4**
Verzeichnis mit eigenen Tabellen ... **8**
Abbildungsverzeichnis ... **9**
Abkürzungsverzeichnis ... **35**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **40**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 41
4.2 Methodik ... 65
4.2.1 Fragestellung ... 65
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 68
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 70
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 70
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 70
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 71
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 73
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 74
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 75
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 76
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 76
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 77
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 88
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 90
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 90
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 93
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 95
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 95
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 97
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 98
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 99
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 101
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 138
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 138
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 139
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 142

4.3.1.3.1.2 Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT ... 148
4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT ... 152
4.3.1.3.1.4 Transfusionsfreiheit – RCT ... 160
4.3.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 – RCT ... 167
4.3.1.3.1.6 Gesundheitszustand: EQ-5D VAS – RCT ... 183
4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – RCT ... 190
4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 203
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 345
4.3.1.3.2.1 Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 ... 387
4.3.1.3.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ... 396
4.3.1.3.2.3 Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) ... 405
4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse ... 407
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 451
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 451
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 451
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 451
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 452
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 452
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 452
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 455
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 455
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 455
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 455
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 456
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 457
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 457
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 458
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 459
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 459
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 459
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 460
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 460
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 460
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 461
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 461
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 461
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 461

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 462
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 485
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 486
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 486
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 486
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 486
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 486
4.6 Referenzliste ... 488
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 494
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 498
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 500
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 501
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 512
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 539

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Gesamt-Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
Tabelle 4-9: Charakterisierung der adaptierten AML-Subpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
Tabelle 4-10: Behandlungsdauer der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 117
Tabelle 4-11: Geplante und tatsächliche Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 118
Tabelle 4-12: Gegenüberstellung der Kriterien für eine Eignung für eine intensive Chemotherapie in der AGILE-Studie und verschiedenen Leitlinien ... 128
Tabelle 4-13: Herangezogene Vorerkrankungen kritischer Organklassen zur Definition der adaptierten AML-Subpopulation ... 129
Tabelle 4-14: Definition der adaptierten AML-Subpopulation ... 135
Tabelle 4-15: Charakterisierung der adaptierten AML-Subpopulation* ... 136
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 138
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 139
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben ... 142
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 143
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 144
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Ereignisfreies Überleben ... 148

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Tumoransprechen ... 153
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 155
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 156
Tabelle 4-27: Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 158
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Transfusionsfreiheit ... 161
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transfusionsfreiheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 161
Tabelle 4-30: Zeit bis zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 162
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Transfusionsfreiheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 165
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 ... 167
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 168
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 ... 170
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 172
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesundheitszustand: EQ-5D VAS ... 183
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 185
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS ... 186
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 188
Tabelle 4-40: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ... 190
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 191
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ... 193

Tabelle 4-43: Ergebnisse für gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 195
Tabelle 4-44: Operationalisierung von UE ... 203
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 204
Tabelle 4-46: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 205
Tabelle 4-47: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse und weitere UE von Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 225
Tabelle 4-48: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 279
Tabelle 4-49: Ergebnisse für schwerwiegende UE (SUE) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 312
Tabelle 4-50: Ergebnisse für schwere UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 320
Tabelle 4-51: Ergebnisse für UE, die zum Tod führen, nach SOC und PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 332
Tabelle 4-52: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 337
Tabelle 4-53: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 347
Tabelle 4-54: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Wirksamkeit der Studie AGILE ... 353
Tabelle 4-55: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Verträglichkeit der Studie AGILE ... 353
Tabelle 4-56: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für AGILE – Teil 1 ... 356
Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für AGILE – Teil 2 ... 371
Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 387
Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 396
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 405
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 407
Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse und weitere UE von Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 424
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 442

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 452
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 453
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 453
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 454
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 454
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 456
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 457
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 457
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 458
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 460
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 460
Tabelle 4-75: Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin auf Endpunktebene (ITT-Population) ... 465
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 486
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AGILE (AG120-C-009) ... 513
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AGILE (AG120-C-009) ... 540

Verzeichnis mit eigenen Tabellen

Seite

Tabelle 4-A: Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin auf Endpunktebene 44
Tabelle 4-B: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-C: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels 78
Tabelle 4-D: Liste der UE, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen 86
Tabelle 4-E: Datenschnitte der Studie AGILE 87
Tabelle 4-F: Subgruppenfaktoren für die AGILE-Studie (AG120-C-009) 92

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 145

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 146

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 146

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 147

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für Ereignisfreies Überleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 151

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für Ereignisfreies Überleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 152

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 159

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 160

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 163

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 164

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 165

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 174

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 174
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schmerzen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 175
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 175
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 176
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 176
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Verstopfung zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 177
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Diarrhö zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 177
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 178
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 178
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 179
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schmerzen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 179
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 180
Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 180
Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 181

Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Verstopfung zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 181

Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Diarrhö zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 182

Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 182

Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 189

Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 189

Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 196

Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 197

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 197

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 198

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 198

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 200

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 200

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202
Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209
Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210
Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210
Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212
Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213
Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213
Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214
Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218

Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219

Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219

Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220

Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 222

Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223

Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225

Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233

Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233

Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235

Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 236

Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 236

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 237

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 237

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 238

Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 239

Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 239

Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 240

Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 240

Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 241

Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241

Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242

Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 242

Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243

Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243

Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 244

Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 244

Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 245

Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 245

Abbildung 104: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246

Abbildung 105: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 246

Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 247

Abbildung 107: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 247

Abbildung 108: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 248

Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukozytose zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 248

Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukozytose zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249

Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249

Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250

Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250

Abbildung 114: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251

Abbildung 115: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251

Abbildung 116: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252

Abbildung 117: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252

Abbildung 118: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Abbildung 119: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Abbildung 120: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254

Abbildung 121: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254

Abbildung 122: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255

Abbildung 123: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255

Abbildung 124: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256

Abbildung 125: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256

Abbildung 126: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257

Abbildung 127: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257

Abbildung 128: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Abbildung 129: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Abbildung 130: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259

Abbildung 131: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259

Abbildung 132: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260

Abbildung 133: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom

18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260

Abbildung 134: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261

Abbildung 135: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261

Abbildung 136: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262

Abbildung 137: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262

Abbildung 138: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263

Abbildung 139: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263

Abbildung 140: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264

Abbildung 141: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264

Abbildung 142: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265

Abbildung 143: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265

Abbildung 144: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266

Abbildung 145: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266

Abbildung 146: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267

Abbildung 147: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267

Abbildung 148: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268

Abbildung 149: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268

Abbildung 150: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269

Abbildung 151: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269

Abbildung 152: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270

Abbildung 153: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270

Abbildung 154: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Abbildung 155: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Abbildung 156: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272

Abbildung 157: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272

Abbildung 158: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273

Abbildung 159: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273

Abbildung 160: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274

Abbildung 161: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274

Abbildung 162: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275

Abbildung 163: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275

Abbildung 164: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276

Abbildung 165: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276

Abbildung 166: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 277

Abbildung 167: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 277

Abbildung 168: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 278

Abbildung 169: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 278

Abbildung 170: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 294

Abbildung 171: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 294

Abbildung 172: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 295

Abbildung 173: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukozytose zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 295

Abbildung 174: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 296

Abbildung 175: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Gefäßerkrankungen – PT Hämatom zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 296

Abbildung 176: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 297

Abbildung 177: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 297

Abbildung 178: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 298

Abbildung 179: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 298

Abbildung 180: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 299

Abbildung 181: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 299

Abbildung 182: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 300

Abbildung 183: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 300

Abbildung 184: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 301

Abbildung 185: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 301

Abbildung 186: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Gefäßerkrankungen – PT Hämatom zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 302

Abbildung 187: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 302

Abbildung 188: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 303

Abbildung 189: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 303

Abbildung 190: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 304

Abbildung 191: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 304

Abbildung 192: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Elektrokardiogramm QT verlängert zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 305

Abbildung 193: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 305

Abbildung 194: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 306

Abbildung 195: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 306

Abbildung 196: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 307

Abbildung 197: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 307

Abbildung 198: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 308

Abbildung 199: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Elektrokardiogramm QT verlängert zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 308

Abbildung 200: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 309

Abbildung 201: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 309

Abbildung 202: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 310

Abbildung 203: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 310

Abbildung 204: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 311

Abbildung 205: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Elektrokardiogramm QT verlängert zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 311

Abbildung 206: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 317

Abbildung 207: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 318

Abbildung 208: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 318

Abbildung 209: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 319

Abbildung 210: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 330

Abbildung 211: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 331

Abbildung 212: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 331

Abbildung 213: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 332

Abbildung 214: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (AML mit genetischen Veränderungen) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 390

Abbildung 215: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 390

Abbildung 216: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 391

Abbildung 217: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit für die Subgruppe: Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 391

Abbildung 218: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit für die Subgruppe: Geographische Region (Japan / Rest der Welt) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 392

Abbildung 219: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (AML mit genetischen Veränderungen) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 392

Abbildung 220: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ.C30 – Fatigue für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 393

Abbildung 221: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 393

Abbildung 222: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit für die Subgruppe: Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 394

Abbildung 223: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit für die Subgruppe: Geographische Region (Japan / Rest der Welt) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 394

Abbildung 224: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 395

Abbildung 225: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 395

Abbildung 226: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 398

Abbildung 227: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 399

Abbildung 228: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 399

Abbildung 229: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 400

Abbildung 230: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Subgruppe: Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 400

Abbildung 231: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Subgruppe: Geographische Region (Japan / Rest der Welt) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 401

Abbildung 232: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 401

Abbildung 233: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 402

Abbildung 234: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 402

Abbildung 235: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 403

Abbildung 236: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 403

Abbildung 237: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 404

Abbildung 238: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 404

Abbildung 239: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 405

Abbildung 240: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 410

Abbildung 241: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 411

Abbildung 242: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 411

Abbildung 243: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 412

Abbildung 244: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 412

Abbildung 245: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 413

Abbildung 246: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 413

Abbildung 247: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 414

Abbildung 248: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 414

Abbildung 249: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 415

Abbildung 250: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 415

Abbildung 251: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum Datenschnitt

der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 416

Abbildung 252: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 416

Abbildung 253: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 417

Abbildung 254: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 417

Abbildung 255: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 418

Abbildung 256: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 418

Abbildung 257: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 419

Abbildung 258: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 419

Abbildung 259: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 420

Abbildung 260: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 420

Abbildung 261: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 421

Abbildung 262: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 421

Abbildung 263: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 422

Abbildung 264: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 422

Abbildung 265: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 423

Abbildung 266: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 423

Abbildung 267: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 424

Abbildung 268: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (AML mit genetischen Veränderungen) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 429

Abbildung 269: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 429

Abbildung 270: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 430

Abbildung 271: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 430

Abbildung 272: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 431

Abbildung 273: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn (≤ 5×10^9/l) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 431

Abbildung 274: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn (> 5 × 10^9/l) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 432

Abbildung 275: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 432

Abbildung 276: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (nein) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 433

Abbildung 277: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 433

Abbildung 278: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Geographische Region (Japan / Rest der Welt) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 434

Abbildung 279: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn (≤ 5 × 10^9/l) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 434

Abbildung 280: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn (> 5 × 10^9/l) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 435

Abbildung 281: Kaplan-Meier Kurve für Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 435

Abbildung 282: Kaplan-Meier Kurve für Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 436

Abbildung 283: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 436

Abbildung 284: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Geographische Region (Japan / Rest der Welt)

zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 437

Abbildung 285: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 437

Abbildung 286: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 438

Abbildung 287: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn ($\leq 5 \times 10^9$/l) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 438

Abbildung 288: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn (> 5 × 109/l) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 439

Abbildung 289: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 439

Abbildung 290: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (nein) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 440

Abbildung 291: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 440

Abbildung 292: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Geographische Region (Japan / Rest der Welt) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 441

Abbildung 293: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn ($\leq 5 \times 10^9$/l) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 441

Abbildung 294: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn ($> 5 \times 10^9$/l) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 442

Abbildung 295: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 445

Abbildung 296: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 445

Abbildung 297: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 446

Abbildung 298: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 446

Abbildung 299: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 447

Abbildung 300: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 447

Abbildung 301: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 448

Abbildung 302: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 448

Abbildung 303: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 449

Abbildung 304: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 449

Abbildung 305: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 450

Abbildung 306: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 450

Abbildung 307: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie AGILE (AG120-C-009) zum Datenschnitt 18.03.2021 538

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG-120	Ivosidenib
AHS	Alberta Health Services
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ASH	American Society of Hematology
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body-Maß-Index
BMJ	Bundesministerium der Justiz
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
CCI	Charlson-Comorbidity Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration
CRp	Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DLT	Dosislimitierende Toxizität

Abkürzung	Bedeutung
DOCR	Dauer der kompletten Remission
DOCRh	Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten
DOCRi	Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten)
DOR	Dauer des Ansprechens
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronische Case Report Form
EF	Ejektionsfraktion
EFS	Ereignisfreies Überleben
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
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
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBV	Hepatitis B
HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index
HCV	Hepatitis C

Abkürzung	Bedeutung
HG	Hydroxyglutarat
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMA	Hypomethylierende Substanz
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
IB	Prüferinformation (Investigator's brochure)
IC	Intensive Chemotherapie
ICF	Einwilligungserklärung (Informed consent form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
IWG	International Working Group
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LVEF	Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
MC	Mutations-Clearance
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mIDH1	Mutierte Isocitrat-Dehydrogenase-1
min	Minute
ml	Milliliter

Abkürzung	Bedeutung
MLFS	Morphologisch leukämiefreier Zustand
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-effect Model with Repeated Measurements)
MPD	Myeloproliferative Krankheit
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n. b.	Nicht berechenbar
n.d.	Nicht durchgeführt
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht schätzbar
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PCR	Polymerase-Kettenreaktionstests (Polymerase chain reaction)
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PR	Partielle Remission
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA
QTcF	QT Intervall nach Friderica
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	Bedeutung
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
TTCR	Zeit bis zur kompletten Remission
TTCRh	Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Regeneration
TTCRi	Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten)
TTR	Zeit bis zum ersten Ansprechen
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze der Norm
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WBC	Leukozytenzahl
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µl	Mikroliter

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- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

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 Zusatznutzens von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber dem Komparator der Zulassungsstudie, der einer der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entspricht, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) auf Basis von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT).

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, die in der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union (EU) hinterlegt sind, werden erfüllt. Hierdurch ist Ivosidenib als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (Europäische Kommission 2023), was zur Folge hat, dass das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht erforderlich ist. Servier legt im vorliegenden Dossier darüberhinausgehend vollständige Nachweise vor.

Der G-BA empfiehlt die folgende zVT für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (G-BA 2022):

- Azacitidin oder
- Decitabin oder
- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder
- Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder
- Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Mit der die Zulassung begründenden Phase-3-Studie AGILE liegt eine randomisierte und kontrollierte Studie von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (Ivosidenib + Azacitidin) im Vergleich zu Azacitidin Monotherapie (Placebo + Azacitidin) vor.

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Dossier sollten alle verfügbaren randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) im Anwendungsgebiet identifiziert werden. Als Datenquellen für die Identifikation von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel dienten firmeninterne Datenbanken von Servier sowie systematische Recherchen in den in der Dossiervorlage geforderten Literaturdatenbanken und Studienregistern. Eine systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Des Weiteren wurden die Studienregister

Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchsucht. Zudem wurde auf der Internetseite des G-BA nach relevanten Studien gesucht.

Als relevant in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3 Studie AGILE (AG120-C-009).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation von potenziell relevanten Studien mit Ivosidenib und der vom G-BA benannten zVT sind in Tabelle 4-B dargestellt.

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. Auf der anderen Seite liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials diente zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Um den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen abzuleiten, wird die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3 Studie AGILE (AG120-C-009) herangezogen. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin basierend auf der Studie AGILE auf Endpunktebene zusammengefasst und die sich ergebenden Schlussfolgerungen für das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zVT Azacitidin gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) erläutert. Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse zur Gesamtpopulation sowie der adaptierten AML-Subpopulation und die Ableitung des Zusatznutzens befinden sich in Tabelle 4-A. Im Rahmen

des Beratungsgesprächs mit der Verfahrensnummer 2022-B-019 vom 13.04.2022 hatte der G-BA die Einschlusskriterien der AGILE Studie kritisiert (G-BA 2022). Um den dort angemerkten Punkten gerecht zu werden, wurde für die Darstellung im vorliegenden Dossier zusätzlich eine Subpopulation, im Folgenden genannt „adaptierte AML-Subpopulation" der Studie AGILE definiert. Da die adaptierte AML-Subpopulation einen Anteil von 80 % der Gesamtpopulation übersteigt, wird diese nur ergänzend dargestellt und die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf der Gesamtpopulation. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation und in der Effektstärke durchgehend vergleichbar.

Für die Studie AGILE stehen Ergebnisse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 und zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zur Verfügung. Wie in Tabelle 4-E dargestellt ist, wurden zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 alle Endpunkte erhoben. Danach erfolgte nur noch die Erhebung der Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Transfusionsfreiheit und der Verträglichkeit. Zur Vermeidung einer Belastung der Patienten mit sich wiederholenden invasiven Untersuchungen, welche nicht dem Behandlungsalltag einer AML-Therapie entsprechen, wurde das Ansprechen nicht mehr erhoben. Die nachfolgende Erläuterung der Ergebnisse auf Endpunktebene beschränkt sich auf die jeweils letzte verfügbare Erhebung. Die Ergebnisse zwischen den beiden Datenschnitten sind durchgehend konsistent, was die Robustheit der beobachteten Effekte unterstreicht.

Tabelle 4-A: Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Medianes Überleben: 24,0 Monate vs. 7,9 Monate HR: 0,44 [0,27; 0,73] p=0,0010 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Medianes Überleben: 29,3 Monate vs. 7,9 Monate HR: 0,42 [0,27; 0,65] p<0,0001 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* 22,1 Monate vs. 7,9 Monate HR: 0,47 [0,27; 0,79] p=0,0041 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Medianes Überleben: 24,0 Monate vs. 7,9 Monate HR: 0,46 [0,29; 0,74] p=0,0009	Mortalität Ausmaß: erheblich
Morbidität/Mortalität		
Ereignisfreies Überleben*	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,03 Monate vs. 0,03 Monate* HR: 0,33 [0,16; 0,69] p=0,0023 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,03 Monate vs. 0,03 Monate* HR: 0,35 [0,16; 0,76] p=0,0069	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Tumoransprechen: CR	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 47,2 % vs. 14,9 % RR: 3,03 [1,67; 5,50] p<0,0001 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 47,5 % vs. 15,2 % RR: 3,00 [1,60; 5,63] p<0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** **Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß des Zusatznutzens**
Tumoransprechen: CR + CRh	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 52,8 % vs. 17,6 % RR: 2,86 [1,68; 4,89] p<0,0001 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 52,4 % vs. 18,2 % RR: 2,86 [1,64; 4,99] p<0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich
Tumoransprechen: ORR	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 62,5 % vs. 18,9 % RR: 3,15 [1,91; 5,19] p<0,0001 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 62,7 % vs. 18,2 % RR: 3,30 [1,92; 5,67] p<0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich
Tumoransprechen: CR + CRi inkl. CRp	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 54,2 % vs. 16,2 % RR: 3,19 [1,83; 5,55] p<0,0001 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 55,9 % vs. 16,7 % RR: 3,22 [1,81; 5,75] p<0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Dauer: 22,1 Monate vs. 9,2 Monate HR: 0,30 [0,10; 0,89] p=0,0216 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Dauer: 22,1 Monate vs. 9,2 Monate HR: 0,34 [0,12; 1,01] p=0,0427	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: gering
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 5,9 Monate vs. NE HR: 2,68 [1,28; 5,58] p=0,0063 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 3,7 Monate vs. NE HR: 2,26 [1,24; 4,14] p=0,0066 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis:	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: erheblich

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** **Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß des Zusatznutzens**
	5,9 Monate vs. NE HR: 2,91 [1,29; 6,56] p=0,0071 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 4,6 Monate vs. NE HR: 1,97 [1,02; 3,81] p=0,0393	
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Fatigue	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,77 [0,51; 1,16] p=0,2099 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,76 [0,48; 1,19] p=0,2307	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,89 [0,58; 1,38] p=0,6077 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,3 Monate HR: 1,18 [0,74; 1,87] p=0,4946	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Schmerzen	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,0 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,75 [0,48; 1,17] p=0,2045 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,0 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,71 [0,44; 1,17] p=0,1808	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,0 Monate vs. 1,5 Monate HR: 0,84 [0,53; 1,33] p=0,4640 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,0 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,81 [0,49; 1,33] p=0,4009	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** **Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß des Zusatznutzens**
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,2 Monate vs. 1,6 Monate HR: 1,18 [0,76; 1,83] p=0,4594 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,6 Monate HR: 1,46 [0,91; 2,35] p=0,1191	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,4 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,75 [0,48; 1,15] p=0,1810 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,87 [0,54; 1,38] p=0,5437	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Verstopfung	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 3,7 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,52 [0,33; 0,81] p=0,0036 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 0,9 Monate HR: 0,48 [0,30; 0,78] p=0,0025	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Diarrhö	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 6,3 Monate vs. 2,5 Monate HR: 0,79 [0,49; 1,28] p=0,3473 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 2,3 Monate HR: 0,89 [0,54; 1,48] p=0,6626	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 2,3 Monate HR: 0,89 [0,55; 1,44] p=0,6237 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung:	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
	2,1 Monate vs. 2,1 Monate HR: 0,89 [0,53; 1,50] p=0,6618	
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 6,3 Monate vs. 1,5 Monate HR: 0,60 [0,38; 0,97] p=0,0354 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 6,3 Monate vs. 1,5 Monate HR: 0,56 [0,33; 0,94] p=0,0269	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,1 Monate HR: 1,15 [0,76; 1,76] p=0,5005 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,1 Monate HR: 1,07 [0,68; 1,70] p=0,7694	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,93 [0,62; 1,39] p=0,7181 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,81 [0,52; 1,26] p=0,3508	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,99 [0,64; 1,53] p=0,9718 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,1 Monate HR: 1,11 [0,69; 1,78] p=0,6607	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung:	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens**
	2,1 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,66 [0,42; 1,03] p=0,0677 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,71 [0,43; 1,18] p=0,1815	
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion	<u>Gesamtpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 0,9 Monate vs. 1,0 Monate HR: 1,02 [0,68; 1,55] p=0,9117 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,94 [0,60; 1,49] p=0,8025	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus	<u>Gesamtpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,95 [0,62; 1,45] p=0,7992 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,2 Monate HR: 1,08 [0,68; 1,74] p=0,7351	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (UE) [entspricht: UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<u>Gesamtpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 0,97 [0,65; 1,45] p=0,8968 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 0,92 [0,62; 1,37] p=0,6786 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 1,02 [0,67; 1,58] p=0,9125 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 1,01 [0,66; 1,56] p=0,9465	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** **Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) [entspricht: SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,6 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,74 [0,50; 1,11] p=0,1481 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,6 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,72 [0,48; 1,06] p=0,0954 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,1 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,82 [0,54; 1,26] p=0,3738 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,4 Monate vs. 1,3 Monate HR: 0,81 [0,53; 1,23] p=0,3168	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) [entspricht: schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,84 [0,58; 1,21] p=0,3371 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,81 [0,56; 1,17] p=0,2562 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,97 [0,65; 1,44] p=0,8723 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,96 [0,65; 1,43] p=0,8440	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führen [entspricht: UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 20,7 Monate vs. NE HR: 0,93 [0,49; 1,76] p=0,8228 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,90 [0,48; 1,67] p=0,7311 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis:	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** **Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß des Zusatznutzens**
	20,6 Monate vs. NE HR: 0,97 [0,49; 1,44] p=0,9276 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 20,7 Monate vs. NE HR: 0,95 [0,49; 1,84] p=0,9465	
Weitere UE von Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 3,8 Monate HR: 0,46 [0,26; 0,81] p=0,0054 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 3,8 Monate HR: 0,48 [0,28; 0,82] p=0,0058 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 3,8 Monate HR: 0,48 [0,27; 0,88] p=0,0143 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 31,5 Monate vs. 3,8 Monate HR: 0,49 [0,28; 0,87] p=0,0125	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Ausmaß: gering
Zeit bis zum ersten SUE mit SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 3,5 Monate HR: 0,56 [0,34; 0,93] p=0,0243 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,7 Monate vs. 2,7 Monate HR: 0,54 [0,33; 0,87] p=0,0113 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 3,8 Monate HR: 0,55 [0,32; 0,96], p=0,0318 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 2,7 Monate HR: 0,55 [0,32; 0,94] p=0,0254	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Ausmaß: gering
Zeit bis zum ersten schweren UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,33 [0,15; 0,75] p=0,0056 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis:	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Ausmaß: beträchtlich

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
	NE vs. NE HR: 0,32 [0,15; 0,68] p=0,0020 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,36 [0,15; 0,87] p=0,0186 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,35 [0,15; 0,80] p=0,0089	

***** Die Werte des medianen ereignisfreien Überlebens (EFS) von 0,03 Monaten in beiden Gruppen erklären sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde: Bei Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bis Woche 24 keine vollständige Remission erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Da mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 24 keine vollständige Remission erreicht hatten, war das mediane ereignisfreie Überleben in beiden Armen gleich. Sensitivitätsanalyse mit anderer Zensierungsmethode („klassische Darstellung EFS"): siehe unten Zusammenfassung Ereignisfreies Überleben.

UE von besonderem Interesse oder weitere UE von besonderem Interesse (aller Schwergrade oder Schwerwiegendheit) werden in dieser Tabelle lediglich dann dargestellt, wenn sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen. Auch schwerwiegende bzw. schwere UE nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen. Auf die Darstellung aller UE nach SOC und PT wird verzichtet.

AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ration; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: nicht schätzbar; ORR: Objektive Ansprechrate; PT: bevorzugter Begriff (Preferred term); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

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.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des Datenschnitts zur Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 herangezogen. In der Gesamtpopulation zeigt sich für Ivosidenib + Azacitidin eine Verlängerung des medianen Überlebens um 21,4 Monate (von 29,3 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten bei Placebo + Azacitidin). Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos zu sterben um 58 % (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,27; 0,65], p-Wert: <0,0001). Darüber hinaus zeigte sich eine frühe und andauernde Separierung der Kaplan-Meier-Kurven und eine Stabilisierung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei knapp über 35 % nach 4 Jahren

Beobachtung (Datenschnitt der Langzeitbeobachtung). Dies unterstreicht den erheblichen und nachhaltigen Überlebensvorteil und indiziert eine langanhaltende Stabilisierung der Erkrankung für einen Teil der Patienten unter der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zum Kontrollarm.

Die Ergebnisse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 und in der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent. Speziell im Hinblick auf die adaptierte AML-Subpopulation, welche Patienten mit besonders schwerwiegenden gesundheitlichen Einschränkungen und Begleiterkrankungen selektiert, unterstreicht die konsistente Verdreifachung des medianen Überlebens unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin sowohl die Robustheit der Daten als auch die Wirksamkeit von Ivosidenib + Azacitidin bei diesen medizinisch besonders kritischen Patienten.

In Anbetracht der äußerst aggressiven Biologie der Erkrankung und der äußerst schlechten Prognose der Patienten in dieser Indikation, stellt die gezeigte signifikante, klinische relevante und nachhaltige Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 21,4 Monate auf insgesamt 29,3 Monate durch Ivosidenib + Azacitidin eine gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte, große und patientenrelevante Verbesserung des Gesamtüberlebens von erheblichem Ausmaß dar.

Ereignisfreies Überleben

Das Versagen der Behandlung oder ein Rückfall nach Remission 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. Für Patienten ist das Versagen der Therapie oder ein Rückfall mit einer deutlich verschlechterten Prognose verbunden und ist somit ein patientenrelevantes Ereignis. Das ereignisfreie Überleben (EFS) wird als wichtiger Endpunkt für die Einschätzung des antileukämischen Potentials neuer Präzisions-Medikamente diskutiert, da es nicht durch den Behandlungseffekt nachfolgender Therapien beeinflusst wird (Montesinos et al. 2022). Die Wahl des EFS als primären Endpunkt erfolgte nach Abstimmung mit dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den primären Endpunkt ereignisfreies Überleben die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 67 % (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,16; 0,69], p-Wert: 0,0023). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird. Die Werte des medianen EFS von 0,03 Monaten in beiden Gruppen erklären sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde: Bei Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bei Patienten, die bis Woche 24 keine CR erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Da mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 24 keine vollständige Remission

erreicht hatten, war das mediane ereignisfreie Überleben in beiden Armen gleich. In der im renommierten New England Journal of Medicine publizierten Sensitivitätsanalyse mit anderer Zensierungsmethode war das mediane EFS in der Studie AGILE 22,9 Monate im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 4,1 Monate im Placebo + Azacitidin-Arm (Montesinos et al. 2022).

Die in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven für das ereignisfreie Überleben zeigen eine frühe und andauernde Separierung der Kurven, was auf einen deutlichen und anhaltenden Unterschied in der Ereigniswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Behandlungsarmen hinweist. Der frühe Abfall der Kurven erklärt sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die FDA gefordert wurde.

In Anbetracht der äußert aggressiv verlaufenden Erkrankung und des Mangels an Therapiealternativen, stellt die gezeigte Verlängerung des ereignisfreien Überlebens durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Tumoransprechen

Das Ziel sowohl der kurativen als auch palliativen AML-Therapie ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR) und bei der Postremissionstherapie eine Erhaltung der CR. Die CR ist der wichtigste prognostische Faktor für die Verlängerung des Überlebens (Cheson et al. 2003). Das Erreichen einer CR kann zudem mit verbesserter Lebensqualität verbunden sein, da diese Patienten weniger Transfusionen erhalten und weniger Zeit in medizinischen Einrichtungen verbringen (Döhner et al. 2022). Ebenso ist das Erreichen einer CR mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes verbunden, da die krankheitsbezogenen Symptome sich verringern oder verschwinden. Aufgrund dieser Faktoren werden die Endpunkte CR, sowie auch komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi), komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh), objektive Ansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens für die Patienten als relevant eingestuft.

Komplette Remission (CR)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt CR die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Gesamtpopulation der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR mit einem Ansprechen von 47,2 % vs. 14,9 % und einer Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,03 [1,67; 5,50]; p-Wert: <0,0001). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Verbesserung der CR durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Komplette Remission und komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CR+CRh)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt CR+CRh die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Gesamtpopulation der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR+CRh mit einem Ansprechen von 52,8 % vs. 17,6 % und einer knappen Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 2,86 [1,68; 4,89]; p-Wert: <0,0001). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Verbesserung der CR+CRh durch Ivosidenib + Azacitidin stellt eine bisher nicht erreichte deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt ORR die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Gesamtpopulation der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt ORR mit einem Ansprechen von 62,5 % vs. 18,9 % und einer mehr als Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,15 [1,91; 5,19]; p-Wert: <0,0001). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Verbesserung der ORR durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Komplette Remission und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten, CRp]) (CR+CRi inkl. CRp)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt CR+CRi inkl. CRp die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Gesamtpopulation der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR+CRi inkl. CRp mit einem Ansprechen von 54,2 % vs. 16,2 % und einer mehr als Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,19 [1,83; 5,55], p-Wert: <0,0001). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird. Die Verbesserung der CR+CRi inkl. CRp durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt DOR die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Dauer des Ansprechens wurde in der Studie AGILE für die Patienten, die eine CR, CRi (inkl. CRp), partielle Remission (PR) oder einen morphologisch leukämiefreien Zustand (MLFS) erreicht haben, betrachtet. Dies betraf in der Gesamtpopulation 45 Patienten (62,5 %) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 14 Patienten (18,9 %) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 22,1 Monate (95 %-KI [13,0; NE]) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 9,2 Monate (95 %-KI [6,6; 14,1]) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für einen bestätigten Rückfall, ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 70 % (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,89], p-Wert: 0,0216) und eine signifikant längere Ansprechdauer. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Verbesserung der DOR durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte moderate und patientenrelevante Verbesserung von geringem Ausmaß dar.

Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen

Transfusionen stellen die klinische Standardpraxis zur Vorbeugung oder Behandlung von Komplikationen im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen oder Therapien wie z. B. bei Anämien oder Blutungen dar (AWMF et al. 2020). Für Patienten können Transfusionen jedoch eine zusätzliche zeitliche, aber auch psychische Belastung sein. Transfusionen finden in der Regel im Klinikbereich statt, was häufig mit einer weiteren Anreise verbunden ist. Darüber hinaus sind die nötigen Voruntersuchungen (Diagnostik), Beschaffung des geeigneten Spender-Blutes, die Prozedur der Transfusion selbst, als auch die anschließende Überwachung auf unerwünschte Reaktionen sehr zeitintensiv. Dies kann zu einer starken Einschränkung des alltäglichen Lebens führen. Zudem sind Transfusionen immer auch mit Risiken verbunden, wie z. B. einem Überschuss an Eisen, was eine Organschädigung zur Folge haben kann, Immunreaktionen, pulmonalen oder kardialen Risiken oder aber bei der AML besonders kritisch: Infektionen. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang von einer höheren Anzahl von Transfusionen und niedrigeren CR-Raten bei AML-Patienten beobachtet (Aerts et al. 2020; Pleyer et al. 2015).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen die Ergebnisse des Datenschnitts der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 herangezogen. Es erreichten 46,6 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 21,3 % der Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm eine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Erhöhung um 126 % der Chance für das Erreichen einer Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen (HR [95 %-KI]: 2,26 [1,24; 4,14], p-Wert: 0,0066). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch sowohl die Robustheit und Validität der Studie als auch der generierten Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

In Anbetracht der äußerst aggressiv verlaufenden Erkrankung und einen hohen Anteil transfusionsabhängiger Patienten (mehr als 50 % aller Patienten in der Studie AGILE), stellt die gezeigte Verbesserung in der Zeit bis zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin eine nachhaltige, bisher nicht erreichte, große und patientenrelevante Verbesserung von erheblichem Ausmaß dar.

Patientenberichtete Endpunkte

Zur Betrachtung der Krankheitssymptomatik und der Lebensqualität wurde der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (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).

Der European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands. Dabei beschreibt die European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (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.

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (BMJ 2019). Zum Zwecke der Berücksichtigung der Lebensqualität, des Gesundheitszustands und der Symptomatik der Patienten sind der EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS daher als patientenrelevante Endpunkte anzusehen. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich verstorbener Patienten) bis Zyklus 5 Tag 1 bei ≥ 70 %. Dies war im Placebo + Azacitidin-Arm nur bis Zyklus 2 Tag 15 der Fall. Die vorliegende Erkrankung verläuft sehr aggressiv, wodurch der schnelle Abfall der Rücklaufquoten vor allem im Kontrollarm zu erklären ist. Durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin sind die Patienten länger in der Lage, die Instrumente zur Erfassung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität auszufüllen. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätsendpunkten und dem guten Verträglichkeitsprofil und damit als Hinweis auf Erhalt der gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) zu bewerten.

Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war in der Gesamtpopulation für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö sowie finanzielle Belastung) vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion für das Risiko einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 bei der Skala Verstopfung um mindestens 10 Punkte um 48 % (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,33; 0,81], p-Wert: 0,0036). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde dargelegt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In der genannten Analyse zeigte sich eine Verbesserung bei den Skalen Appetitverlust und Diarrhö. Für Fatigue zeigte sich im gemischten Modell für wiederholte Messungen- (MMRM-Analyse) eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib kein Nachteil in einer der Skalen.

Die Verbesserung der der Krankheitssymptomatik gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 – Verstopfung durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte deutliche, und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt EQ-5D VAS die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion für das Risiko eine Verschlechterung des Gesundheitszustands gemessen mit der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte um 40 % (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,38; 0,97], p-Wert: 0,0354). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Verbesserung des Gesundheitszustands gemessen mit EQ-5D VAS durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte, moderate und patientenrelevante Verbesserung von geringem Ausmaß dar. Da es sich bei der AML um eine sehr aggressive Erkrankung handelt, ist eine Verlangsamung der Verschlechterung des patientenbewerteten Gesundheitszustands von großer Bedeutung.

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Weder für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) noch die Skala zum globalen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 zeigen sich statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde dargelegt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. Für die Skala Globaler Gesundheitsstatus zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Kombinationstherapie mit Ivosidenib + Azacitidin kein Nachteil in einer der Skalen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse (UE)

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In der Studie AGILE 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.

Das durch den Wirkmechanismus denkbare Auftreten eines Differenzierungssyndroms oder einer QT-Verlängerung war in der Studie AGILE nicht statistisch signifikant erhöht. Um den sicheren Einsatz von Ivosidenib zu gewähren, wurden in Abstimmung mit der EMA Vorsichtsmaßnahmen für Behandler in die Fachinformation aufgenommen sowie eine spezielle Patienteninformation als Packungsbeilage beigelegt (EMA 2023a; Servier Deutschland GmbH 2023).

Zeit bis zum ersten UE / UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE zeigte für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin (HR [95%-KI]: 0,92 [0,62; 1,37], p-Wert: 0,6786). Die Ergebnisse für UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

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 + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen, wobei sich kein Hinweis auf eine Verschlechterung durch die Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ergibt.

Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE) / SUE ohne Erfassung von Progressions-ereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE zeigte für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin (HR [95%-KI]: 0,72 [0,48; 1,06], p-Wert: 0,0954). Die Ergebnisse für SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen, wobei sich kein Hinweis auf eine Verschlechterung durch die Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ergibt.

Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE-] Schweregrad ≥ 3) / schweren unerwünschten Ereignis ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE zeigte für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin (HR [95%-KI]: 0,81 [0,56; 1,17], p-Wert: 0,2562). Die Ergebnisse für schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen, wobei sich kein Hinweis auf eine

Verschlechterung durch die Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ergibt.

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 für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin (HR [95%-KI]: 0,90 [0,48; 1,67], p-Wert: 0,7311). Die Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt, ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen, wobei sich kein Hinweis auf eine Verschlechterung durch die Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ergibt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 gezeigt wurde, zeigten sich für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Differenzierungssyndrom, Leukozytose, QT-Verlängerung, Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert und Synkope) und weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Blutungen zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zum Auftreten eines weiteren unerwünschten Ereignisses von Interesse: Infektionen zeigte sich in der Gesamtpopulation der Studie AGILE zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 eine statistisch signifikante Reduzierung um 52 % (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,28; 0,82], p-Wert: 0,0058) durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der Behandlung mit Placebo +Azacitidin. In den Kategorien SUE und schwere UE ergaben sich weder für UE von besonderem Interesse noch für weitere UE von Interesse statistisch signifikante Unterschiede. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin zeigt damit im Vergleich zu Azacitidin ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So war das Risiko für das Auftreten einer Infektion im Ivosidenib + Azacitidin um mehr als 50 % reduziert. Das reduzierte Risiko von Infektionen ist hierbei von besonderer Relevanz, da es potenziell zu weniger stationär zu behandelnden, lebensbedrohlichen Komplikationen führt.

Die Verringerung des weiteren UE von besonderem Interesse: Infektionen durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte moderate und patientenrelevante Verbesserung von geringem Ausmaß dar.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (PT)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden nur schwerwiegende oder schwere UE nach SOC und PT herangezogen.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE mit SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 unter Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos um 46 % (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,33; 0,87], p-Wert: 0,0113). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 unter Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos um 68 % (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,15; 0,68], p-Wert: 0,0020). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Reduktion des Risikos für SUE mit SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie schwere UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine patientenrelevante Verbesserung von geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß dar.

Zusammenfassend zeigt die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So waren insbesondere Behandlungsabbrüche aufgrund von UE im Ivosidenib + Azacitidin-Arm als auch im Placebo + Azacitidin-Arm ähnlich. UE, die zum Tod führen, wurden in der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin halbiert. In der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin berichteten weniger Patienten über SUE als in der Gruppe Placebo + Azacitidin.

Das Risiko für das Auftreten einer Infektion war unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies zeigt sich konsistent in einer Reduktion des Risikos des Auftretens eines weiteren UE von Interesse: Infektionen, sowie eines UE, SUE und tödlichen UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten. Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen und somit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung.

Subgruppen

In den Subgruppenanalysen zeigten sich bei keinem Endpunkt Fazit-relevante Effektmodifikationen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher auf Basis der Gesamtpopulation.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ivosidenib + Azacitidin führt gegenüber der zVT Azacitidin zu einer signifikanten und klinisch relevanten mehr als Verdreifachung der medianen Überlebenszeit auf 29,3 Monate im Vergleich zu 7,9 Monaten und damit zu einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten und patientenrelevanten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Dies gilt insbesondere für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind. Für diese stellt Ivosidenib +Azacitidin zurzeit die einzige für IDH1-Mutationen spezifische Behandlungsoption dar. Keine der bisher verfügbaren Therapiealternativen zeigt eine mit Ivosidenib + Azacitidin vergleichbare Verbesserung der medianen Überlebenszeit (EMA 2023b).

Die Verbesserung des Überlebens wird auch durch eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des ereignisfreien Überlebens und des Tumoransprechens (CR, CR+CRh, ORR, CR+CRi inkl. CRp, DOR) durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin gestützt. So führt die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 67 % und einer Verdreifachung der Ansprechraten. Für Patienten hat ein Versagen der Therapie oder ein Rückfall eine deutlich verschlechterte Prognose zur Folge und ist damit von hoher Patientenrelevanz. Ziel der Therapie ist ein Erreichen einer kompletten Remission (CR) und der damit verbundenen Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität für die Patienten. Das Erreichen einer CR ist auch mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes verbunden, da die krankheitsbezogenen Symptome sich verringern oder verschwinden.

Zusätzlich stützt auch die bisher nicht erreichte, große Verbesserung beim Erreichen einer Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen den Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin. So führt die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Chance auf Transfusionsfreiheit um 126 %. Dies reduziert die Belastung der Patienten durch Reduktion von Klinikaufenthalten und mit Transfusionen verbundene Komplikationen.

Auch die patientenberichteten Endpunkte zur Krankheitssymptomatik, zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) unterstreichen die Bedeutung der Verbesserungen durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö sowie finanzielle Belastung) mindestens vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm und mit einer Verbesserung um 48 % für Verstopfung statistisch signifikant, was eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung darstellt. In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde gezeigt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden

Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In der genannten Analyse zeigte sich eine Verbesserung bei den Skalen Appetitverlust und Diarrhö. Für Fatigue und den globalen Gesundheitsstatus zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib kein Nachteil in einer der Skalen. Darüber hinaus wurde mit einer Verringerung des Risikos um 40 % für eine Verschlechterung der EQ-5D VAS für den Gesundheitszustand eine bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung erzielt.

In Bezug auf die Verträglichkeit zeigt die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So waren insbesondere Behandlungsabbrüche aufgrund von UE im Ivosidenib + Azacitidin-Arm als auch im Placebo + Azacitidin-Arm ähnlich. UE, die zum Tod führen, wurden in der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin halbiert. In der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin berichteten weniger Patienten über SUE als in der Gruppe Placebo + Azacitidin.

Das Risiko für das Auftreten einer Infektion war unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies zeigt sich konsistent in einer Reduktion des Risikos des Auftretens eines weiteren UE von Interesse: Infektionen, sowie eines UE, SUE und tödlichen UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten. Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen. Dies stellt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung dar.

Den erheblichen 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 + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin in der vorliegenden Indikation ein **erheblicher** 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.

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 (d. h. nicht nur solche, die ggf. 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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind, gegenüber dem Komparator der Zulassungsstudie, der einer der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) entspricht, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) auf Basis von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT).

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, die in der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU hinterlegt sind, werden erfüllt. Hierdurch ist Ivosidenib als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (Europäische Kommission 2023), was zur Folge hat, dass das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht erforderlich ist. Servier legt im vorliegenden Dossier darüberhinausgehend vollständige Nachweise vor.

Der G-BA empfiehlt die folgende zVT für Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (G-BA 2022):

- Azacitidin oder
- Decitabin oder
- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder
- Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder
- Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Mit der die Zulassung begründenden Phase-3-Studie AGILE liegt eine randomisierte und kontrollierte Studie von Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin (Ivosidenib + Azacitidin) im Vergleich zu Azacitidin Monotherapie (Placebo + Azacitidin) vor.

Patientenpopulation

Die für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Ivosidenib + Azacitidin. Gemäß Fachinformation wird Ivosidenib mit einer Dosis von einmal täglich 500 mg (2 × 250 mg Tabletten) oral eingenommen (Servier Deutschland GmbH 2023) und Azacitidin intravenös oder subkutan mit einer Dosis von 75 mg/m² Körperoberfläche, täglich über 7 Tage, gefolgt von einer Behandlungspause von 21 Tagen (28-tägiger Behandlungszyklus) mit Dosisanpassungen nach Bedarf (Bristol-Myers Squibb GmbH 2022; Servier Deutschland GmbH 2023).

Vergleichstherapie

Aufgrund der Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zVT gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V nicht erforderlich. Servier legt im vorliegenden Dossier darüberhinausgehend vollständige Nachweise vor.

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur zVT (G-BA 2022) 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:

- Azacitidin

  oder
- Decitabin

  oder
- Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin

oder

- Venetoclax in Kombination mit Azacitidin

oder

- Venetoclax in Kombination mit Decitabin

Die von Servier vorgelegte Studie AGILE entspricht mit dem Vergleich gegenüber Azacitidin einer der Vorgaben des G-BA und wird zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen.

Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

in den in Betracht kommenden Studien berichtet werden.

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 2019).

Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin 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 der kompletten Remission 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 (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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-B.

Für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die in Tabelle 4-B 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 2022).

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

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
E1[a] Patienten-population	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Vorbehandelte Patienten, Kinder und Jugendliche
E2 Intervention	Ivosidenib in der zugelassenen Dosierung: Einmal täglich 500 mg oral. In Kombination mit Azacitidin in der zugelassenen Dosierung Die empfohlene Anfangsdosis für den ersten Behandlungszyklus beträgt für alle Patienten, unabhängig von den hämatologischen Ausgangswerten, 75 mg/m² Körperoberfläche, subkutan oder intravenös injiziert, täglich über 7 Tage (oder nach dem	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets, Monotherapie

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	**Ausschlusskriterium**
	5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]), gefolgt von einer Behandlungspause von 21 Tagen (oder 19 Tagen) (28-tägiger Behandlungszyklus). Es wird empfohlen, dass die Patienten mindestens 6 Behandlungszyklen erhalten. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt. Die Fachinformation empfiehlt die Verschiebung von Behandlungszyklen bzw. eine Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Verträglichkeit.	
E3 Vergleichstherapie	• Azacitidin oder • Decitabin oder • Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder • Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder • Venetoclax in Kombination mit Decitabin	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
E4 Studienendpunkte	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 Studiendesign	RCT	Präklinische *in vitro*- und *in vivo*-Studien, nicht randomisierte und/ oder nicht kontrollierte Studien
E6 Publikationstyp	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	
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 2022).		

	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	Ausschlusskriterium

AML: Akute myeloische Leukämie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; 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).

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 Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche 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 Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) 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 ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. 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 Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

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 + Azacitidin jeweils in zugelassener Dosierung gegenüber einer der vom G-BA benannten Therapieoptionen der zVT (Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin) beinhalten.

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase 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 01.06.2023. 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 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche 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 (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

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

- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Der Informationsstand bezieht sich auf den 01.06.2023. Die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Zusätzlich wurde in den Studienergebnisdatenbanken

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)

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 + Azacitidin in jeweils zugelassener Dosierung gegenüber einer der vom G-BA benannten Therapieoptionen der zVT (Azacitidin oder Decitabin oder Glasdegib in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin oder Venetoclax in Kombination mit Azacitidin oder Venetoclax in Kombination mit Decitabin) beinhalten.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA 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 G-BA 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 G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

[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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 G-BA Internetseite 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 (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 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 G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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.

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-B) 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 bzw. 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.

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. Auf der anderen Seite liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Die Klassifikation des Verzerrungspotenzials diente zur Diskussion der Einschätzung der Ergebnissicherheit.

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. 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.

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 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 (z. B. 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

[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.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Folgende Patientencharakteristika werden bei der Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulation der Studie AGILE (AG120-C-009) mit dem zu bewertenden Arzneimittel berücksichtigt:

- Alter
- Geographische Region
- Ethnische Zugehörigkeit
- Ethnizität
- Geschlecht
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)
- De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der elektronischen Case Report Form (eCRF)
- Art der sekundären AML
- Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn
- WHO-Klassifikation der AML
- Transfusion von Thrombozyten oder Erythrozyten innerhalb von 8 Wochen vor Beginn der Dosierung, bzw. Randomisierung, falls keine Behandlung stattgefunden hat
- Leukozytenzahl (WBC) zu Studienbeginn
- Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
- IDH1-Mutationstyp
- Leberinsuffizienz zu Baseline
- Niereninsuffizienz zu Baseline

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

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

Nutzendimensionen	**Patientenrelevante Endpunkte**
Mortalität	• Gesamtüberleben (OS)
Mortalität/Morbidität	• Ereignisfreies Überleben (EFS)

Nutzendimensionen	Patientenrelevante Endpunkte
Morbidität	• Tumoransprechen o Komplette Remission (CR) o CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) (CR+CRh) o Objektive Ansprechrate (ORR) o CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten, CRp]) (CR+CRi) o Dauer des Ansprechens (DOR) • Transfusionsfreiheit • 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
Verträglichkeit	• Unerwünschte Ereignisse
CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; 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; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben	

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 2019).

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das ereignisfreie Überleben (EFS) wird im vorliegenden Dossier als Zeit zwischen Randomisierung und Versagen der Behandlung, dem Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat, beschrieben. Als Behandlungsversagen wurde das Nichterreichen einer CR bis Woche 24 definiert. Bei Patienten, die bis Woche 24 keine CR erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Bei Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreichten (Responder), war die EFS-Zeit, die Zeit von der Randomisierung bis zum Rückfall oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Validität dieses Endpunkts ist durch eindeutige und objektive Definitionen gegeben.

Die Komponente der Verlängerung des Überlebens ist als patientenrelevanten therapeutischer Effekt in der AM-NutzenV beschrieben (BMJ 2019). Auch das Therapieversagen, im Sinne eines Nichterreichens einer CR ist aufgrund der sich deutlich verschlechternden Prognose klar patientenrelevant, da sich die Morbidität nicht wie gewünscht verbessert. Daneben ist das Erreichen einer möglichst langen Rezidiv-freien Zeit für den Patienten von erheblicher Bedeutung, da er in dieser Zeit weniger von einer krankheitsbedingten Symptomatik betroffen ist. Damit misst das EFS eine Verbesserung der Morbidität und Mortalität und damit nach AM-NutzenV patientenrelevante Aspekte (BMJ 2019).

Tumoransprechen

Zur Bewertung des Tumoransprechens werden folgende Kriterien herangezogen:

- die komplette Remission (CR),
- CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) (CR+CRh),
- die objektive Ansprechrate (ORR),
- CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten, CRp]) (CR+CRi) und
- die Dauer des Ansprechens (DOR).

Die komplette Remission (CR) ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR erreichten. Wenn die primäre Analyse des EFS signifikant war, wurde ein nach dem Stratifikationsfaktoren der Randomisierung stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test verwendet, um die CR-Rate zwischen den beiden Behandlungsarmen zu vergleichen. In der AGILE-Studie wurde die Klassifizierung von CR nach den anerkannten Empfehlungen der International Working Group (IWG) vorgenommen (Cheson et al. 2003). Eine CR gilt als erreicht, wenn der Blastenanteil im Knochenmark unter 5 % liegt und keine Auer-Stäbchen zu finden sind, wenn keine extramedulläre Erkrankung vorliegt, bei einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1{,}0 \times 10^9$/l (1.000/µl) und einer Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9$/l (100.000/µl) und wenn keine Erythrozytentransfusionen erforderlich sind. Die CR wird als Mindestkriterium für Phase 3 Studien vom European LeukemiaNet (ELN) empfohlen (Döhner et al. 2022) und ist somit als valider Endpunkt einzustufen.

CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) (CR+CRh) ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR oder CRh erreichten. CRh ist definiert als eine CR mit partieller Regeneration des peripheren Blutbildes (< 5 % Knochenmarksblasten, ANC $> 0{,}5 \times 10^9$/l [500/µl] und Thrombozyten $> 50 \times 10^9$/l [50.000/µl]).

Da CRh nicht Teil der modifizierten IWG-Kriterien war, wurde es – sofern keine CR vorlag – vom Sponsor auf der Grundlage der folgenden Kriterien abgeleitet:

- Knochenmarksblasten < 5 %

- Engster ANC-Wert innerhalb von ± 8 Tagen > 0,5 × 10^9/l, und
- Niedrigste Thrombozytenzahl innerhalb von ± 8 Tagen > 50 × 10^9/l, und
- Negativ anzunehmen, wenn kein Auer-Stab gefunden wird, und
- Negativ anzunehmen, wenn keine extramedulläre Erkrankung gemeldet wird.

Der Endpunkt CRh ist in der AGILE Studie wie in den Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) definiert (DGHO 2022). Da der Endpunkt objektiven Kriterien unterliegt wird dieser als valide eingestuft.

Die objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als der Anteil der Patienten mit CR, einschließlich CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) oder partieller Remission (PR) und morphologisch leukämiefreiem Zustand (MLFS). Das beste Ansprechen wurde anhand der folgenden Hierarchie berechnet: 1) CR, 2) CRi (einschließlich CRp), 3) PR und 4) MLFS. Die ORR wurde ebenso nach den modifizierten IWG-Kriterien für AML und der ELN-Leitlinie gemessen.

CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten, CRp]) (CR+CRi) ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR oder CRi (einschließlich CRp) erreichen. Die CR+CRi Rate wurde analog zur CR-Rate ausgewertet. Die CRi wird wie die CR als Mindestkriterium für Phase 3 Studien vom ELN empfohlen (Döhner et al. 2022). Daher ist auch CRi als valide einzustufen.

CRi ist wie die CR definiert mit Ausnahme der Werte einer noch bestehenden Neutropenie (ANC < 1,0 × 10^9/l [1.000/µl]) **oder** Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100 × 10^9/l [100.000/µl]; ohne Thrombozytentransfusion für mindestens 1 Woche vor der Beurteilung der Krankheit).

Von einem morphologisch leukämiefreien Zustand (MLFS) spricht man, wenn die Knochenmarkblasten < 5 % und keine Blasten mit Auer-Stäbchen nachweisbar sind, und wenn keine extramedulläre Erkrankung vorliegt. Eine hämatologische Regeneration ist nicht erforderlich (Neutrophile < 500/µl **und** Thrombozyten < 50.000/µl).

Bei einer partiellen Remission (PR) liegen die hämatologischen Kriterien einer CR vor (Neutrophile ≥ 1000/µl **und** Thrombozyten ≥ 100.000/µl), der prozentuale Anteil an Knochenmarksblasten liegt jedoch bei 5 – 25 % und eine Reduktion der Blasten im Knochenmark ist um mindestens 50% im Vergleich zum Ausgangswert nachweisbar.

Das Ziel sowohl der kurativen als auch palliativen AML-Therapie ist das Erreichen einer CR und bei der Postremissionstherapie eine Erhaltung der CR. Die CR ist der wichtigste prognostische Faktor für die Verlängerung des Überlebens (Cheson et al. 2003). Das Erreichen einer CR kann zudem mit verbesserter Lebensqualität verbunden sein, da diese Patienten weniger Transfusionen erhalten und weniger Zeit in medizinischen Einrichtungen verbringen (Döhner et al. 2022). Ebenso ist das Erreichen einer CR mit einer Verbesserung des

Gesundheitszustandes verbunden, da die krankheitsbezogenen Symptome sich verringern oder verschwinden. Aufgrund dieser Faktoren werden die Endpunkte CR, sowie auch CRi, CRh und ORR für die Patienten als relevant eingestuft.

Dauer des Ansprechens (DOR) ist für Patienten, die eine CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS erreichten, als die Zeit vom ersten Ansprechen bis zum bestätigten Rückfall, Fortschreiten der Krankheit oder Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert. DOR (Monat) = (Datum des Ereignisses oder der Zensierung – erstes Datum des Ansprechens + 1) / 30,4375[5]. Die DOR beruht auf klinischen Daten, welche standardisiert und objektiv ausgewertet werden. Eine Verlängerung der DOR, in der die Erkrankung nicht fortschreitet ist für die Patienten von Bedeutung, da in dieser Zeit nur geringe oder keine Krankheitssymptome auftreten.

Für die Mehrzahl der AML-Patienten, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, hat die Therapie einen palliativen Anspruch und damit primär die Linderung der Symptome und die Verlängerung der Überlebenszeit zum Ziel (AWMF et al. 2020; DGHO 2022). Da das Anwendungsgebiet von Ivosidenib Patienten mit einer IDH1-Mutation umfasst, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, ist für diese eine Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz.

Transfusionsfreiheit

Die Transfusionsfreiheit ist definiert als der Anteil der Patienten, die mindestens 24 Wochen keine Transfusionen (mit Thrombozyten und / oder Erythrozyten) benötigen. Dabei wird die Zeit von Beginn der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage, der Progression der Erkrankung, dem Tod oder des Datenschnitts (je nachdem, was zuerst eintritt) betrachtet.

Die klinische Standardpraxis zur Vorbeugung oder Behandlung von Komplikationen im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen oder Therapien wie z. B. bei Anämien oder Blutungen ist die Transfusion (AWMF et al. 2020).

Für Patienten ist eine Transfusion eine zeitliche, aber auch psychische Belastung. Eine Transfusion findet in der Regel in der Klinik statt und kann mit Anreise, Bluttests, Beschaffung des geeigneten Blutes, der Transfusion selbst und mit der anschließenden Überwachung auf unerwünschte Reaktionen sehr zeitintensiv sein und sich negativ auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität auswirken. Zudem sind Transfusionen immer mit Risiken verbunden, wie z. B. einem Überschuss an Eisen, was eine Organschädigung zur Folge haben kann, Immunreaktionen, pulmonalen oder kardialen Risiken oder Infektionen. Zudem wurde ein Zusammenhang von einer höheren Anzahl von Transfusionen und niedrigeren CR-Raten bei AML Patienten beobachtet (Aerts et al. 2020; Pleyer et al. 2015).

[5] Bei Annahme eines Jahres mit 365,25 Tagen ergeben sich 30,4375 Tage pro Monat.

Der Endpunkt Transfusionsunabhängigkeit ≥ 24 Wochen wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung von Venetoclax in der Indikation AML bei der Bewertung als patientenrelevant bewertet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (G-BA 2021).

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 malignen Erkrankungen, 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 fünf 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.

Die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik sind operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Eintreten der ersten Verschlechterung der entsprechenden Symptomskala bzw. dem entsprechenden Einzelsymptom.

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (BMJ 2019). 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 AML anerkannt (G-BA 2021). Als Relevanzschwelle wird entsprechend der Vorgaben des G-BA eine Veränderung um 10 % der Skalenspannweite (entsprechend 10 Punkten) verwendet (G-BA 2023).

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.

Der Gesundheitsstatus ist operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Eintreten der ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS.

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (BMJ 2019). 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 IQWiG geteilt (IQWiG 2022). 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. Als Relevanzschwelle wird entsprechend der Modulvorlage und des aktuellen Methodenpapiers eine Veränderung um 15 % der Skalenspannweite (entsprechend 15 Punkten) verwendet (IQWiG 2022).

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

Zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 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 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.

Die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Eintreten der ersten Verschlechterung der entsprechenden Funktionsskala bzw. der Skala zum globalen Gesundheitsstatus.

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (BMJ 2019). Zum Zwecke der Berücksichtigung der Lebensqualität 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 AML anerkannt (G-BA 2021). Als Relevanzschwelle wird entsprechend der Vorgaben des G-BA eine Veränderung um 10 % der Skalenspannweite (entsprechend 10 Punkten) verwendet (G-BA 2023).

Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen (UE) dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (IQWiG 2022). 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, oder 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
- UE von besonderem Interesse:
    - QT-Verlängerung
        - Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert
        - Synkope
    - Leukozytose
    - Differenzierungssyndrom
- Weitere UE von Interesse:
    - Infektionen

- Blutungen

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 bevorzugter Bezeichnung (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-D aufgeführt.

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

Systemorganklasse	**Bevorzugter Begriff (Preferred term)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Progression einer Erkrankung

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 unerwünschten Ereignisses 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 2022) und sollte im Rahmen einer Studie generell durchgeführt werden (EMA 1998). Die Verringerung von UE ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität (BMJ 2019; IQWiG 2022) und wird sowohl vom IQWiG als auch in der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Hauptanalysen

Datenschnitte/Analysezeitpunkte

Tabelle 4-E: Datenschnitte der Studie AGILE

Studie	Datenschnitt	Grund für Datenschnitt	Darstellung im Dossier	Zum Datenschnitt dargestellte Endpunkte
AGILE	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	Finaler Datenschnitt des primären Endpunkts ereignisfreies Überleben	Ja, da finale Auswertungen zum Ansprechen [a]	OS, EFS, CR, CR+CRh, ORR, CR+CRi inkl. CRp, DOR, Transfusionsfreiheit, EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS, Verträglichkeit
	Datenschnitt vom 01.10.2021	90 Tage Follow-up der Sicherheit und Verträglichkeitsendpunkte Anforderung der Zulassungsbehörden	Nein, da keine zusätzlichen relevanten Informationen	–
	Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	Anforderung der Zulassungsbehörden (EMA)	Ja, da aktuellster Datenschnitt	OS, Transfusionsfreiheit, Verträglichkeit

a: Im Studienprotokoll war vor der 8. Änderung vorgesehen, dass die invasiven Verfahren Knochenmarkaspirate und -biopsien an Tag 1 der Wochen 9, 17, 25, 33, 41, 53 und danach alle 24 Wochen durchgeführt wurden und damit deutlich häufiger als es im Rahmen einer Standardbehandlung der AML-Patienten Praxis ist. Vor Datenbankschluss und Entblindung der Studie wurde die Behandlung der Patienten insoweit geändert (siehe 8. Änderung des Protokolls, Protokollversion 9, vom 01. Juli 2021), als die Entnahme von Knochenmarkaspiraten als Teil der Studie gestrichen wurde, da diese invasiven Verfahren und die erforderlichen Klinikbesuche ab diesem Zeitpunkt nicht über die Standardbehandlung hinaus gerechtfertigt sind. Daher können nach dem primären Datenschnitt vom 18.03.2021 keine aktualisierten Ergebnisse zu den Endpunkten des Ansprechens (primärer Endpunkt EFS, CR, CR+CRh, ORR, CR+CRi inkl. CRp und DOR) vorgelegt werden.

CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; EMA: European Medicines Agency; 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; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben

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 wurde das Hazard Ratio (HR) mit entsprechendem 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie der p-Wert berichtet. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit Ereignis wurden 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 wurden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Zensierungsregeln wurden für jeden Endpunkt spezifisch angepasst.

Ereigniszeitanalysen wurden für die Endpunkte OS, EFS, Transfusionsfreiheit, Symptomskalen und Einzelsymptome des EORT-QLQ-C30, EQ-5D VAS, Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 und UE, sowie die Bewertungsgröße DOR zum Endpunkt Tumoransprechen durchgeführt.

Binäre Analysen

Zur Auswertung von dichotomen Endpunkten wurde die CMH-Methode sowie ein stratifizierter CMH-Test verwenden. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung herangezogen. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wurden 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 wurden ebenfalls angegeben.

Binäre Analysen wurden für die Bewertungsgrößen CR, CR+CRh, ORR und CR+CRi inklusive (inkl.) CRp zum Endpunkt Tumoransprechen sowie für den Endpunkt „keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)“ durchgeführt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[6] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 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 z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse 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 Meta-Analysen primär 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[7] 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 statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[8, 6] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), 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 Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

[6] 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.
[7] 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.
[8] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Dem Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin liegt die RCT AGILE, AG120-C-009, 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.

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.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden für die AGILE-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.

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 (z. B. 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- bzw. 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 Meta-Analysen 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 bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 bzw. 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.

Das IQWiG erläutert in den Allgemeinen Methoden (Version 6.1, 9.3.9), dass Subgruppenanalysen in der methodischen Literatur kritisch diskutiert werden, da sie mit Limitationen behaftet sind (IQWiG 2022). 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, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit werden im Rahmen des Dossiers Subgruppenanalysen durchgeführt. In der AGILE-Studie waren für den Endpunkt EFS die in Tabelle 4-F dargestellten Subgruppenfaktoren präspezifiziert.

Tabelle 4-F: Subgruppenfaktoren für die AGILE-Studie (AG120-C-009)

Subgruppenfaktoren	**Subgruppen**	**Präspezifiziert für**
De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)	ja, nein	EFS
De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)	ja, nein	EFS
Geographische Region	Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien, Japan / Rest der Welt [a]	EFS
Alter	< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre	EFS
ECOG-PS zu Studienbeginn	0 oder 1, ≥ 2	EFS
Geschlecht	männlich, weiblich	EFS
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch oder andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtete ethnische Zugehörigkeit ein) [b]	EFS
Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	Niedriges Risiko, mittleres Risiko, hohes Risiko	EFS
WHO-Klassifikation der AML	AML mit genetischen Veränderungen, AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, therapieassoziierte myeloide Neoplasien oder nicht anderweitig spezifizierte AML [c]	EFS
Leukozytenzahl zu Studienbeginn	≤ 5×10^9/l, > 5×10^9/l	EFS
Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn	≤ 50 %, > 50 %	EFS

a: Aufgrund der geringen Besetzungszahlen wurden die prädefinierten Kategorien Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada mit Westeuropa / Israel / Australien und Japan mit Rest der Welt zusammengefasst.

b: Aufgrund der geringen Besetzungszahlen wurden die prädefinierten Kategorien schwarz oder afroamerikanisch und andere zusammengefasst.

c: Aufgrund der geringen Besetzungszahlen wurden die prädefinierten Kategorien therapieassoziierte myeloide Neoplasien und nicht anderweitig spezifizierte AML zusammengefasst.

AML: Akute myeloische Leukämie; eCRF: Elektronische Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben; IRT: Interactive Response Technology; l: Liter; WHO: World Health Organization

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. 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[9]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[10] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[11] und Rücker (2012)[12] vorgestellt.

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 nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[13].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

[9] 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.
[10] 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.
[11] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[12] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[13] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[14, 15, 16]

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 ggf. 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 (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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

[14] 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.
[15] 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
[16] 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 (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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

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 4-1: 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 ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
AG120-C-009 (AGILE)	ja	ja[a]	laufend	Behandlung mit der Kombinationstherapie für mindestens 6 Zyklen, außer bei einem Rezidiv nach Erreichen einer CR, CRi (einschließlich CRp) oder eines morphologisch leukämiefreien Zustands, Krankheitsprogression vor Erreichen von CR, CRi (einschließlich CRp) oder MLFS, inakzeptable Toxizität; bestätigte Schwangerschaft; Rücknahme der Einwilligung, Protokollverletzung; Tod oder Beendigung der Studie Datenschnitte: 18.03.2021 01.10.2021 30.06.2022	Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin
a: Sponsor der Studie ist seit 01.04.2021 (nach dem primären Datenschnitt vom 18.03.2021) das Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). Zuvor wurde die Studie von Agios Pharmaceuticals gesponsert. CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben sind auf dem Stand vom 01.06.2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: 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 Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Die bibliografische Literaturrecherche am 01.06.2023 ergab insgesamt 149 Treffer. Nach Entfernung von 34 Duplikaten verblieben 115 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 114 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen, die verbliebene eine Publikation wurde im Volltext gesichtet. Es wurde eine Publikation zu einer Studie als relevant eingeschlossen:

- AG-120-C-009 (AGILE) (Montesinos et al. 2022)

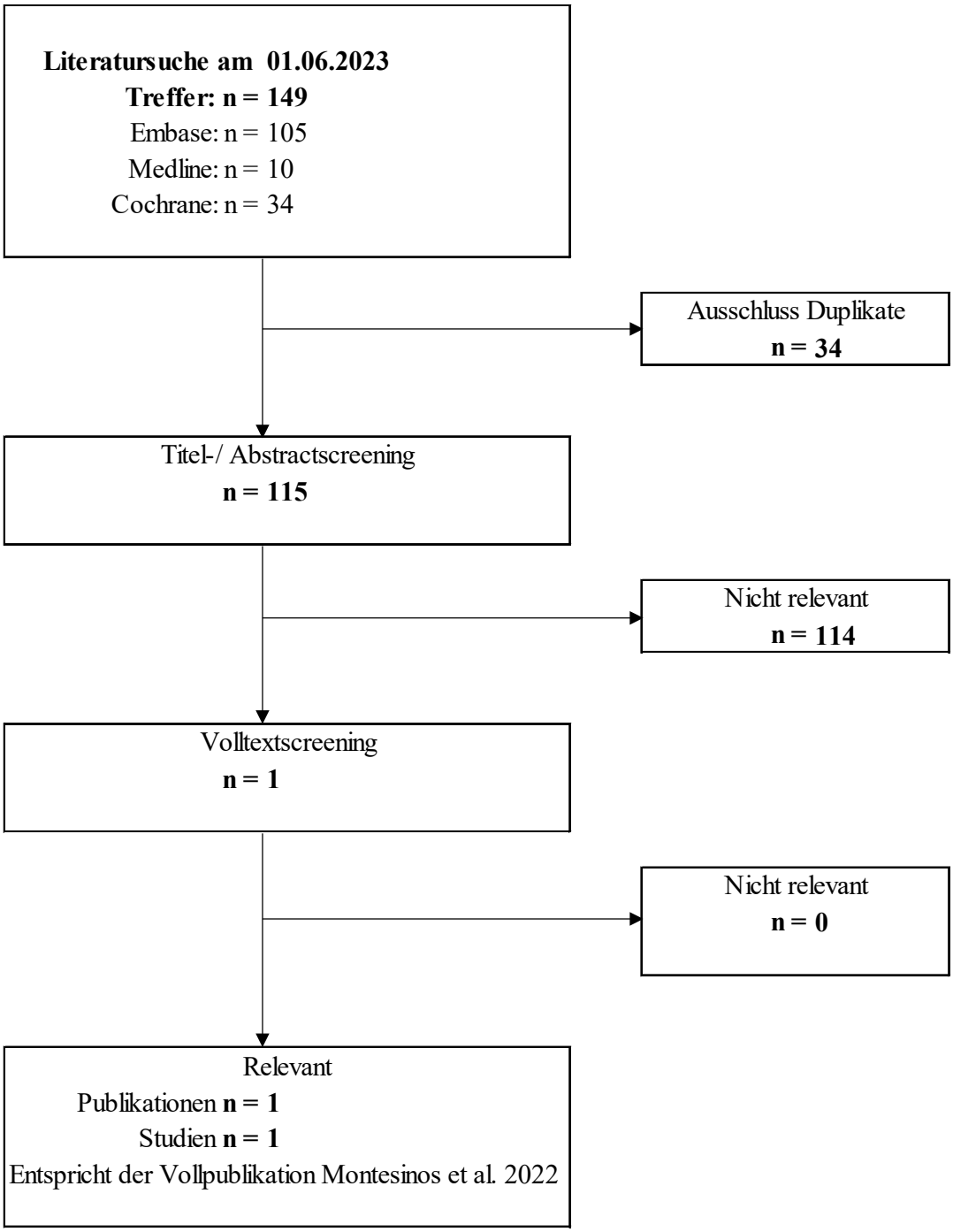

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche 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 4-3: 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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
AG120-C-009 (AGILE)	Clinicaltrials.gov [NCT03173248] (ClinicalTrials.Gov 2023) WHO-ICTRP [NCT03173248, DRKS00022839, 2016-004907-30] (WHO ICTRP 2022, 2023) EU-CTR [2016-004907-30] (EU Clinical Trials Register 0000)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben sind auf dem Stand vom 01.06.2023.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. 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 4-1*) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. 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 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben sind auf dem Stand vom 01.06.2023.

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. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. 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 ggf. 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.

Tabelle 4-5: 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, zweckmäßige Vergleichstherapie						
AG120-C-009 (AGILE)	ja	ja [e]	nein	ja (I.R.I.S. 2021a)	ja (ClinicalTrials.Gov 2023; EU Clinical Trials Register 0000; WHO ICTRP 2022, 2023)	ja (Montesinos et al. 2022)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: Sponsor der Studie ist seit 01.04.2021 (nach dem primären Datenschnitt vom 18.03.2021) 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; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization

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.,

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
AGILE	RCT, doppelblind, parallel, Phase 3	Erwachsene mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021: Ivosidenib + Azacitidin (n=72) Placebo + Azacitidin (n=74) Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022: Ivosidenib + Azacitidin (n=73) Placebo + Azacitidin (n=75)	Behandlung: Ein Behandlungszyklus dauert 28 Tage mit täglicher Gabe der oralen Studienmedikation und der Gabe von Azacitidin an Tag 1 bis 7 (oder einem 5-2-2 Zyklus). Die Behandlung erfolgte bis zum Tod, Rezidiv, Progression, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, Schwangerschaft, Rückrahme der Einwilligungserklärung, Protokollverletzung oder Studienende. Nachbeobachtung: Nach Behandlungsende Beobachtung bezüglich Überleben alle acht Wochen bis zum Tod, Rücktritt des Patienten, Loss to Follow-up oder Entscheidung des Sponsors, die Studie zu be-	Internationale multizentrische Studie in 199 Studienzentren (davon 89 mit Patienteneinschluss) (Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Vereinigte Staaten von Amerika und Vereinigtes Königreich) Seit 3/2018	**Primärer Endpunkt:** Ereignisfreies Überleben (EFS) **Sekundäre Endpunkte:** Gesamtüberleben (OS), komplette Remission (CR), CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) [CR+CRh], objektive Ansprechrate (ORR), CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (CRi) [CR+CRi], Dauer der CR (DOCR), Dauer der CR und der CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten (DOCRh), Dauer des Ansprechens (DOR), Dauer der CR und der CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (DOCRi), Zeit bis zur CR (TTCR), Zeit bis zur CR und der CR mit partieller hämatologischer Regeneration (TTCRh), Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR), Zeit bis zur CR und der CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (TTCRi), Sicherheit und Verträglichkeit, Erforderlichkeit von Transfusionen (Thrombozyten und Erythrozyten), Symptomatik und Lebensquali-

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				enden. Nach Entblindung der Studie wurde die Überlebensnachbeobachtung fortgesetzt. Erster Datenschnitt: 18.03.2021 (zur Entscheidung, die Rekrutierung in die Studie abzubrechen) Zweiter Datenschnitt: 01.10.2021 (Anforderung einer Zulassungsbehörde) Dritter Datenschnitt: 30.06.2022 (Anforderung einer Zulassungsbehörde)		tät gemessen mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) und 5-Level Euroqol Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L)

AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; DOCR: Dauer der kompletten Remission; DOCRh: Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOCRi: Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten); DOR: Dauer des Ansprechens; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomized Controlled Trial; TTCRi: Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten); TTCRh: Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; TTCR: Zeit bis zur kompletten Remission; TTR: Zeit bis zum ersten Ansprechen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ivosidenib + Azacitidin**	**Placebo + Azacitidin**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
AG120-C-009 (AGILE)	Ivosidenib Einmal täglich 500 mg (2 × 250 mg) Ivosidenib oral, kontinuierlich an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus + Azacitidin Einmal täglich 75 mg/m^2 Körperoberfläche Azacitidin subkutan oder intravenös an den Tagen 1 – 7 (oder nach dem 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]) jedes 28-Tage Zyklus	Placebo Einmal täglich (2 Tabletten) Placebo oral, kontinuierlich an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus + Azacitidin Einmal täglich 75 mg/m^2 Körperoberfläche Azacitidin subkutan oder intravenös an den Tagen 1 – 7 (oder nach dem 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]) jedes 28-Tage Zyklus	Patienten sollten für mindestens 6 Zyklen mit der Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin bzw. Placebo + Azacitidin behandelt werden, außer sie erleiden eine Remission nach Erreichen einer CR, CRi (einschließlich CRp) oder MLFS, Fortschreiten der Erkrankung vor Erreichen einer CR, CRi (einschließlich CRp) oder MLFS, nicht-akzeptable Toxizität, Schwangerschaft, freiwilliges Ausscheiden aus der Studie, Protokollverletzung, Tod oder Ende der Studie. Dosisänderungen von Ivosidenib oder Placebo von 500 mg zu 250 mg sind zur Behandlung von UE während der Studie zulässig. Wenn mehr als ein UE auftritt, das eine Dosisänderung erforderlich macht, kann die Dosis von Ivosidenib oder Placebo auf 250 mg reduziert werden, bis alle UE auf den Ausgangswert oder auf Grad 1 zurückgegangen sind. Patienten, deren Dosis von Ivosidenib oder Placebo aufgrund eines UE-Grad ≥ 3 reduziert wurde, können nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors wieder auf 500 mg erhöht werden. Dosisverzögerungen von bis zu 28 Tagen sind nach dem Ermessen des Prüfarztes in Absprache mit dem medizinischen Monitor aus Gründen wie der Behandlung von UE und aus anderen Umständen (z. B. geplante Verfahren) zulässig. Azacitidin und Ivosidenib/Placebo können gleichzeitig unterbrochen werden, oder jeder Wirkstoff allein, je nachdem, ob der Prüfarzt eine UE zuordnet. Wenn Azacitidin dauerhaft abgesetzt wird, kann die Behandlung mit Ivosidenib/Placebo nach dem Ermessen des Prüfarztes und mit Zustimmung des medizinischen Monitors fortgesetzt werden, vorausgesetzt, der Patient befindet sich in CR oder CRi (einschließlich

Studie	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
			CRp). Wenn ein Patient die Behandlung mit Ivosidenib/Placebo nicht innerhalb von 28 Tagen wieder aufnehmen kann, sollte die Studienbehandlung abgebrochen werden, wenn der Patient zuvor die Behandlung mit Azacitidin abgebrochen hat. Wenn Ivosidenib oder Placebo abgesetzt wird, schließt der Patient die EOT- und Nachbeobachtungsvisiten ab und tritt dann in die EFS-Nachbeobachtung ein (sofern der Patient nicht bereits ein EFS-Ereignis erlitten hat [z. B. Behandlungsversagen, Rückfall oder Tod]) und in die anschließende Überlebensnachbeobachtung. Wenn eine Dosis verzögert wird, werden die Visiten (in Zyklen/Tagen) bis zum nächsten geplanten Studienbesuch pausiert (z. B., wenn eine Dosis am C3D1 gehalten wird, wird der nächste geplante Besuch, bei dem die Dosierung wieder beginnt, zum C3D1); die Beurteilung des Krankheitsansprechens sollte unabhängig von Dosisverzögerungen fortgesetzt werden.

CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; EFS: Ereignisfreies Überleben; EOT: Ende der Behandlung; m: Meter; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Gesamt-Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	**Datenschnitt 18.03.2021**		**Datenschnitt 30.06.2022**	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	**Placebo + Azacitidin N = 74**	**Ivosidenib + Azacitidin N = 73**	**Placebo + Azacitidin N = 75**
Alter: MW (SD)	74,5 (6,18)	75,2 (7,39)	74,4 (6,14)	75,3 (7,43)
Median	76,0	75,5	76,0	76,0
Altersgruppen: n (%)				
< 65	4 (5,6)	4 (5,4)	4 (5,5)	4 (5,3)
≥ 65	68 (94,4)	70 (94,6)	69 (94,5)	71 (94,7)
< 75	33 (45,8)	31 (41,9)	34 (46,6)	31 (41,3)
≥ 75	39 (54,2)	43 (58,1)	39 (53,4)	44 (58,7)
Geschlecht: n (%)				
Weiblich	30 (41,7)	36 (48,6)	31 (42,5)	37 (49,3)
Männlich	42 (58,3)	38 (51,4)	42 (57,5)	38 (50,7)
Geographische Region: n (%)				
USA / Kanada	2 (2,8)	3 (4,1)	2 (2,7)	3 (4,0)
Westeuropa / Israel / Australien	46 (63,9)	47 (63,5)	47 (64,4)	48 (64,0)
Japan	3 (4,2)	3 (4,1)	3 (4,1)	3 (4,0)
Rest der Welt	21 (29,2)	21 (28,4)	21 (28,8)	21 (28,0)
Ethnische Zugehörigkeit: n (%)				
Asiatisch	15 (20,8)	19 (25,7)	15 (20,5)	19 (25,3)
Weiß	12 (16,7)	12 (16,2)	12 (16,4)	12 (16,0)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	2 (2,7)	0	2 (2,7)
Andere	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,3)
Nicht berichtet	44 (61,1)	40 (54,1)	45 (61,6)	41 (54,7)
Größe (cm)				
n	71	74	72	75
MW (SD)	166,84 (10,103)	163,50 (9,422)	166,74 (10,064)	163,39 (9,410)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	167,00 (158,00; 176,00)	162,40 (156,00; 170,00)	166,50 (158,00; 176,00)	162,30 (156,00; 170,00)

Gruppe	**Datenschnitt 18.03.2021**		**Datenschnitt 30.06.2022**	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	**Placebo + Azacitidin N = 74**	**Ivosidenib + Azacitidin N = 73**	**Placebo + Azacitidin N = 75**
Minimum; Maximum	143,0; 188,0	145,00; 184,00	143,0; 188,0	145,0; 184,0
Gewicht zu Studienbeginn (kg)				
n	71	74	72	75
MW (SD)	73,22 (12,005)	69,20 (16,170)	72,87 (12,285)	69,08 (16,095)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	73,00 (65,00; 78,90)	65,35 (56,00; 81,40)	73,00 (65,00; 78,45)	64,50 (56,00; 81,40)
Minimum; Maximum	34,0; 105,0	38,0; 116,0	34,0; 105,0	38,0; 116,0
BMI (kg/m^2)				
n	71	74	72	75
MW (SD)	26,36 (4,418)	25,77 (5,034)	26,26 (4,478)	25,76 (5,000)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	25,39 (23,41; 28,99)	25,28 (22,44; 28,40)	25,33 (23,38; 28,69)	25,24 (22,44; 28,40)
Minimum; Maximum	16,6; 42,0	16,4; 41,1	16,6; 42,0	16,4; 41,1
BSA (m^2)				
n	71	73	72	74
MW (SD)	1,824 (0,1738)	1,745 (0,2210)	1,819 (0,1773)	1,743 (0,2202)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	1,830 (1,720; 1,940)	1,710 (1,580; 1,880)	1,830 (1,710; 1,935)	1,705 (1,580, 1,880)
Minimum; Maximum	1,17; 2,20	1,27; 2,36	1,17; 2,20	1,27; 2,36
Krankheitstyp: n (%)				
Art der AML, Prüfarzt				
De-novo	54 (75,0)	53 (71,6)	55 (75,3)	53 (70,7)
Sekundäre	18 (25,0)	21 (28,4)	18 (24,7)	22 (29,3)
Behandlungsbezogene AML	2 (2,8)	1 (1,4)	2 (2,7)	1 (1,3)
Vorhergehende MDS	10 (13,9)	12 (16,2)	10 (13,7)	13 (17,3)
Vorhergehende MPD	4 (5,6)	8 (10,8)	4 (5,5)	8 (10,7)
Andere	2 (2,8)	0	2 (2,7)	0
Art der AML, IWRS				
De-novo	56 (77,8)	55 (74,3)	57 (78,1)	55 (73,3)

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	**Placebo + Azacitidin N = 74**	**Ivosidenib + Azacitidin N = 73**	**Placebo + Azacitidin N = 75**
Sekundäre	16 (22,2)	19 (25,7)	16 (21,9)	20 (26,7)
ECOG-PS zu Studienbeginn: n (%)				
0	14 (19,4)	10 (13,5)	14 (19,2)	10 (13,3)
1	32 (44,4)	40 (54,1)	32 (43,8)	41 (54,7)
2	26 (36,1)	24 (32,4)	27 (37,0)	24 (32,0)
IDH1-Mutationstyp: n (%)				
R132C	45 (62,5)	51 (68,9)	46 (63,0)	52 (69,3)
R132G	6 (8,3)	4 (5,4)	6 (8,2)	4 (5,3)
R132H	14 (19,4)	12 (16,2)	14 (19,2)	12 (16,0)
R132L	3 (4,2)	0	3 (4,1)	0
R132S	2 (2,8)	6 (8,1)	2 (2,7)	6 (8,0)
Wildtyp [a]	1 (1,4)	0	1 (1,4)	0
Fehlend [a]	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,3)
Zytogenetisches Ergebnis basierend auf lokaler Testung, n (%)				
Normaler Karyotyp	32 (44,4)	31 (41,9)	32 (43,8)	32 (42,7)
Abnormaler Karyotyp	26 (36,1)	30 (40,5)	27 (37,0)	30 (40,0)
Fehlend	14 (19,4)	13 (17,6)	14 (19,2)	13 (17,3)
Zytogenetisches Risikostatus, Prüfarzt, n (%)				
Günstig	3 (4,2)	7 (9,5)	3 (4,1)	7 (9,3)
Intermediär	48 (66,7)	44 (59,5)	49 (67,1)	45 (60,0)
Ungünstig	16 (22,2)	20 (27,0)	16 (21,9)	20 (26,7)
Anderes	3 (4,2)	1 (1,4)	3 (4,1)	1 (1,3)
Fehlend	2 (2,8)	2 (2,7)	2 (2,7)	2 (2,7)

Gruppe	**Datenschnitt 18.03.2021**		**Datenschnitt 30.06.2022**	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	**Placebo + Azacitidin N = 74**	**Ivosidenib + Azacitidin N = 73**	**Placebo + Azacitidin N = 75**
Knochenmarkaspirat Blasten [b]				
n	71	72	72	73
MW (SD)	55,2 (23,30)	53,7 (23,37)	54,9 (23,26)	54,1 (23,41)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	54,0 (32,0; 75,0)	48,5 (33,5; 71,0)	53,5 (32,5; 75,0)	49,0 (34,0; 72,0)
Minimum; Maximum	20; 95	17; 100	20; 95	17; 100
Knochenmarksbiopsie Blasten				
n	7	13	7	13
MW (SD)	56,9 (22,97)	50,8 (24,14)	56,9 (22,97)	50,8 (24,14)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	60,0 (40,0; 80,0)	50,0 (30,0; 59,0)	60,0 (40,0; 80,0)	50,0 (30,0; 59,0)
Minimum; Maximum	25; 88	20; 90	25; 88	20; 90
Periphere Blutblasten				
n	57	59	58	60
MW (SD)	33,49 (31,344)	28,14 (30,970)	32,91 (31,378)	27,67 (30,921)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	23,0 (4,00; 61,40)	15,00 (0,50; 50,00)	22,25 (3,30; 61,40)	14,50 (0,25; 46,50)
Minimum; Maximum	0,0; 94,0	0,0; 98,0	0,0; 94,0	0,0; 98,0
WBC-Kategorie (10^9/l), n (%)				
< 15	65 (90,3)	60 (81,1)	66 (90,4)	61 (81,3)
15 – < 30	4 (5,6)	5 (6,8)	4 (5,5)	5 (6,7)
≥ 30	3 (4,2)	9 (12,2)	3 (4,1)	9 (12,0)
ANC-Kategorie (10^9/l), n (%)				
< 0,5	49 (68,1)	44 (59,5)	49 (67,1)	45 (60,0)
0,5 – < 1	8 (11,1)	10 (13,5)	9 (12,3)	10 (13,3)
≥ 1	13 (18,1)	17 (23,0)	13 (17,8)	17 (22,7)
Fehlend	2 (2,8)	3 (4,1)	2 (2,7)	3 (4,0)

Gruppe	**Datenschnitt 18.03.2021**		**Datenschnitt 30.06.2022**	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	**Placebo + Azacitidin N = 74**	**Ivosidenib + Azacitidin N = 73**	**Placebo + Azacitidin N = 75**
Hämoglobinkategorie (10^9/l), n (%)				
< 80	19 (26,4)	14 (18,9)	19 (26,0)	15 (20,0)
≥ 80	53 (73,6)	60 (81,1)	54 (74,0)	60 (80,0)
Thrombozytenzahlkategorie (10^9/l), n (%)				
< 50	42 (58,3)	27 (36,5)	42 (57,5)	27 (36,0)
50 – < 100	14 (19,4)	20 (27,0)	14 (19,2)	20 (26,7)
≥ 100	16 (22,2)	27 (36,5)	17 (23,3)	28 (37,3)
Laktatdehydrogenase (LDH) (Einheiten/l)				
n	72	73	73	74
MW (SD)	328,67 (214,486)	356,15 (239,976)	326,51 (213,789)	355,32 (238,433)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	264,50 (203,00; 405,50)	301,00 (188,00; 421,00)	264,00 (202,00; 395,00)	298,00 (188,00; 421,00)
Minimum; Maximum	116,0; 1320,0	65,0; 1397,0	116,0; 1320,0	65,0; 1397,0
Kreatinin-Clearance [c] der Kategorie I (ml/Minute), n (%)				
15 – < 40	4 (5,6)	7 (9,5)	4 (5,5)	7 (9,3)
40 – < 60	18 (25,0)	20 (27,0)	18 (24,7)	21 (28,0)
60 – < 90	30 (41,7)	34 (45,9)	31 (42,5)	34 (45,3)
≥ 90	19 (26,4)	13 (17,6)	19 (26,0)	13 (17,3)
Fehlend	1 (1,4)	0	1 (1,4)	0
Extramedulläre Erkrankung, n (%)				
Ja	4 (5,6)	2 (2,7)	4 (5,5)	2 (2,7)
Nein	59 (81,9)	65 (87,8)	60 (82,2)	66 (88,0)
Nicht bekannt	5 (6,9)	6 (8,1)	5 (6,8)	6 (8,0)
Nicht bewertet	4 (5,6)	1 (1,4)	4 (5,5)	1 (1,3)

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 72	**Placebo + Azacitidin N = 74**	**Ivosidenib + Azacitidin N = 73**	**Placebo + Azacitidin N = 75**
a: Die IDH1-Mutation wurde bei diesen Personen durch lokale Tests bestätigt.				
b: Für die Bestimmung von Knochenmarksblasten wird in erster Linie ein Knochenmarkaspirat verwendet. Steht kein Knochenmarkaspirat zur Verfügung, wird eine Knochenmarksbiopsie zur Beurteilung herangezogen.				
c: Kreatinin-Clearance (ml/min) = (140 – Alter) × Gewicht zu Studienbeginn (kg) × (0,85 bei Frauen) / (72 × Serumkreatinin zu Studienbeginn [mg/dl]).				
AML: Akute myeloische Leukämie; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; BMI: Body-Maß-Index; BSA: Body Surface Area, Körperoberfläche; cm: Zentimeter; dl: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; LDH: Laktatdehydrogenase; l: Liter; m: Meter; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; MPD: Myeloproliferative Krankheit; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; WBC: Leukozytenzahl				

Tabelle 4-9: Charakterisierung der adaptierten AML-Subpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	**Placebo + Azacitidin N = 66**	**Ivosidenib + Azacitidin N = 59**	**Placebo + Azacitidin N = 67**
Alter: MW (SD)	75,6 (5,96)	76,1 (6,57)	75,6 (5,96)	76,3 (6,61)
Median	77,0	76,0	77,0	76,0
Altersgruppen: n (%)				
< 65	3 (5,1)	2 (3,0)	3 (5,1)	2 (3,0)
≥ 65	56 (94,9)	64 (97,0)	56 (94,9)	65 (97,0)
< 75	20 (33,9)	23 (34,8)	20 (33,9)	23 (34,3)
≥ 75	39 (66,1)	43 (65,2)	39 (66,1)	44 (65,7)
Geschlecht: n (%)				
Weiblich	25 (42,4)	33 (50,0)	25 (42,4)	34 (50,7)
Männlich	34 (57,6)	33 (50,0)	34 (57,6)	33 (49,3)
Geographische Region: n (%)				
USA / Kanada	2 (3,4)	3 (4,5)	2 (3,4)	3 (4,5)

Gruppe	**Datenschnitt 18.03.2021**		**Datenschnitt 30.06.2022**	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	**Placebo + Azacitidin N = 66**	**Ivosidenib + Azacitidin N = 59**	**Placebo + Azacitidin N = 67**
Westeuropa / Israel / Australien	37 (62,7)	41 (62,1)	37 (62,7)	42 (62,7)
Japan	3 (5,1)	3 (4,5)	3 (5,1)	3 (4,5)
Rest der Welt	17 (28,8)	19 (28,8)	17 (28,8)	19 (28,4)
Ethnische Zugehörigkeit: n (%)				
Asiatisch	12 (20,3)	17 (25,8)	12 (20,3)	17 (25,4)
Weiß	10 (16,9)	11 (16,7)	10 (16,9)	11 (16,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	2 (3,0)	0	2 (3,0)
Andere	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Nicht berichtet	36 (61,0)	36 (54,5)	36 (61,0)	37 (55,2)
Größe (cm)				
n	58	66	58	67
MW (SD)	167,39 (10,584)	163,51 (9,597)	167,39 (10,584)	163,39 (9,580)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	168,00 (158,00; 176,80)	162,15 (156,00; 170,00)	168,00 (158,00; 176,80)	162,00 (155,00; 170,00)
Minimum, Maximum	143,0; 188,0	145,0; 184,0	143,0; 188,0	145,0; 184,0
Gewicht zu Studienbeginn (kg)				
n	58	66	58	67
MW (SD)	73,95 (12,009)	68,80 (16,108)	73,95 (12,009)	68,67 (16,021)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	73,30 (67,00; 78,90)	64,25 (56,00; 81,40)	73,30 (67,00; 78,90)	64,00 (56,00; 81,40)
Minimum, Maximum	34,0; 105,0	38,0; 116,0	34,0; 105,0	38,0; 116,0

Gruppe	**Datenschnitt 18.03.2021**		**Datenschnitt 30.06.2022**	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	**Placebo + Azacitidin N = 66**	**Ivosidenib + Azacitidin N = 59**	**Placebo + Azacitidin N = 67**
BMI (kg/m^2)				
n	58	66	58	67
MW (SD)	26,47 (4,542)	25,62 (5,025)	26,47 (4,542)	25,62 (4,988)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	25,33 (23,46; 28,99)	25,11 (22,44; 27,72)	25,33 (23,46; 28,99)	25,02 (22,44; 27,72)
Minimum; Maximum	16,6; 42,0	16,4; 41,1	16,6; 42,0	16,4; 41,1
BSA (m^2)				
n	58	65	58	66
MW (SD)	1,836 (0,1750)	1,740 (0,2212)	1,836 (0,1750)	1,738 (0,2202)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	1,840 (1,750; 1,940)	1,700 (1,580; 1,880)	1,840 (1,750; 1,940)	1,690 (1,580; 1,880)
Minimum; Maximum	1,17; 2,20	1,27; 2,36	1,17; 2,20	1,27; 2,36
Krankheitstyp: n (%)				
Art der AML, Prüfarzt				
De-novo	43 (72,9)	46 (69,7)	43 (72,9)	46 (68,7)
Sekundäre	16 (27,1)	20 (30,3)	16 (27,1)	21 (31,3)
Behandlungsbezogene AML	2 (3,4)	1 (1,5)	2 (3,4)	1 (1,5)
Vorhergehende MDS	8 (13,6)	12 (18,2)	8 (13,6)	13 (19,4)
Vorhergehende MPD	4 (6,8)	7 (10,6)	4 (6,8)	7 (10,4)
Andere	2 (3,4)	0	2 (3,4)	0
Art der AML, IWRS				
De-novo	45 (76,3)	48 (72,7)	45 (76,3)	48 (71,6)
Sekundäre	14 (23,7)	18 (27,3)	14 (23,7)	19 (28,4)

Gruppe	**Datenschnitt 18.03.2021**		**Datenschnitt 30.06.2022**	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	**Placebo + Azacitidin N = 66**	**Ivosidenib + Azacitidin N = 59**	**Placebo + Azacitidin N = 67**
ECOG-PS zu Studienbeginn: n (%)				
0	10 (16,9)	9 (13,6)	10 (16,9)	9 (13,4)
1	27 (45,8)	35 (53,0)	27 (45,8)	36 (53,7)
2	22 (37,3)	22 (33,3)	22 (37,3)	22 (32,8)
IDH1-Mutationstyp: n (%)				
R132C	37 (62,7)	45 (68,2)	37 (62,7)	46 (68,7)
R132G	4 (6,8)	3 (4,5)	4 (6,8)	3 (4,5)
R132H	12 (20,3)	11 (16,7)	12 (20,3)	11 (16,4)
R132L	2 (3,4)	0	2 (3,4)	0
R132S	2 (3,4)	6 (9,1)	2 (3,4)	6 (9,0)
Wildtyp [a]	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Fehlend [a]	1 (1,7)	1 (1,5)	1 (1,7)	1 (1,5)
Zytogenetisches Ergebnis basierend auf lokaler Testung, n (%)				
Normaler Karyotyp	28 (47,5)	28 (42,4)	28 (47,5)	29 (43,3)
Abnormaler Karyotyp	22 (37,3)	26 (39,4)	22 (37,3)	26 (38,8)
Fehlend	9 (15,3)	12 (18,2)	9 (15,3)	12 (17,9)
Zytogenetisches Risikostatus, Prüfarzt, n (%)				
Günstig	3 (5,1)	6 (9,1)	3 (5,1)	6 (9,0)
Intermediär	39 (66,1)	40 (60,6)	39 (66,1)	41 (61,2)
Ungünstig	14 (23,7)	17 (25,8)	14 (23,7)	17 (25,4)
Anderes	2 (3,4)	1 (1,5)	2 (3,4)	1 (1,5)
Fehlend	1 (1,7)	2 (3,0)	1 (1,7)	2 (3,0)

Gruppe	**Datenschnitt 18.03.2021**		**Datenschnitt 30.06.2022**	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	**Placebo + Azacitidin N = 66**	**Ivosidenib + Azacitidin N = 59**	**Placebo + Azacitidin N = 67**
Knochenmarkaspirat Blasten [b]				
n	58	64	58	65
MW (SD)	56,4 (23,29)	53,1 (23,75)	56,4 (23,29)	53,5 (23,80)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	56,5 (38,0; 76,0)	47,0 (32,5; 71,0)	56,5 (38,0; 76,0)	48,0 (33,0; 72,0)
Minimum; Maximum	20; 95	17; 100	20; 95	17; 100
Knochenmarksbiopsie Blasten				
n	6	9	6	9
MW (SD)	62,2 (19,90)	50,7 (24,43)	62,2 (19,90)	50,7 (24,43)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	62,5 (40,0; 80,0)	50,0 (25,0; 59,0)	62,5 (40,0; 80,0)	50,0 (25,0; 59,0)
Minimum; Maximum	40; 88	20; 90	40; 88	20; 90
Periphere Blutblasten				
n	46	54	46	55
MW (SD)	36,68 (31,025)	29,41 (31,433)	36,68 (31,025)	28,88 (31,393)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	29,50 (7,60; 68,00)	17,70 (2,00; 50,00)	29,50 (7,60; 68,00)	15,40 (0,50; 50,00)
Minimum; Maximum	0,0; 94,0	0,0; 98,0	0,0; 94,0	0,0; 98,0
WBC-Kategorie (10^9/l), n (%)				
< 15	54 (91,5)	53 (80,3)	54 (91,5)	54 (80,6)
15 – < 30	2 (3,4)	5 (7,6)	2 (3,4)	5 (7,5)
≥ 30	3 (5,1)	8 (12,1)	3 (5,1)	8 (11,9)
ANC-Kategorie (10^9/l), n (%)				
< 0,5	43 (72,9)	40 (60,6)	43 (72,9)	41 (61,2)
0,5 – < 1	4 (6,8)	9 (13,6)	4 (6,8)	9 (13,4)
≥ 1	10 (16,9)	15 (22,7)	10 (16,9)	15 (22,4)
Fehlend	2 (3,4)	2 (3,0)	2 (3,4)	2 (3,0)

Gruppe	**Datenschnitt 18.03.2021**		**Datenschnitt 30.06.2022**	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	**Placebo + Azacitidin N = 66**	**Ivosidenib + Azacitidin N = 59**	**Placebo + Azacitidin N = 67**
Hämoglobinkategorie (10^9/l), n (%)				
< 80	15 (25,4)	12 (18,2)	15 (25,4)	13 (19,4)
≥ 80	44 (74,6)	54 (81,8)	44 (74,6)	54 (80,6)
Thrombozytenzahlkategorie (10^9/l), n (%)				
< 50	38 (64,4)	25 (37,9)	38 (64,4)	25 (37,3)
50 – < 100	12 (20,3)	17 (25,8)	12 (20,3)	17 (25,4)
≥ 100	9 (15,3)	24 (36,4)	9 (15,3)	25 (37,3)
Laktatdehydrogenase (LDH) (Einheiten/l)				
n	59	65	59	66
MW (SD)	337,00 (228,057)	362,55 (248,191)	337,00 (228,057)	361,52 (246,415)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	265,00 (214,00; 395,00)	308,00 (187,00; 421,00)	265,00 (214,00; 395,00)	304,50 (187,00; 421,00)
Minimum; Maximum	116,0; 1320,0	65,0; 1397,0	116,0; 1320,0	65,0; 1397,0
Kreatinin-Clearance [c] der Kategorie I (ml/Minute), n (%)				
15 – < 40	4 (6,8)	7 (10,6)	4 (6,8)	7 (10,4)
40 – < 60	14 (23,7)	20 (30,3)	14 (23,7)	21 (31,3)
60 – < 90	24 (40,7)	28 (42,4)	24 (40,7)	28 (41,8)
≥ 90	16 (27,1)	11 (16,7)	16 (27,1)	11 (16,4)
Fehlend	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Extramedulläre Erkrankung, n (%)				
Ja	4 (6,8)	2 (3,0)	4 (6,8)	2 (3,0)
Nein	47 (79,7)	57 (86,4)	47 (79,7)	58 (86,6)
Nicht bekannt	4 (6,8)	6 (9,1)	4 (6,8)	6 (9,0)
Nicht bewertet	4 (6,8)	1 (1,5)	4 (6,8)	1 (1,5)
a: Die IDH1-Mutation wurde bei diesen Personen durch lokale Tests bestätigt.				

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 66	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 67
b: Für die Bestimmung von Knochenmarksblasten wird in erster Linie ein Knochenmarkaspirat verwendet. Steht kein Knochenmarkaspirat zur Verfügung, wird eine Knochenmarksbiopsie zur Beurteilung herangezogen.				
c: Kreatinin-Clearance (ml/min) = (140 – Alter) × Gewicht zu Studienbeginn (kg) × (0,85 bei Frauen) / (72 × Serumkreatinin zu Studienbeginn [mg/dl]).				
AML: Akute myeloische Leukämie; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; BMI: Body-Maß-Index; BSA: Body Surface Area, Körperoberfläche; cm: Zentimeter; dl: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; LDH: Laktatdehydrogenase; l: Liter; m: Meter; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; MPD: Myeloproliferative Krankheit; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; WBC: Leukozytenzahl				

Tabelle 4-10: Behandlungsdauer der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AG120-C-009 (AGILE)	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
Behandlungsdauer		
Datenschnitt 18.03.2021	Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (siehe Tabelle 4-6)	Bis zu Erreichen eines Abbruch-kriteriums (siehe Tabelle 4-6)
Datenschnitt 30.06.2022	Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (siehe Tabelle 4-6)	Bis zu Erreichen eines Abbruch-kriteriums (siehe Tabelle 4-6)
RCT: Randomized Controlled Trial		

Tabelle 4-11: Geplante und tatsächliche Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie AG120-C-009 (AGILE)	**Geplante Beobachtungsdauer**		**Tatsächliche Beobachtungsdauer Median (Min–Max)**			
	Datenschnitt 18.03.2021	**Datenschnitt 30.06.2022**	**Datenschnitt 18.03.2021 Median (Min; Max)**		**Datenschnitt 30.06.2022 Median (Min; Max)**	
			Gesamtpopulation	**Subpopulation**	**Gesamtpopulation**	**Subpopulation**
OS Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	Bis zum Tod, bis zum Rücktritt des Patienten, bis zum Loss to Follow-up oder bis zum Ende der Studie durch den Sponsor.		8,64 (0,2; 34,1) [a] 4,02 (0,3; 30,0) [a]	9,03 (0,2; 29,0) [a] 4,02 (0,3; 30,0) [a]	19,75 (0,2; 48,9) [a] 5,16 (0,4; 46,2) [a]	17,71 (0,2; 44,5) [a] 5,16 (0,4; 46,2) [a]
EFS Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	Bis zum Versagen der Behandlung, bis zum Rezidiv, bis zum Tod, bis zur Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem 173 EFS-Ereignisse eingetreten sind, oder bis zu dem Zeitpunkt, der vom IDMC als notwendig erachtet wird.	Nicht erhoben	5,52 (0,0; 28,8) [a] 2,73 (0,0; 18,2) [a]	5,52 (0,0; 28,8) [a] 2,86 (0,0; 18,2) [a]	Nicht erhoben	
Tumoransprechen Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin			9,17 (0,5; 28,8) [a] 5,32 (1,7; 18,4) [a]	8,36 (0,5; 28,8) [a] 4,53 (1,7; 18,4) [a]		
Transfusionsfreiheit Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin			2,35 (0,0; 19,1) [a] 2,38 (0,0; 11,7) [a]	2,40 (0,0; 19,1) [a] 2,38 (0,0; 11,7) [a]	1,97 (0,0; 21,8) [a] 2,27 (0,0; 11,7) [a]	2,20 (0,0; 21,8) [a] 2,27 (0,0; 11,7) [a]
Dauer des Ansprechens Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin			5,45 (0,6; 22,1) [b] 8,87 (1,9; 14,1) [b]	4,50 (0,6; 22,1) [b] 8,87 (1,9; 14,1) [b]	Nicht erhoben	
Zeit bis zum ersten Ansprechen Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin			2,07 (1,7; 7,5) [a] 3,68 (1,9; 9,4) [a]	2,07 (1,7; 5,8) [a] 3,56 (1,9; 5,8) [a]		
Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	Bis vier Wochen nach Behandlungsende; Nicht mehr nach der Aufhebung der Verblindung durch den Sponsor.		5,75 (0,0; 32,1) [a] 2,43 (0,0; 19,9) [a]	6,37 (0,0; 22,4) [a] 2,55 (0,0; 19,9) [a]		

Studie AG120-C-009 (AGILE)	**Geplante Beobachtungsdauer**		**Tatsächliche Beobachtungsdauer Median (Min–Max)**			
	Datenschnitt 18.03.2021	**Datenschnitt 30.06.2022**	**Datenschnitt 18.03.2021 Median (Min; Max)**		**Datenschnitt 30.06.2022 Median (Min; Max)**	
			Gesamtpopulation	**Subpopulation**	**Gesamtpopulation**	**Subpopulation**
Gesundheitszustand EQ-5D VAS Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin			 5,60 (0,0; 32,1) [a] 2,43 (0,0; 19,9) [a]	 5,75 (0,0; 22,4) [a] 2,55 (0,0; 19,9) [a]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC-QLQ-C30 Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin			 5,75 (0,0; 32,1) [a] 2,43 (0,0; 19,9) [a]	 6,37 (0,0; 22,4) [a] 2,55 (0,0; 19,9) [a]		
UE Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	Bis vier Wochen (± 3 Tage) nach Behandlungsende.		 7,72 (0,4; 33,9) [c] 3,71 (0,3; 21,0) [c]	 7,93 (0,4; 29,2) [c] 3,71 (0,3; 21,0) [c]	 12,67 (0,4; 48,6) [c] 4,02 (0,3; 27,2) [c]	 12,09 (0,4; 47,0) [c] 4,02 (0,3; 27,2) [c]

a: ITT-Population

b: Patienten, die eine CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS erreicht haben

c: Sicherheits-Population

CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; EFS: Ereignisfreies Überleben; 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; IDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee; ITT: Intention to treat; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; OS: Gesamtüberleben; PR: Partielle Remission; UE: Unerwünschtes Ereignis

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. 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 (d.h. 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.

Studie AGILE

Studiendesign

Die Studie AGILE ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die für eine intensive Induktionschemotherapie nicht geeignet sind. Die Kombination der Wirkstoffe Ivosidenib und Azacitidin wurde in der Studie AGILE zulassungskonform eingesetzt. Die Behandlung erfolgte in 28-Tage-Zyklen unter täglicher Gabe von 500 mg (2 × 250 mg Tabletten) Ivosidenib bzw. (2 Tabletten) Placebo oral und 75mg/m^2 Körperoberfläche Azacitidin subkutan oder intravenös an den Tagen 1 – 7 (oder nach dem 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]). Die Behandlung erfolgte bis zur Erfüllung eines der folgenden Kriterien: Tod, Rezidiv, Progression, Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, Schwangerschaft, Rückrahme der Einwilligungserklärung, Protokollverletzung oder Studienende.

Bis zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 wurden 73 Patienten in den Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 75 Patienten in den Placebo + Azacitidin-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Die Verteilung der beiden Stratifizierungsmerkmale ist in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter war im Ivosidenib + Azacitidin-Arm gleich dem im Placebo + Azacitidin-Arm (76,0 Jahre). Der Frauenanteil war im Interventionsarm etwas niedriger als im Vergleichsarm (42,5 % vs. 49,3 %). Für den Großteil der Patienten (61,6 % vs. 54,7 %) liegen keine Angaben zur ethnischen Zugehörigkeit vor, jedoch kann auf Grundlage der geographischen Region angenommen werden, dass ein Großteil dieser Patienten weißer Abstammung ist. Der Anteil der Art der AML (IWRS) war im Interventionsarm ähnlich dem im Vergleichsarm (de-novo:78,1 % vs. 73,3 %, sekundär: 21,9 % vs. 26,7 %). Auch bezüglich der geographischen Region sind die beiden Behandlungsarme sehr vergleichbar: im Interventionsarm stammen 64,4 %, im Placebo-Arm 64,0 % der Patienten aus Westeuropa, Israel und Australien, weitere 28,8 % bzw. 28,0 % der Patienten stammen aus dem

Rest der Welt. Die Anteile für Nordamerika (USA und Kanada) und Asien liegen jeweils unter 5 %. In Bezug auf den ECOG-PS sind leichte Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen, wobei mehr Patienten im Behandlungs-Arm einen schlechten ECOG-PS von 2 ausweisen als im Kontroll-Arm (ECOG-PS 0: 19,2 % vs. 13,3 %, ECOG-PS 1: 43,8 % vs. 54,7 %, ECOG-PS 2: 37,0 % vs. 32,0 %).

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 hatten 62,5 % der Patienten im Behandlungsarm und 82,4 % der Patienten im Vergleichsarm die Behandlung abgebrochen. Die mediane Behandlungsdauer war in der Analyse zum primären Datenschnitt mit 5,98 Monaten im Behandlungsarm deutlich länger als im Vergleichsarm mit 2,76 Monaten. Die Analyse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigte einen noch deutlicheren Unterschied von 10,8 Monaten im Behandlungsarm zu 3,2 Monaten im Vergleichsarm. Des Weiteren hatten zum primären Datenschnitt 47,2 % der Patienten im Behandlungsarm und 68,9 % der Patienten im Vergleichsarm die Studie abgebrochen.

Insgesamt waren die Behandlungsgruppen der Studie AGILE hinsichtlich ihrer Demografie und den Baseline-Charakteristika vergleichbar. Präspezifiziert war der eventgetriebene primäre Datenschnitt des ereignisfreien Überlebens vom 18.03.2021. Die Datenschnitte des 90-Tage Follow-ups der Sicherheit und Verträglichkeitsendpunkte vom 01.10.2021 wie auch der Datenschnitt vom 30.06.2022 wurden für Zulassungsbehörden (FDA bzw. EMA) erstellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen zu den Datenschnitten 18.03.2021 und 30.06.2022 dargestellt, da der Datenschnitt vom 01.10.2021 keine darüber hinaus gehenden Informationen beinhaltet.

Primärer Endpunkt war das ereignisfreie Überleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit, Symptomatik, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Ursprünglich war das OS als primärer Wirksamkeitsendpunkt für die Studie AGILE geplant. Ermutigende vorläufige Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus einer früheren Phase-1-Studie (AG-221-AML-005) legten jedoch nahe, dass eine frühere Analyse des EFS in der Studie AGILE gerechtfertigt war (Montesinos et al. 2022). Basierend auf einer Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)-Beratung wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt von OS auf EFS geändert. Schätzungen des Stichprobenumfangs zeigten, dass diese Änderung eine kleinere (200 gegenüber 392 Patienten) und besser durchführbare Studie in dieser sehr seltenen Patientenpopulation ermöglichte. Das OS wurde als wichtiger sekundärer Endpunkt beibehalten, und es wurde ein hierarchisches Testverfahren verwendet, um die Gesamtfehlerrate vom Typ I zu kontrollieren (Montesinos et al. 2022). Die sekundären Endpunkte wurden in folgender Reihenfolge getestet: EFS, CR, OS, CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration und ORR.

Die Studie AGILE wurde früher als geplant beendet, da das unabhängige Datenüberwachungskomitee (IDMC) am 12. Mai 2021 empfahl, die Rekrutierung zu beenden. Die Empfehlung basierte auf einem erheblichen Unterschied in der Zahl der Todesfälle zugunsten des Ivosidenib + Azacitidin-Arms. Servier folgte der Empfehlung des IDMC und wies die Prüfärzte am 27. Mai 2021 an, die Rekrutierung für die Studie zu beenden (Montesinos et al. 2022). Diese

Entscheidung stand in keinem Zusammenhang mit Sicherheitsproblemen. Von den insgesamt 200 geplanten Patienten wurden insgesamt 148 Patienten (zum Datenschnitt vom 30. Juni 2022) randomisiert: 73 in den Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 75 in den Placebo + Azacitidin-Arm.

Studienpopulation

Der Wirkstoff Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin wurde 2022 von der FDA und 2023 von der EMA für die Behandlung erwachsener Patienten mit neudiagnostizierter AML mit einer IDH1-R132 Mutation zugelassen, welche nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie, d.h. eine intensive Chemotherapie, geeignet sind. Die Evidenz für den erheblichen therapeutischen Nutzen dieser Wirkstoff-Kombination wurde durch die Daten der RCT der Phase 3 (AGILE) erbracht. Ein wesentlicher Aspekt bei der Rekrutierung geeigneter Patienten für die Studie lag in der Selektion der Patienten nach Eignung bzw. nicht Eignung für eine intensive Chemotherapie. Die der Studie AGILE zugrundliegende Definition erfolgte in enger Abstimmung mit den regulatorischen Behörden und nach anerkannten internationalen Standards für klinische Studien in dieser Indikation (Einschlusskriterien siehe Anhang 4-E). Sowohl von der amerikanischen (FDA) als auch der europäischen (EMA) Zulassungsbehörde wurden die in der Studie verwendeten Parameter vollumfänglich als adäquat akzeptiert.

Bei der Studie AGILE handelt es sich um eine internationale Studie mit großer Beteiligung europäischer Studienzentren. Im Rahmen der Studie wurden auch Patienten an mehreren deutschen Zentren behandelt (Klinikum Chemnitz, Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinikum Essen, LMU-Klinikum der Universität München, Universitätsklinikum Ulm, Medizinische Hochschule Hannover, Charité – Universitätsmedizin Berlin). Durch die große Beteiligung deutscher Studienzentren erfolgte eine fundierte Begutachtung des Studiendesign durch mehrere Deutsche Ethikkommissionen, u.a. der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“ der Technischen Universität Dresden, Ethik-Kommission bei der Ärztekammer Niedersachsen, Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg, Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin (LaGeSo) Ethik und Weiteren (I.R.I.S. 2021b). Übereinstimmend mit den regulatorischen Behörden, wurden die Definition der unfitten Patienten in der Studie AGILE vollumfänglich von den beteiligten Deutschen Ethik-Kommissionen anerkannt.

Im Rahmen eines G-BA Beratungsgespräch am 13.04.2022 war die Plausibilität der Studienpopulation der Studie AGILE Teil der Fragestellung (G-BA 2022). Hier wurde seitens des G-BA eine Stellungnahme der DGHO-Fachgesellschaft mit einbezogen. Im Hinblick auf die Definition der Studienpopulation der Studie AGILE gab es keine Beanstandung der Fachgesellschaft. Auch der G-BA schätzte die Einschlusskriterien der Studie AGILE und damit die Definition der nicht-Eignung für eine intensive Chemotherapie (IC) („unfitte Patienten“) grundsätzlich als plausibel ein. Einzelne Punkte der Studien-Einschlusskriterien wurden vom G-BA jedoch kritisch hinterfragt und sollten im Dossier diskutiert werden. Dazu zählen:

- Alter von ≥ 75Jahren als einziges Ausschlusskriterium
- ECOG-PS 2 als einziges Ausschlusskriterium

- mögliche Eignung für eine intensive Chemotherapie trotz einer als schlecht eingestuften Allgemeinzustands bzw. vorliegen individueller Vorerkrankungen wie beispielsweise eine schlechte Herzfunktion.

Obwohl die Validität der in der Studie AGILE angewandten Parameter durch regulatorische Behörden und Ethik-Kommissionen bestätigt wurde, ist anzumerken, dass die Charakterisierung zur Eignung bzw. Nicht-Eignung eines Patienten für eine intensive Chemotherapie auch bei behandelnden Ärzten und Experten innerhalb dieser Indikation einen offenen und individuellen Prozess darstellt. So wird sowohl in der europäischen ELN Leitlinie als auch der American Society of Hematology (ASH) Leitlinie ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es keine generell anerkannten Kriterien für die Beurteilung der Patienten-Fitness bzw. ihrer Eignung für eine intensive Chemotherapie gibt (Döhner et al. 2022; Sekeres et al. 2020).

Ein zentraler Aspekt der Patienten Evaluierung liegt in der individuellen Beurteilung und Erfahrung des behandelnden Arztes. Der direkte Austausch des behandelnden Arztes mit dem Patienten steht hierbei im Fokus. Daher wird in der deutschen AML-Leitlinie (DGHO) explizit die Vorstellung neu-diagnostizierter AML Patienten in einem erfahrenen Therapiezentrum empfohlen (DGHO 2022). Auch in der europäischen European Society for Medical Oncology (ESMO) Leitlinie wird die individuelle Beurteilung des behandelnden Arztes und die Abstimmung mit dem Patienten bei der Beurteilung der Eignung für eine intensive Chemotherapie hervorgehoben (Heuser et al. 2020). Gleiches gilt für die amerikanische ASH-Leitlinie für ältere Patienten. Auch hier wird explizit darauf hingewiesen, dass bei der Wahl der geeigneten Therapieoption eines AML Patienten der wichtigste Parameter in der individuellen Beurteilung durch den jeweiligen Arzt liegt (Sekeres et al. 2020).

Um die vom G-BA angemerkten Punkte kritisch zu diskutieren, wurden die in der Studie AGILE angewandten Parameter in den Kontext relevanten nationalen und internationalen Leitlinien, Reviews und Studien der Indikation AML gesetzt. Zur Entscheidung einer Eignung bzw. nicht-Eignung der Patienten für eine Behandlung mit intensiver Chemotherapie flossen in der Studie AGILE die Parameter hohes Alter, schlechter Performance-Status (ECOG-PS) und das Vorliegen bestimmter Komorbiditäten ein. Darüber hinaus stellte die individuelle Beurteilung des behandelnden Arztes / Studienarztes einen wesentlichen Faktor bei der Beurteilung der Patienten-Fitness dar.

Alter

In der Studie AGILE wurde ein Altersschwellenwert von 75 Jahren als Ausschlusskriterium für die Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie angeführt. Dieser Parameter wird durch national und international anerkannten Leitlinien bestätigt. Hier werden im Wesentlichen zwei kritische Altersschwellenwerte für die Entscheidung für oder gegen die Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie bei AML-Patienten diskutiert: Ein biologisches Alter von 60 Jahren und im Besonderen kritisch ein biologisches Alter ab 75 Jahren.

In der aktuellen deutschen AML-Leitlinie (DGHO) wird Patienten mit einem biologischen Alter von über 75 Jahren, aufgrund von hoher Toxizität und Frühsterblichkeit und einer

geringen Chance auf eine Langzeitremission, von einer intensiven Chemotherapie abgeraten (DGHO 2022). Ähnliche Empfehlungen werden in der europäischen ESMO-Leitlinie und der amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie zum Altersschwellenwert angegeben. Laut der amerikanischen Leitlinie ist die Therapie-bedingte Sterblichkeitsrate in dieser Altersgruppe besonders hoch (Heuser et al. 2020; Pollyea et al. 2023). In der europäischen ELN-Leitlinie wird für den Einschluss in klinische Studien mit Patienten, welche nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, der Altersparameter von 75 Jahren genannt. Es wird jedoch angemerkt, dass der Altersschwellenwert als alleinstehendes Merkmal kritisch gesehen wird und eine zusätzliche Komorbidität einen gesichertes Ausschlusskriterium darstellt. In der Studie AGILE wiesen alle eingeschlossenen Patienten mit einem Alter über 75 Jahren mindestens eine zusätzliche Komorbidität auf, weshalb auch den neuen ELN 2022 Kriterien zum Altersschwellenwert 75 Jahre voll entsprochen wurde (Döhner et al. 2022).

Neben den oben genannten Leitlinien wird der Altersschwellenwert von 75 Jahren auch in mehreren aktuellen Reviews in der Indikation AML als kritischer Parameter aufgeführt. Im Rahmen eines systematischen Reviews von Hao und Kollegen aus dem Jahr 2022 wurden insgesamt 90 Studien eingeschlossen und analysiert. Neben anderen Parametern wurde ein Patientenalter ab 75 Jahren als Risikoschwellenwert identifiziert. Interessanterweise zeigte sich bei Patienten, welche mit intensiven Regimen behandelt wurden, dass ein höheres Alter einen stärkeren Risikofaktor darstellt als bei Patienten unter weniger intensiver Behandlung (Hao et al. 2022).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommt ein Review von Cortes und Mehta von 2020. Hier wurden Kriterien für die Eignung/Nicht-Eignung von AML-Patienten für eine intensive Chemotherapie diskutiert. Laut den Autoren zählt das höhere Alter zu einem der kritischsten Faktoren bei der Beurteilung der Patienten-Fitness in der Indikation AML. Auch hier wurde ein Altersschwellenwert von 75 Jahren als äußerst kritisch angegeben (Cortes und Mehta 2021).

Darüber hinaus wurde eine Studie von Prassek und Kollegen aus dem Jahr 2018 analysiert. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren, welche mit einer intensiven Chemotherapie behandelt werden, eine IDH1-Mutationen einen negativen prognostischen Faktor darstellt (Prassek et al. 2018). Dies ist im besonderen Maße für die Studie AGILE von Relevanz, da hier Patienten mit Vorliegen einer IDH1-Mutation behandelt wurden. Die Ergebnisse von Prassek und Kollegen deuten darauf hin, dass für dieses Patientenkollektiv eine intensive Chemotherapie keine geeignete Therapie-Alternative darstellt.

Auch im Deutschen Versorgungsalltag stellt ein Alter von 75 Jahren einen kritischen Schwellenwert bei der Entscheidung der geeigneten Behandlungsoptionen dar. In einer epidemiologischen Studie zu akuten Leukämien in Deutschland aus dem Jahr 2017 wurden die Daten aus deutschen Krebsregistern analysiert und ausgewertet. Die Register deckten dabei rund 28 % der bundesdeutschen Bevölkerung ab und können somit als repräsentativ für die Gesamtbevölkerung angesehen werden. Ein Teil dieser Studie fokussierte sich auf die Bestimmung der relativen 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten in der Indikation AML in

Deutschland. Bei Betrachtung der gesamten Patientenpopulation liegt die relativen 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 23,7 %. Bei Patienten mit einem Alter von 75 Jahren und höher lag diese hingegen bei nur noch 4,6 %. Dies zeigt deutlich, dass in Deutschland bei Patienten in einem weit fortgeschrittenen Alter die kurativen Therapien in deutlich niedrigerem Maße eingesetzt werden bzw. die Patienten in weit schlechterem Maße davon profitieren (Kraywinkel und Spix 2017).

Eine weitere zentrale Publikation bei der Patienten Beurteilung für die jeweilige Therapie Option bilden sie sogenannten Ferrara Kriterien, deren Parameter bis heute maßgeblich in nationalen und internationalen Leitlinien der Indikation AML abgebildet sind. Die Kriterien wurden 2013 von einer Experten-Gruppe der Italienischen Gesellschaft für experimentelle Hämatologie und der Italian Group for Bone Marrow Transplantation erarbeitet und veröffentlicht. Ziel der Expertengruppe war es, für behandelnde Ärzte einheitliche und praktikable Kriterien zu entwickeln, um die Einschätzung treffen zu können, ob ein AML-Patient für eine intensive Chemotherapie, eine nicht-intensive Chemotherapie oder für Best-Supportiv-Care geeignet ist. Ein zentraler Parameter für den Ausschluss von einer intensiven Chemotherapie stellte dabei als alleiniges Merkmal der Altersschwellenwert von 75 Jahren dar (Ferrara et al. 2013).

Zusammenfassend wird der Altersschwellenwert von 75 Jahren sowohl in nationalen und internationalen Leitlinien als auch der aktuellen und relevanten Fachliteratur als Ausschlusskriterium für eine intensive Chemotherapie herangezogen. Dies wird durch Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag bestätigt. In besonderem Maße kritisch ist ein Alter ab 75 Jahren bei gleichzeitigem Vorliegen von Komorbiditäten zu betrachten. Da in der Studie AGILE bei allen Patienten in dieser Altersgruppe durchgehend mindestens eine zusätzliche Komorbidität vorlag, wird dieser Zusammenhang in der Studie vollumfänglich abgedeckt.

ECOG-PS 2

In der Studie AGILE wurde ein ECOG-PS von 2 als einer der Parameter für die Definition von unfitten Patienten herangezogen. Bei einem ECOG-PS von 2 bestehen für den Patienten bereits erhebliche Einschränkungen im täglichen Leben. Zwar kann sich – laut Definition – der Patient noch selbstversorgen, aber er ist körperlich bereits nicht mehr in der Lage zu arbeiten. Da eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie mit einer starken körperlichen Belastung einhergeht, ist eine deutliche körperliche Einschränkungen besonders kritisch zu betrachten.

Sowohl die deutsche, die europäischen (ELN und ESMO) als auch die amerikanische Leitlinie führen einen schlechten ECOG-PS als potenziellen Ausschlussgrund für eine intensive Chemotherapie auf (DGHO 2022; Heuser et al. 2020; Pollyea et al. 2023). In der ASH-Leitlinie, speziell ausgerichtet für die Therapie von älteren Patienten mit AML, wurde durch eine systematische Literaturrecherche u.a. der Einfluss des ECOG-PS auf die Mortalität und Lebensqualität der Patienten im Verlauf der Erkrankung untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 im Verlauf der Erkrankung ein niedrigeres Risiko haben zu versterben als bei Patienten mit schlechterem ECOG-PS Status (72 % höheres Risiko bei ECOG-PS ≥2 im Vergleich zu ECOG-PS 0 und 1) (Sekeres et al. 2020).

Auch in verschiedenen aktuellen Reviews zur Behandlung der AML wird ein schlechter ECOG-PS als negativer Faktor und möglicher Ausschlussgrund für die Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie betrachtet.

Um den Zusammenhang zwischen dem ECOG-PS und der Langzeitsterblichkeit bei AML zu ermitteln, wurden in einem Review von Hao und Kollegen 21 Studien mit insgesamt 5.349 AML-Patienten analysiert. Die Metaanalyse zeigte, dass Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 ein geringeres Risiko der Langzeitsterblichkeit aufwiesen als Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder höher (Hao et al. 2022).

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen Cortes und Kollegen in einem Review aus dem Jahr 2020. Im Hinblick auf den ECOG-PS zeigen die Autoren, dass Patienten mit einem höheren ECOG-PS bei intensiver Therapie ein höheres Risiko für Behandlungs-assoziierte Toxizitäten und eine höhere 30 Tage Frühsterblichkeitsrate aufweisen. Laut den Autoren stellt der ECOG-PS speziell in Kombination mit dem Alter und den Komorbiditäten einen relevanten Marker für die Therapieentscheidung dar (Cortes und Mehta 2021).

Der kritische Zusammenhang zwischen ECOG-PS und höherem Alter wurde in einem Review von Larabi und Kollegen aus dem Jahr 2021 bestätigt. Durch eine systematische Literaturrecherche konnte gezeigt werden, dass ab einem Alter von 56 Jahren ein ECOG-PS von 2 mit einer deutlich höheren 30-Tage-Mortalität einhergeht im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigeren ECOG-PS. Die kritische Kombination aus bestimmten Altersschwellenwerten und dem ECOG-PS konnten durch Daten aus dem Schwedischen Acute Leukemia Register bestätigt werden. Jüngere Patienten mit einem ECOG-PS von 0 zeigten eine sehr niedrige Frühsterblichkeitsrate. Mit steigendem Alter und einem schlechteren ECOG-PS konnte anhand der Registerdaten ein sehr starker Anstieg der Frühsterblichkeit der Patienten nachgewiesen werden (Laribi et al. 2021).

Zusammenfassend wird ein schlechter ECOG-PS Status sowohl in relevanten Leitlinien als auch der aktuellen Literatur als äußerst relevanter Parameter beim möglichen Ausschluss einer intensiven Chemotherapie betrachtet. Besonders kritisch ist dieser Zusammenhang in Verbindung mit höherem Alter und/oder vorliegenden Komorbiditäten. In der Studie AGILE lag das mediane Alter der Patienten mit einem ECOG-PS von 2 bei 70 Jahren (71,5 Jahre im Behandlungs-Arm und 67,5 Jahre im Placebo-Arm). Des Weiteren waren über 98% der Patienten in der Studie bei Einschluss über 60 Jahre alt (98,6% in beiden Armen). Darüber hinaus lagen bei allen Patienten mit einem ECOG-PS von 2 weitere Komorbiditäten vor. Dadurch wurden die kritischen Zusammenhänge aus einem ECOG-PS von 2, hohem Alter und dem Vorliegen weiterer Komorbiditäten in hohem Maße bei den Patienten in der vorliegenden Studie AGILE abgedeckt.

Komorbiditäten

In der Studie AGILE wurde das Vorliegen relevanter Komorbiditäten als Parameter für die nicht-Eignung für die Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie herangezogen. Sowohl das Vorliegen signifikanter Komorbiditäten als auch die spezifisch gewählten Erkrankungen

werden durch alle relevanten und anerkannten Leitlinien der Indikation AML bestätigt (siehe Tabelle 4-12).

Eine deutlich höhere Therapie-bedinge Sterblichkeitsrate betrifft laut NCCN-Leitlinie maßgeblich Patienten mit einem Alter höher 75 Jahre oder mit signifikanten Komorbiditäten oder einem schlechten ECOG-PS, wobei nicht näher auf die jeweiligen Komorbiditäten eingegangen wird (Pollyea et al. 2023). Auch in der Alberta Health Services (AHS)-Leitlinie wird das Vorliegen von Komorbiditäten im Allgemeinen als Risikofaktor und damit als möglicher Ausschlussgrund für eine intensive chemotherapeutische Behandlung angeführt (AHS 2019).

In der deutschen Leitlinie wird bei Patienten mit vorliegenden signifikanten Komorbiditäten (genannt werden diabetisches Spätsyndrom, schwere Leber- oder Nierenerkrankungen oder eine Herzinsuffizienz (EF < 30 %)). Darüber hinaus wird für Patienten mit geringe Heilungschancen und einem hohen Risiko für Frühsterblichkeit unter Induktion (nicht genauer definiert) von einer intensiven Chemotherapie abgeraten. Dies deckt sich mit den Komorbiditäten, welche als Parameter in der Studie AGILE herangezogen wurden (siehe Tabelle 4-12) (DGHO 2022).

Laut der europäischen ESMO-Leitlinie zählen vorliegende Komorbiditäten des Herzens, der Nieren, der Lunge, der Leber oder Psychiatrische Erkrankungen zu möglichen Ausschlusskriterien von einer Behandlung mit intensiver Chemotherapie. Dies entspricht den angeführten Komorbiditäten der Studie AGILE (siehe Tabelle 4-12) (Heuser et al. 2020).

In der europäischen ELN-Leitlinie werden für den Einschluss von AML-Patienten (welche nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind) in klinische Studien, neben hohem Alter und einem schlechten ECOG-PS auch explizite Komorbiditäten, welche zu einem Ausschluss führen können, genannt (siehe Tabelle 4-12). Diese wurden vollumfänglich in der Studie AGILE abgebildet (Döhner et al. 2022).

Tabelle 4-12: Gegenüberstellung der Kriterien für eine Eignung für eine intensive Chemotherapie in der AGILE-Studie und verschiedenen Leitlinien

AGILE Studie	DGHO Leitlinie (DGHO 2022)	ELN Leitlinie (Döhner et al. 2022)	ESMO Leitlinie (Heuser et al. 2020)
Spezifische Komorbiditäten			
Schwere Herzerkrankung	Herzinsuffizienz (EF <30 %)	Schwere Herzerkrankung	Herzerkrankung
Schwere Lungenerkrankung	–	Schwere Lungenerkrankung	Lungenerkrankung
schwere Nierenerkrankung (Kreatinin-Clearance <45 ml/Minute)	Schwere Nierenerkrankung	schwere Nierenerkrankung (Kreatinin-Clearance <45 ml pro Minute)	Nierenerkrankung
Lebererkrankung (Bilirubin >1,5-fache obere Grenze der Norm [× ULN])	Schwere Lebererkrankung	Lebererkrankung (Bilirubin > 1,5-fache obere Grenze der Norm (× ULN))	Lebererkrankung
Sonstige			
Jede andere Komorbidität, die der Studienarzt als inkompatibel mit einer intensiven Induktionschemotherapie sieht	geringe Heilungschancen, hohes Risiko für Frühsterblichkeit unter Induktion	Jede andere Komorbidität, die der Studienarzt als inkompatibel mit einer intensiven Induktionschemotherapie sieht	Psychiatrische Erkrankung

DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; EF: Ejektionsfraktion; ELN: European LeukemiaNet; ESMO: European Society for Medical Oncology; ml: Milliliter; ULN: Obere Grenze der Norm

Auch in den international anerkannten Ferrara Kriterien werden schwere Herzerkrankung, schwere Lungenerkrankung, schwere Nierenerkrankung und schwere Lebererkrankung als Ausschlusskriterien für eine intensive Chemotherapie aufgeführt (Ferrara et al. 2013).

Zusammenfassend zeigt sich anhand national und international relevanter Leitlinien und Kriterien eine vollständige Übereinstimmung mit den in der Studie gewählten Komorbiditäten als valide Parameter für den Ausschluss eines Patienten von einer intensiven Chemotherapie durch den behandelnden Arzt.

Neben definierten Parameter spielt, wie bereits eingangs dargestellt, die individuelle Beurteilung des behandelnden Arztes eine zentrale Rolle. Dies spiegelt sich auch in der europäischen Leitlinie und den Ferrara Kriterien wider, da hier in den zum Ausschluss beitragenden Begleiterkrankungen explizit jede andere Komorbidität, die der Studienarzt als inkompatibel mit einer intensiven Induktionschemotherapie sieht, aufgelistet ist. Auch dieser Aspekt ist in den Kriterien der Studie abgebildet. Darüber hinaus ist durch die Beteiligung europäischer und speziell deutscher Zentren an der Studie AGILE, eine individuelle Beurteilung der Patienten durch u.a. deutsche Studienärzte erfolgt, wodurch eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag gewährleistet ist (Döhner et al. 2022; Ferrara et al. 2013).

Zusammenfassend zeigt sich anhand nationaler und internationaler Leitlinien, aktueller Reviews und Studien in der Indikation AML, sowie den Patientencharakteristika in der Studie AGILE, dass die in der Studie AGILE angeführten Parameter für die Definition der individuellen Patientenfitness gerechtfertigt und plausibel gewählt wurden. Für AML-Patienten, auf welche diese Parameter zutreffen, ist daher eine alternative Therapie, wie in der Studie angewandt, bevorzugt anzuwenden.

Wie bereits diskutiert stellen die wesentlichen Parameter für die Einschätzung der Patienten-Fitness in der Indikation AML das Alter, der ECOG-PS und vorliegende Komorbiditäten dar. Jedoch ist speziell die Kombination dieser Parameter laut Leitlinien und Literatur, ein kritischer Faktor bei der Beurteilung des Patienten für eine mögliche nicht-Eignung zur Behandlung mit intensiver Chemotherapie.

Um speziell die Kombination aus höherem Alter, einem schlechten ECOG-PS Status und vorliegenden Komorbiditäten abzubilden und darüber hinaus noch umfangreicher auf die Anmerkungen im Beratungsgespräch seitens des G-BA einzugehen, wurde die nachfolgende Definition (genannt: „adaptierte AML-Subpopulation“) für Patienten, welche nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, nochmals enger definiert und neu abgeleitet:

Patienten gelten als nicht geeignet für eine intensive Chemotherapie, wenn mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt ist

- Alter von ≥ 75 Jahren und dem gleichzeitigen Vorliegen mindestens einer Komorbidität
- Alter zwischen >60 Jahren und <75 Jahren mit einem ECOG-PS 0 oder 1 und dem gleichzeitigen Vorliegen von mindestens 3 Komorbiditäten kritischer Organklassen (siehe Tabelle 4-13)
- Alter zwischen >60 Jahren und <75 Jahren mit einem ECOG-PS 2 und dem gleichzeitigen Vorliegen von mindestens 2 Komorbiditäten kritischer Organklassen (siehe Tabelle 4-13)
- Alter von >60 Jahren und dem gleichzeitigen Vorliegen einer Kontraindikation gegen Cytarabin und/oder Daunorubicin („7+3“, intensive Chemotherapie)

Tabelle 4-13: Herangezogene Vorerkrankungen kritischer Organklassen zur Definition der adaptierten AML-Subpopulation

Vorerkrankungen kritischer Organklassen
Erkrankung des Herzens, der Leber, der Nieren oder der Lunge
Eine bei Studienbeginn vorliegende Infektion, welche systemisch anti-viral, anti-mikrobiell oder anti-fungizid therapiert werden muss
Eine Diabetes-Mellitus Erkrankung, welche fortlaufend therapiert werden muss
Eine psychiatrische Erkrankung, welche fortlaufend therapiert werden muss

Der hier hergeleiteten Definition „unfitter“ Patienten liegen – im Vergleich zur AGILE Studie – noch striktere Kriterien zugrunde, welche Patienten charakterisieren, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Rationale der Definition der adaptierten AML-Subpopulation ist die Abbildung der kritischen Kombination aus höherem Alter, einem schlechten ECOG-PS und dem Vorliegen von relevanten Komorbiditäten. Darüber hinaus sollte der zentrale Aspekt einer individuellen ärztlichen Beurteilung in der Definition abgebildet werden, speziell im Hinblick auf Komorbiditäten weg von einem singulären Krankheitsparameter hin zur Betrachtung der patientenindividuellen Kombination mehrerer kritischer Vorerkrankungen. Zur Herleitung dieser angepassten Definition wurden national und international anerkannte Leitlinien, Reviews, Indikations-spezifische Indizes und Studien herangezogen.

Neben dem bereits diskutierten Altersschwellenwert von 75 Jahren stellt das biologische Alter von 60 Jahren, speziell in Verbindung mit Komorbiditäten oder einem schlechteren ECOG-PS eine weiteren relevanten Schwellenwert dar.

Die Experten der amerikanischen Leitlinie sehen ein Alter von 60 Jahren als relevanter Schwellenwert bei der potenziellen nicht-Eignung für die Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie an, u.a. wegen einer höheren Inzidenz von Therapie-Resistenzen, dem schlechteren Therapie-Ergebnis mit intensiven Chemotherapie Regimen und der höhere therapie-bedingten Sterblichkeitsrate, welche die Risiko/Nutzen-Bewertung deutlich negativ beeinflusst (Pollyea et al. 2023).

Die ASH 2020 Leitlinie für ältere Patienten richtet sich speziell an Patienten, Ärzte und klinisches Personal mit Fokus auf eine optimierte Therapie und Versorgung von älteren AML-Patienten. Dabei werden Patienten ab einem Alter von 55 Jahren berücksichtigt. Als entscheidungsrelevanter Schwellenwert wird hier ein Alter von 60 Jahren genannt. Begründet wird dieser durch die Ergebnisse mehrerer Studiengruppen-Veröffentlichungen und Populations-basierter Studien. Die schlechte Prognose (5-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit bei älteren AML-Patienten: 5-8 %) wird durch verschiedene Faktoren, die bei Patienten ab 60 Jahren vorliegen, begründet: Ältere AML Patienten zeigen u.a. eine höhere Prävalenz ungünstiger Zytogenetik, eine gesteigerte Expression von *multidrug resistance* Genen und eine reduzierte Sensitivität gegenüber Anthrazyklinen (Sekeres et al. 2020).

Ähnlich beschreibt die AHS 2019 Leitlinie ab einem Alter von 60 Jahren die höhere Prävalenz einer ungünstigen Zytogenetik, höhere Inzidenz einer *multidrug resistance* und eine Häufung von Komorbiditäten , welche den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen (AHS 2019).

Hao und Kollegen untersuchten 2020 den Zusammenhang zwischen Alter, Komorbiditäten, ECOG-Status, „Frailty“ und Funktionsstatus auf die Mortalität und Lebensqualität bei älteren AML-Patienten mit anti-leukämischer Therapie. Im Rahmen dieses systematischen Reviews wurden insgesamt 90 Studien eingeschlossen und analysiert. Patienten über 60 Jahre hatten im

Vergleich zu jüngeren Patienten eine schlechtere Prognose in Hinblick auf die Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit. Dies zeigte die Auswertung von 27 Studien mit insgesamt 18.309 Patienten (Hao et al. 2022)

In einem Review von Kantarjian und Kollegen wurden Daten zur Therapie von neu-Erkrankten AML-Patienten von 1970-2018, welche mit intensiver Chemotherapie behandelt wurden, ausgewertet. Bei Patienten unter 60 Jahren zeigte sich eine deutlich verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit im Verlauf von den 1970er Jahren bis hin zu den 2010er Jahren. Im Vergleich dazu, zeigte die Auswertung bei Patienten über 60 Jahren kaum eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit unter intensiver Chemotherapie im Verlauf der vergangenen Jahrzehnte. Dies zeigt eine konstante Optimierung der intensiven Chemotherapie-Regime, wovon jedoch hauptsächlich jüngere Patienten (unter 60 Jahren) profitieren. Für ältere Patienten zeigt das zum einen den Schwierigkeiten bei der Behandlung mit intensiven Chemotherapie-Regimen, zum anderen unterstreicht es jedoch auch den weiterhin hohen therapeutischen Bedarf in dieser Indikation (Kantarjian et al. 2021).

Sowohl der kritische Altersschwellenwert von 75 Jahren als auch kritische Kombination des höheren Patientenalters in Verbindung mit einem schlechten ECOG-PS Status wurde bereits in den vorherigen Kapiteln ausführlich diskutiert. Die Kombination des höheren Alters und gleichzeitigem Vorliegen von relevanten Komorbiditäten wird in den folgenden Kapiteln weiter erörtert.

Einen weiteren wesentlichen Parameter der Definition der adaptierten AML-Subpopulation bildet das Vorliegen einer Multi-Komorbidität relevanter Organklassen (gleichzeitiges Vorliegen ≥ 2 bzw. ≥ 3 relevanter Komorbiditäten). Dieser Parameter ist auf Indizes onkologischer Erkrankungen und speziell Indizes der Indikation AML begründet.

Für onkologische Erkrankungen wurden in den letzten Jahren von Expertengruppen sog. Indizes entwickelt. Ziel dieser Indizes ist es, den Einfluss von spezifisch ausgewählten Komorbiditäten mit Hilfe eines Scoring Systems auf den Verlauf der Primärerkrankung oder das Ansprechen auf verschiedene therapeutische Maßnahme beurteilen zu können. Dabei spielen jedoch nicht nur die einzelnen Komorbiditäten eine Rolle, sondern auch die Summe der Begleiterkrankungen. Somit erhöht das Vorliegen jeder eingeschlossenen Komorbidität additiv den Index Score. Solche Indizes wurden auch für die Indikation AML entwickelt und/oder validiert.

Der hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index (HCT-CI) wurde entwickelt, um eine Vorhersage treffen zu können, wie sich bereits vorliegende Komorbiditäten auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation auswirken. Dabei werden verschiedenen definierten Vorerkrankungen Scores zugewiesen, welche sich durch das Vorliegen einer Multi-Komorbidität additiv erhöhen. Ein höherer Score ist somit in der Theorie mit einer schlechteren Prognose verbunden. Durch einen komplexen Erarbeitungsprozess wurden u.a. nachfolgende Komorbiditäten mit entsprechenden Score-Gewichtungen entwickelt:

- Score 1: Herzrhythmusstörungen, Herzerkrankungen, Diabetes, psychiatrische Störungen, Lebererkrankungen (mild), Infektionen
- Score 2: Moderate/schwere Nierenerkrankungen, Moderate Lungenerkrankungen
- Score 3: Erkrankungen der Herzklappen, Schwere Lungenerkrankungen, Moderate/schwere Lebererkrankungen

Im Validierungsprozess der Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem steigendem HCT-CI Score eine deutlich reduzierte 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation aufweisen. Dies zeigt einen relevant-negativen Einfluss der hier berücksichtigten Komorbiditäten auf den Krankheitsverlauf einer AML und bestätigt somit das Konzept des negativen Einflusses einer vorliegenden Multi-Komorbidität (Sorror et al. 2005).

In einer Studie aus dem Jahr 2007 wurde untersucht, ob der HCT-CI prädiktiv für die Frühsterblichkeitsraten und das Gesamtüberleben bei über 60-jährigen Patienten mit AML verwendet werden kann, welche mit einer Induktionschemotherapie behandelt werden (Giles et al. 2007). Die Ergebnisse der Studie zeigten auch im Hinblick auf die Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie einen negativen Einfluss eines erhöhten HCT-CI, sprich gehäuft vorliegenden Vorerkrankungen, auf den Verlauf bei AML-Patienten über 60 Jahren. Dies bestätigt das Konzept der Multi-Komorbidität der hier relevanten Organklassen als negativen Faktor in der Therapie-Prognose in der Indikation AML.

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer von Sorror und Kollegen aus dem Jahr 2017 erzielt, welche Auswirkungen von verschiedenen Komorbiditäten auf die 1-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit bei neu diagnostizierter AML zu untersuchen. Hierfür sollte ein neues Modell entwickelt und validiert werden, welches neben den Komorbiditäten auch den Einfluss des Alters und der Zytogenetik/Genetik untersucht. Hierfür wurden folgende Komorbidität-Scores vergeben:

- Score 1: Herzerkrankung, Lebererkrankung, Infektionen, Magengeschwür, Herzklappenerkrankung, Albumin-Level, niedrige Thrombozyten Anzahl, LDH-Wert (hoch)
- Score 2: LDH-Wert sehr stark erhöht

Darüber hinaus wurde das Alter der Patienten als Score berücksichtigt. Dabei wurde das Alter von 0-49 Jahre mit einem Score von 0 bewertet, während 55-59 Jahre mit einem erhöhten Risiko klassifiziert wurde (Score von 1). Das höchste Risiko, reflektiert durch einen Score von 2, zeigte ein Alter über 60 Jahre. Des Weiteren wurde das zytogenetische Risiko / molekulare Profil mit verschiedenen Scores bewertet. Im Validierungsprozess der Studie konnte gezeigt werden, dass die Komorbiditäten, welche im AML-CI/CM abgebildet sind, einen statistisch signifikanten Einfluss auf die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit haben. Der prognostische Wert des

neuen Index war darüber hinaus noch aussagekräftiger, wenn auch Alter (kritischer Schwellenwert von 60 Jahren) und Zytogenetik mitberücksichtigt wurden. Zusammenfassend zeigt der AML-CI/-CM den negativen Einfluss spezifischer Vorerkrankungen, speziell bei gleichzeitig erhöhtem Alter der Patienten (über 60 Jahre) (Sorror et al. 2017).

In einer Studie von Dhakal und Kollegen aus dem Jahr 2020 sollte die Hypothese untersucht werden, ob der Charlson-Comorbidity Index (CCI) zur Prognose der 1-Monats-Sterblichkeit und des Gesamtüberlebens bei AML-Patienten, die älter als 60 Jahre sind, eingesetzt werden kann. Laut den Autoren liegt in dieser Patientengruppe eine besondere Dringlichkeit zur Risikoabschätzung vor, da hier generell ein schlechterer Allgemeinzustand und ein deutlich schlechteres Ansprechen auf eine intensive Chemotherapie vorliegt (Dhakal et al. 2020). Der CCI wurde bereits für eine Vielzahl verschiedener onkologischer Erkrankungen validiert. Folgende Scores liegen hier zugrunde:

- Score 1: Myokardinfarkt; Herzinsuffizienz; zerebrovaskuläre Erkrankung; chronische Lungenerkrankung; Demenz; rheumatologische Erkrankung; Magengeschwür; milde Lebererkrankung; Diabetes ohne chronische Komplikationen;
- Score 2: Diabetes mit chronischen Komplikationen; Nierenerkrankung; Tumorerkrankungen; Hemiplegie oder Paraplegie
- Score 3: Moderate/schwere Lebererkrankung
- Score 6: AIDS, metastasierte Tumoren

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem niedrigeren CCI-Score mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine komplexe (multi-agent) Chemotherapie erhalten haben. Dies spiegelt deutlich den Einfluss der Gesamtmenge und schwere der Komorbiditäten auf die Therapieentscheidung der behandelnden Ärzte wider. Des Weiteren korrelierte die 1-Monats-Todesrate signifikant mit einem höheren CCI-Score. Auch die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit sank mit höheren CCI-Scores (≥2) signifikant. Somit konnte hier gezeigt werden, dass älteren Patienten (≥60 Jahre) mit einem höheren CCI Score, welche mit intensiver Chemotherapie behandelt werden, ein höheres Risiko aufweist, innerhalb von einem Jahr nach Therapie zu versterben und somit nicht in dem Maße davon profitieren, wie Patienten ohne relevante Komorbiditäten (niedriger CCI Score) (Dhakal et al. 2020).

Bestätigt wurde die Validität des HCT-CI und CCI-Scores in der Indikation AML u.a. in einem Review von Hao und Kollegen. Ziel des systematischen Reviews war die Quantifizierung des Zusammenhangs u.a. zwischen Alter, Komorbiditäten und ECOG-Status auf die Mortalität und Lebensqualität bei älteren Patienten mit AML, welche eine anti-leukämische Therapie erhielten. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 90 Studien eingeschlossen und analysiert. Für die Analyse des Einflusses von Komorbiditäten wurden insgesamt 3 Studien mit 614 Patienten herangezogen. Um den jeweiligen Status an Komorbiditäten systematisch zu erfassen, wurden

Studien heranzogen, in welchen der HCT-CI angewendet wurde. Dabei wurde ein HCT-CI Score von 3 oder mehr mit einem Score von unter 3 verglichen. Die Meta-Analyse zeigte, dass ein höherer HCT-CI Score das Risiko einer Langzeitsterblichkeit deutlich erhöht. Gleiche Ergebnisse wurden bei der Verwendung des CCI erzielt (Vergleich von CCI 2 und mehr vs. weniger als 2). Dies verdeutlicht erneut die Relevanz der im HCT-CI und CCI abgebildeten Komorbiditäten auf den Verlauf einer AML Erkrankung (Hao et al. 2022).

Dies wird darüber hinaus in der ASH-Leitlinie für die Behandlung von älteren Patienten bestätigt. In der Leitlinie wird angeführt, dass Patienten mit mehreren vorliegenden Komorbiditäten (HCT-CI Score von 3+) ein höheres Risiko haben zu versterben als Patienten mit weniger Komorbiditäten (HCT-CI Score unter 3) (Sekeres et al. 2020).

Die hier diskutierten Indizes in der Indikation AML zeigen zum einen den negativen Effekt spezifischer Komorbiditäten auf den Verlauf der AML. Darüber hinaus zeigen die Indizes den negativen, additiven Effekt beim gleichzeitigen Vorliegen mehrerer verschiedener Komorbiditäten.

Einen praktischen Ansatz für eine mögliche Therapieentscheidung in Hinblick auf das Zusammenspiel von Alter, ECOG-PS, Alter und Komorbiditäten bei Patienten mit AML zeigt ein Review von Laribi und Kollegen aus dem Jahr 2021, veröffentlicht im renommierten internationalen Fachjournal Hematology. Die Beteiligten Experten stellten im Zuge des Reviews ein eigens entwickeltes Behandlungsschema für ältere AML-Patienten auf.

Hierbei wurden die Altersschwellenwerte von 60 Jahren und 75 Jahren, der ECOG-Status und die jeweiligen Vorerkrankungen – gemessen am CCI-Score – zur Therapieeinteilung herangezogen. Laut der Behandlungsempfehlung der Autoren sind Patienten im Alter zwischen 60-74 Jahre und mit einen ECOG-PS von 0 oder 1 für eine intensive Chemotherapie geeignet, sofern keine relevanten Vorerkrankungen vorliegen (CCI-Score von 0). Patienten zwischen 60-74 Jahren, mit einem ECOG-PS von 2 und einem höheren CCI-Score (CCI-Score von größer gleich 1) sollten vorzugsweise mit einer nicht-intensiven Therapie oder im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden. Auch Patienten über 75 Jahren sollten durch eine nicht-intensive Therapie oder im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden (Laribi et al. 2021).

Die Definitionen der adaptierten AML-Subpopulation ist konsistent mit den Parametern, welche hier von den Experten herangezogenen werden.

Ein weiterer zu berücksichtigendem Faktor bei der Therapie Entscheidung für oder gegen eine intensive Chemotherapie spielen die Kontraindikationen der verwendeten Wirkstoffe (Cytarabin und Daunorubicin, „7+3“). Laut der Fachinformation von Cytarabin, sollte eine Hochdosistherapie bei Patienten im Alter von über 60 Jahren nur mit besonders strenger Risikoabwägung empfohlen (Stadapharm GmbH 2020).

In der Fachinformation von Daunorubicin (Dauboblastin, Pfizer (Pfizer Pharma GmbH 2022)) sind mehrere Komorbiditäten aufgelistet, welche eine Gegenanzeige darstellen:

- Anhaltende Myelosuppression
- Vorliegen schwerer Infektionen
- Schwere Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Grad C [Gesamtscore 10 bis 15])
- Schwere Nierenfunktionseinschränkung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] 15 bis 29 ml/min)
- Myokardinsuffizienz
- Kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt
- Schwere Arrhythmien

Die hier angegebenen Gegenanzeigen stellen für den behandelnden Arzt auch aus rechtlicher Sicht eine besonders hohe Hürde der Zuwiderhandlung dar, weswegen die hier genannten Komorbiditäten jeweils einen alleinigen Ausschlussgrund von der intensiven Chemotherapie darstellen. In Kombination mit der besonderen Risikoabwägung ab 60 Jahren, vermerkt in der Cytarabin Gegenanzeige, zeigt dies die besonders kritische Situation, sollten Patienten in höherem Alter und gleichzeitigem Vorliegen von Komorbiditäten mit einer intensiven Chemotherapie behandelt werden (Pfizer Pharma GmbH 2022).

Zusammenfassend reflektiert die Definition der adaptierten AML-Subpopulation die aktuellen Erkenntnisse der relevanten Leitlinien, Indizes und Studien in der Indikation AML in Hinblick auf mögliche Eignung für die Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie. Auf Grund der Anmerkungen des G-BA wurden die herangezogenen Parameter zur Definition besonders strikt gewählt (siehe Tabelle 4-14). Dabei sollte sowohl die individuelle Beurteilung des behandelnden Arztes als auch das Zusammenspiel von höherem Alter, dem ECOG-PS und dem Vorliegen von Komorbiditäten reflektiert werden. Eine Situation, welche durch das hohe mediane Erkrankungsalter der AML, den Versorgungsalltag auch in Deutschland bestmöglich widerspiegelt.

Tabelle 4-14: Definition der adaptierten AML-Subpopulation

Parameter Studienpopulation AGILE	**Anmerkungen G-BA Beratungsgespräch**	**Anpassung Definition adaptierte AML-Subpopulation**
Alter ≥ 75 Jahre	Alter als alleiniges Merkmal kritisch	Alter ≥ 75 Jahre **+ gleichzeitiges Vorliegen mindestes einer Komorbidität**
Alter >18 bis 74 Jahre ECOG-PS 2	ECOG-PS 2 als alleiniges Merkmal kritisch	ECOG-PS 2 **Alter >60 bis 74 Jahre** **+ gleichzeitiges Vorliegen von mindestens 2 Komorbiditäten kritischer Organklassen**
Alter: Alter >18 bis 74 Jahre spezifische Komorbiditäten • Schwere Herzerkrankung • Schwere Lungenerkrankung	Vorliegen einer spezifischen Komorbidität als alleiniges Merkmal kritisch	**Alter >60 bis 74 Jahre** **+ gleichzeitiges Vorliegen von mindestens 3 Komorbiditäten kritischer Organklassen**

Parameter Studienpopulation AGILE	Anmerkungen G-BA Beratungsgespräch	Anpassung Definition adaptierte AML-Subpopulation
• schwere Nierenerkrankung (Kreatinin-Clearance < 45 ml pro Minute) • Lebererkrankung (Bilirubin >1,5-fache obere Grenze der Norm (× ULN))		und/oder **+ gleichzeitigen Vorliegen einer Kontraindikation gegen Cytarabin und/oder Daunorubicin**
AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ml: Milliliter; ULN: Obere Grenze der Norm		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der adaptierten AML-Subpopulation*

Charakteristikum Kategorie	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 67	Gesamt N = 126
Abdeckung Patienten der ITT Population (%)	80,8 %	89,3 %	85,1 %
Alterskategorien			
Patienten Alter ≥ 75 Jahre			
≥ 75Jahre mit mindestens einer Komorbidität n (%)	39 (66,1 %)	44 (65,7 %)	83 (65,9 %)
≥ 75Jahre Anzahl aller Komorbiditäten MW(SD)	11,1 (4,5)	10,8 (5,5)	10,9 (5,1)
Patienten Alter > 60-74 Jahre			
> 60-74 Jahre n (%)	20 (33,9 %)	23 (34,3 %)	43 (34,1 %)
> 60-74 Jahre Anzahl relevanter Komorbiditäten MW(SD)	2,4 (1,0)	2,4 (1,1)	2,4 (1,1)
ECOG-PS zu Studienbeginn 0 und 1 n (%)	10 (50,0 %)	11 (47,8 %)	21 (48,8 %)
ECOG-PS zu Studienbeginn 2 n (%)	10 (50,0 %)	12 (52,2 %)	22 (51,2 %)
Relevante Komorbiditäten bei Patienten Alter > 60-74 Jahre			
Mindestens eine Erkrankung des Herzens, der Leber, der Nieren oder der Lunge n (%)	14 (70,0 %)	15 (65,2 %)	29 (67,4 %)
Anzahl Erkrankungen des Herzens, der Leber, der Nieren oder der Lunge[a] MW (SD)	2,1 (0,8)	2,3 (1,0)	2,2 (0,9)
Mindestens eine bei Studienbeginn vorliegende Infektion[b], welche systemisch antiviral, anti-mikrobiell oder anti-fungizid therapiert werden muss n (%)	10 (50,0 %)	13 (56,5 %)	23 (53,5 %)
Eine Diabetes-Mellitus Erkrankung, welche fortlaufend therapiert werden muss n (%)	5 (25 %)	3 (13,0 %)	8 (18,6 %)
Eine psychiatrische Erkrankung[c], welche fortlaufend therapiert werden muss[c] n (%)	3 (15 %)	3 (13,0 %)	6 (14,0 %)

Charakteristikum Kategorie	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 67	Gesamt N = 126
Kontraindikation der Wirkstoffe Cytarabin und Daunorubicin („7+3“) n (%)	7 (35 %)	10 (43,5 %)	17 (39,5 %)

a: Aus den SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Leber- und Gallenerkrankungen, Herzerkrankungen

b: Aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

c: Aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen

AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; N: Anzahl; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA

* Die Übersicht bezieht sich auf die Patientenzahlen zum aktuellsten Datenschnitt vom 30.06.2022 (Langzeitbeobachtung), da keine signifikanten Unterschiede zum primären Datenschnitt vorliegen. Abdeckung der Gesamtstudienpopulation jeweils über 80% in beiden Armen bei beiden Datenschnitten.

Da wie oben (siehe Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9) die adaptierte AML-Subpopulation in beiden Armen mindestens 80 % der Gesamtstudienpopulation umfasst, kann die Gesamt-Studienpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden (IQWiG 2022). Im Folgenden wird die adaptierte AML-Subpopulation ergänzend dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der AGILE Studie umfasst 148 randomisierte Patienten, darunter Patienten aus Deutschland (17 Studienzentren) und anderen europäischen Ländern, u.a. Österreich (2 Studienzentren), der Tschechischen Republik (3 Studienzentren), Frankreich (22 Studienzentren), den Niederlanden (3 Studienzentren) und betrachtet damit eine geeignete Population, um eine Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext zu gewährleisten.

Das mediane Erkrankungsalter bei AML liegt bei 72 Jahren (Kraywinkel und Spix 2017). Das mediane Alter bei der Studienpopulation liegt zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 in beiden Behandlungsarmen bei 76 Jahren. Da Ivosidenib in Kombination mit Azacitidin für Patienten zugelassen ist, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, und die Eignung für eine Standard-Induktionschemotherapie mit dem Alter abnimmt (Nagel et al. 2017), stellt die Studienpopulation mit einem etwas höheren medianen Alter eine geeignete Population dar, um Rückschlüsse auf den deutschen Versorgungskontext zu erlauben. Außerdem erkranken Männer häufiger als Frauen an AML (Kraywinkel und Spix 2017). In der Studie AGILE war ebenso der Anteil an Männern (männlich: 80, weiblich: 68) höher. Alle Patienten hatten eine IDH1-R132-Mutation. Des Weiteren war die Mehrheit der Patienten in der Studie aus westlichen Industrieländern, wie USA, Kanada, Westeuropa, Israel, Australien (Interventions-Arm: 67,1 %, Placebo-Arm: 68,0 %). Für den Großteil der Patienten (61,6 % vs. 54,7 %) liegen keine Angaben zur ethnischen Zugehörigkeit vor, jedoch kann auf Grundlage der geographischen Region angenommen werden, dass ein Großteil dieser Patienten weißer Abstammung ist.

Die in der Studie AGILE genutzten Methoden zur Erfassung und Bewertung des Ansprechens bei einer Leukämie-Therapie entsprechen den Empfehlungen der DGHO-Leitlinie (DGHO

2022). Die Ergebnisse der AGILE Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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 4-16: 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			
AGILE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie AGILE ist eine internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie. Die Verblindung erfolgte mittels eines IRT. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1 stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (Vereinigte Staaten von Amerika und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Die Verblindung erfolgte adäquat über ein passendes Placebo und die verblindete Zuteilung mittels IRT. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie AGILE 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.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Morbidität					UE
	OS	Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	EFS	Tumoransprechen*	Transfusionsfreiheit	Krankheitssymptomatik**	Gesundheitszustand***	
AGILE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

*beinhaltet komplette Remission (CR), CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) (CR+CRh), objektive Ansprechrate, CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten, CRp] (CR+CRi) und Dauer des Ansprechens

** gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

*** gemessen mit der EQ-5D VAS

CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; EFS: Ereignisfreies Überleben; 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; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 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 Meta-Analyse 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen 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 ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. 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 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 (z.B. 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 (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). 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 unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

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 System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. 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.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) 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, d.h. 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 bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. 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 (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen 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 (z. B. 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 (OS) – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
AGILE	Das Gesamtüberleben (OS) ist als Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Falls der Patient zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben oder Lost-to-Follow-Up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war. Methodik: Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Zur Bestimmung der medianen Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer mit dem zugehörigen 95 %-Konfidenzintervall herangezogen. Die Analyse des Gesamtüberlebens basiert auf der ITT-Population. Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden 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. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Ergebnisse der Datenschnitte vom 18.03.2021 und 30.06.2022 berichtet.

Studie	Operationalisierung
AML: Akute myeloische Leukämie; ITT: Intention to treat; OS: Gesamtüberleben; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

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 4-19: 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
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt in der Studie AGILE. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
28/72 (38,9 %)	24,0 [11,3; NE]	46/74 (62,2 %)	7,9 [4,1; 11,3]	0,44 [0,27; 0,73]	0,0010
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
37/73 (50,7 %)	29,3 [13,2; NE]	58/75 (77,3 %)	7,9 [4,1; 11,3]	0,42 [0,27; 0,65]	<0,0001
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
24/59 (40,7 %)	22,1 [9,0; NE]	41/66 (62,1 %)	7,9 [4,0; 12,8]	0,47 [0,27; 0,79]	0,0041
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
32/59 (54,2 %)	24,0 [11,3; 36,5]	51/67 (76,1 %)	7,9 [4,0; 12,8]	0,46 [0,29; 0,74]	0,0009

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; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 zeigte sich in der Gesamtpopulation nach einer Beobachtung von knapp 3 Jahren unter Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin ein medianes Überleben von 24,0 vs. 7,9 Monaten. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 56 % (HR [95 %-KI]: 0,44 [0,27; 0,73], p-Wert: 0,0010). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigte sich in der Gesamtpopulation nach einer Beobachtung von bis zu 4 Jahren unter Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin ein medianes Überleben von 29,3 vs. 7,9 Monaten, entsprechend einer Verlängerung von 21,4 Monaten. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine konsistente, statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 58 % (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,27; 0,65], p-Wert: <0,0001).

Darüber hinaus zeigte sich eine frühe und andauernde Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 2, Abbildung 3, Abbildung 4 und Abbildung 5) und eine Stabilisierung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei knapp über 35 % nach 4 Jahren (Datenschnitt der Langzeitbeobachtung). Dies unterstreicht den erheblichen und nachhaltigen Überlebensvorteil und indiziert eine langanhaltende Stabilisierung der Erkrankung für einen erheblichen Teil der Patienten unter der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zum Kontrollarm. In Anbetracht der aggressiven Biologie der Erkrankung und der äußerst schlechten Prognose „unfitter“ Patienten in dieser Indikation, stellen die mit Ivosidenib + Azacitidin erreichten Behandlungserfolge einen bisher nicht erreichten und erheblichen Zusatznutzen für die Patienten dar.

Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren in beiden Datenschnitten konsistent zur Gesamtpopulation. Dies unterstreicht die Robustheit der Studiendaten. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 53 % (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,27; 0,79], p-Wert: 0,0041). Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigte die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 54 % (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,29; 0,74], p-Wert: 0,0009). Trotz Auswahl von Patienten mit besonders schwerwiegenden gesundheitlichen Einschränkungen und Begleiterkrankungen für die adaptierte AML-Subpopulation zeigt sich auch für diese einen konsistente Verlängerung des medianen Überlebens unter Ivosidenib + Azacitidin auf 22,1 bzw. 24 Monate gegenüber 7,9 Monate bei Placebo + Azacitidin.

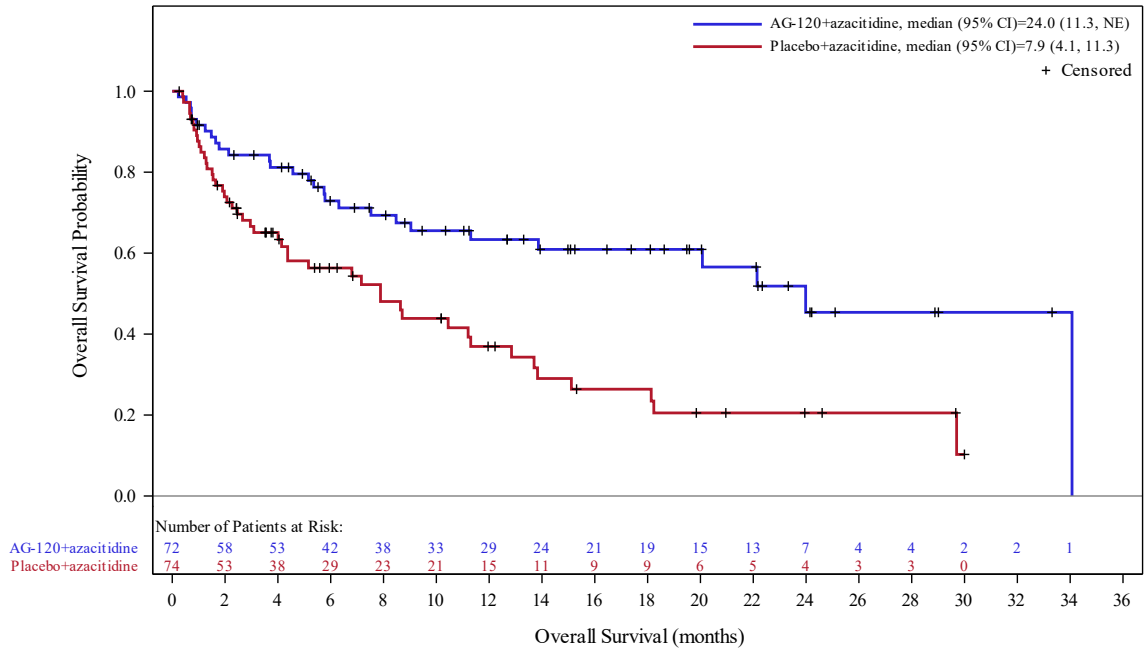

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

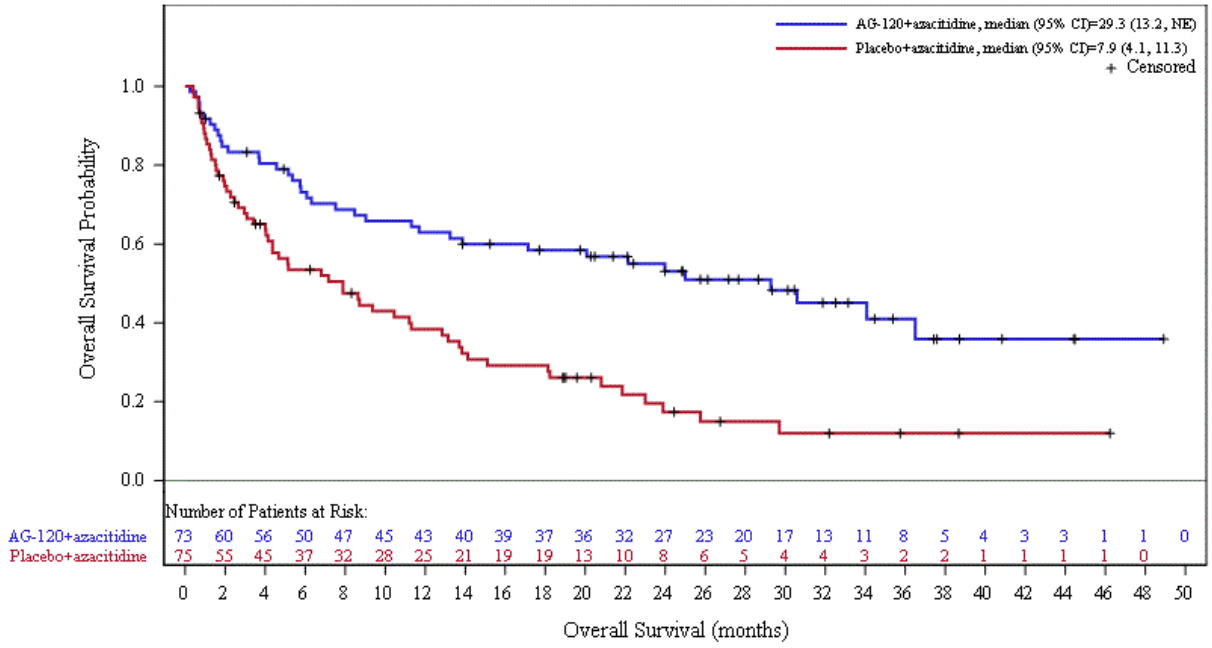

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

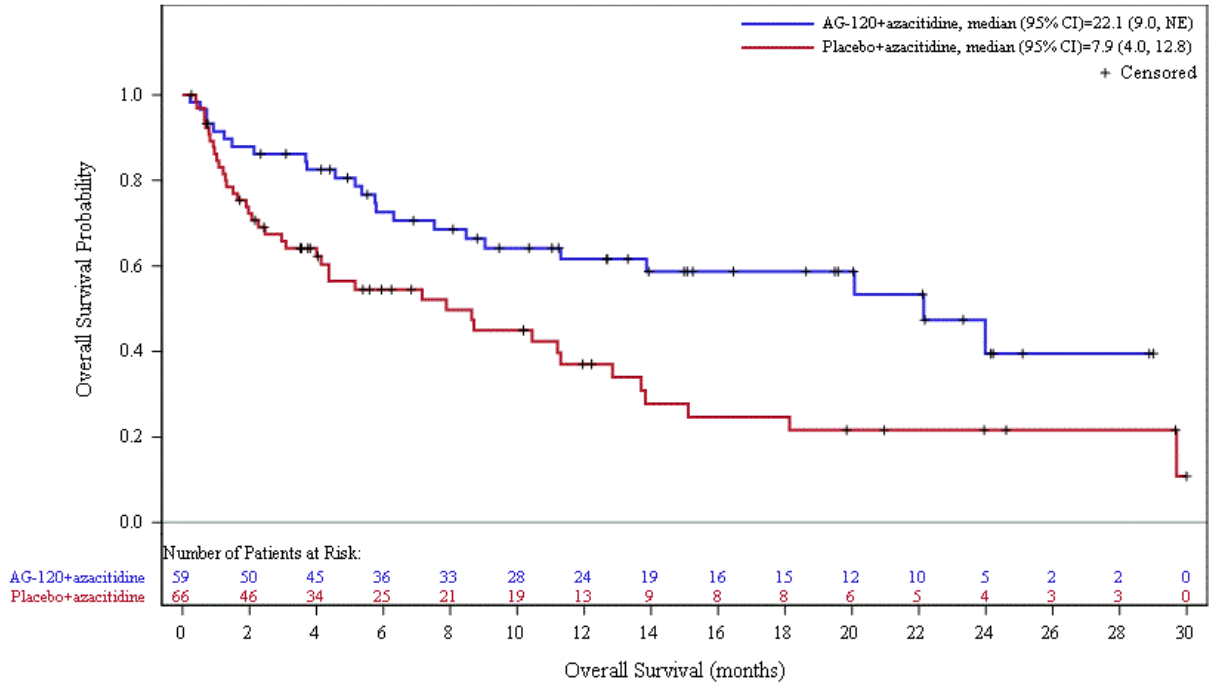

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

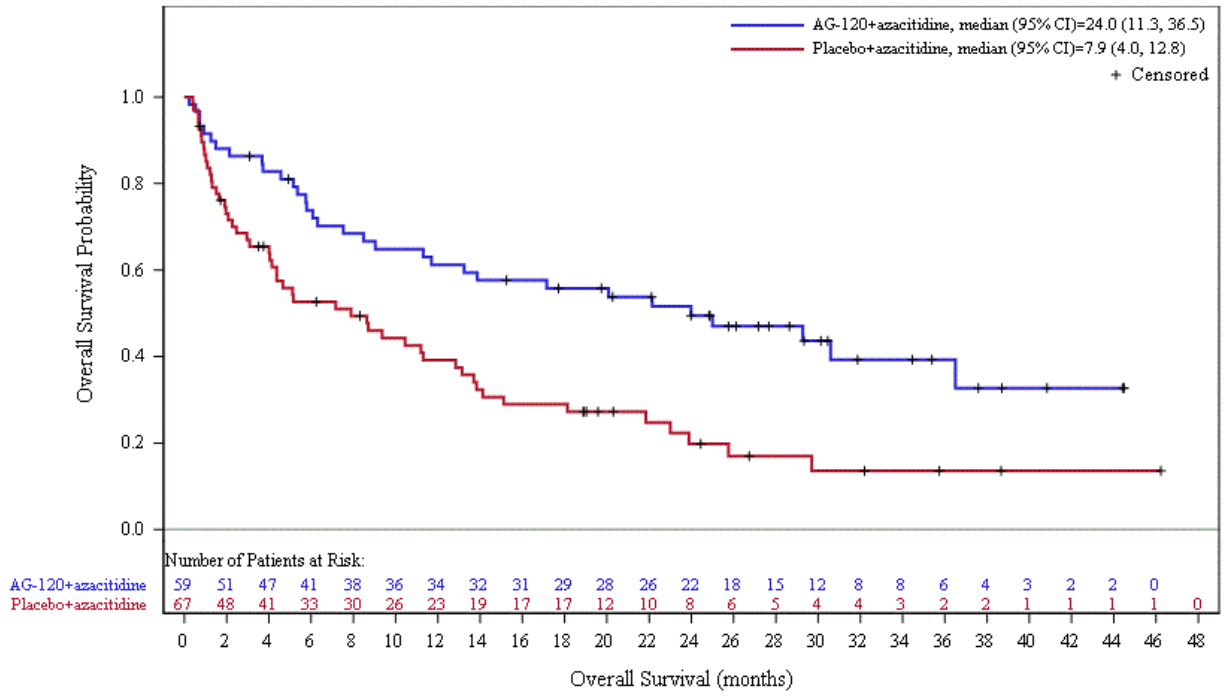

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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.

4.3.1.3.1.2 Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Ereignisfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
AGILE	Das ereignisfreie Überleben (EFS) ist als Zeit zwischen Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert. Als Therapieversagen wird das Nichterreichen einer kompletten Remission (CR) bis Woche 24 definiert. Bei Patienten, die bis Woche 24 keine CR erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreicht und anschließend eine Folgetherapie begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung vor Beginn der Folgetherapie zensiert. Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreicht und anschließend einen Rückfall erlebt haben oder nach zwei oder mehr verpassten oder inadäquaten Tumorbewertungen verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung zensiert. Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreicht und anschließend weder einen Rückfall erlebt haben noch verstarben, wurden ebenfalls zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorbewertung zensiert. Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren und keine CR erreicht haben, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Tumorprogression wurde anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt alle 8 Wochen bis Woche 53 und danach alle 24 Wochen beurteilt. Methodik: Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zum Ereignis werden Kaplan-Meier-Schätzer mit dem zugehörigen 95 %-KI herangezogen. Die Analyse des ereignisfreien Überlebens basiert auf der ITT-Population. Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden im Studienbericht umfangreiche Sensitivitätsanalysen z. B. durch Anwendung anderer Zensierungsregel, anderer Analysesets oder mit Prüfarzt-Bewertung des Ansprechens dargestellt. Hier wird supportiv das ereignisfreie Überleben bei den Patienten dargestellt, die bis Woche 24 eine CR erreichten (beschränkt auf Personen, die bis Woche 24 eine CR erreichten). Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 18.03.2021.

AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; EFS: Ereignisfreies Überleben; ITT: Intention to treat; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ereignisfreies 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
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das ereignisfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie AGILE. Die Tumorprogression wurde anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]**
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
Gesamtpopulation					
Ereignisfreies Überleben					
46/72 (63,9 %)	0,03 [0,03; 11,01]	62/74 (83,8 %)	0,03 [NE; NE]	0,33 [0,16; 0,69]	0,0023
Ereignisfreies Überleben bei Patienten, die innerhalb von 24 Wochen eine CR erreicht haben					
4/27 (14,8 %)	NE [14,8; NE]	3/8 (37,5 %)	17,8 [9,3; NE]	–	–
Adaptierte AML-Subpopulation					
Ereignisfreies Überleben					
39/59 (66,1 %)	0,03 [0,03; 11,01]	55/66 (83,3 %)	0,03 [NE; NE]	0,35 [0,16; 0,76]	0,0069

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]**
Ereignisfreies Überleben bei Patienten, die innerhalb von 24 Wochen eine CR erreicht haben					
4/22 (18,2 %)	24,0 [14,8; NE]	3/7 (42,9 %)	14,6 [9,3; NE]	–	–

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: Die HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

c: Der p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Das EFS wird als wichtiger Endpunkt für die Einschätzung des antileukämischen Potentials neuer Präzisions-Medikamente diskutiert, da es nicht durch den Behandlungseffekt nachfolgender Therapien beeinflusst wird (Montesinos et al. 2022). Die Wahl des EFS als primären Endpunkt erfolgte nach Abstimmung mit dem CHMP (EMA 2008, 2020).

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 zeigte die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 67 % (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,16; 0,69], p-Wert: 0,0023). Bei Patienten, die bis Woche 24 eine komplette Remission erreichten, war der Anteil der Patienten, die in der Folge einen Rückfall erlitten oder verstarben, mit 14,8 % im Ivosidenib + Azacitidin-Arm geringer als mit 37,5 % im Placebo + Azacitidin-Arm. Die Werte des medianen EFS von 0,03 Monaten in beiden Gruppen erklären sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde: Bei Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bei Patienten, die bis Woche 24 keine CR erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Da mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 24 keine vollständige Remission erreicht hatten, war das mediane ereignisfreie Überleben in beiden Armen gleich. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Nach dem Datenschnitt vom 18.03.2021 ist eine Auswertung des Endpunkts nicht mehr möglich, da das Ansprechen auf die Therapie aufgrund der dafür erforderlichen invasiven Untersuchung nicht mehr erhoben wurde. Im Studienprotokoll war vor der 8. Änderung vorgesehen, dass die invasiven Verfahren Knochenmarkaspirate und -biopsien an Tag 1 der

Wochen 9, 17, 25, 33, 41, 53 und danach alle 24 Wochen durchgeführt wurden und damit deutlich häufiger als es im Rahmen einer Standardbehandlung der AML-Patienten Praxis ist. Vor Datenbankschluss und Entblindung der Studie wurde die Behandlung der Patienten insoweit geändert (siehe 8. Änderung des Protokolls, Protokollversion 9, vom 01. Juli 2021), als die Entnahme von Knochenmarkaspiraten als Teil der Studie gestrichen wurde, da diese invasiven Verfahren und die erforderlichen Klinikbesuche ab diesem Zeitpunkt nicht über die Standardbehandlung hinaus gerechtfertigt sind. Daher können keine aktualisierten Ergebnisse zu den Endpunkten des Ansprechens (primärer Endpunkt EFS, CR, CR+CRh, ORR, CR+CRi inkl. CRp und DOR) vorgelegt werden.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt und zeigen für den Endpunkt ereignisfreies Überleben eine frühe und andauernde Separierung der Kurven, was auf einen deutlichen und anhaltenden Unterschied in der Ereigniswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Behandlungsarmen hinweist. Der frühe Abfall der Kurven erklärt sich durch die Wahl der Zensierungsregel: Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bis Woche 24 keine CR erreichten, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

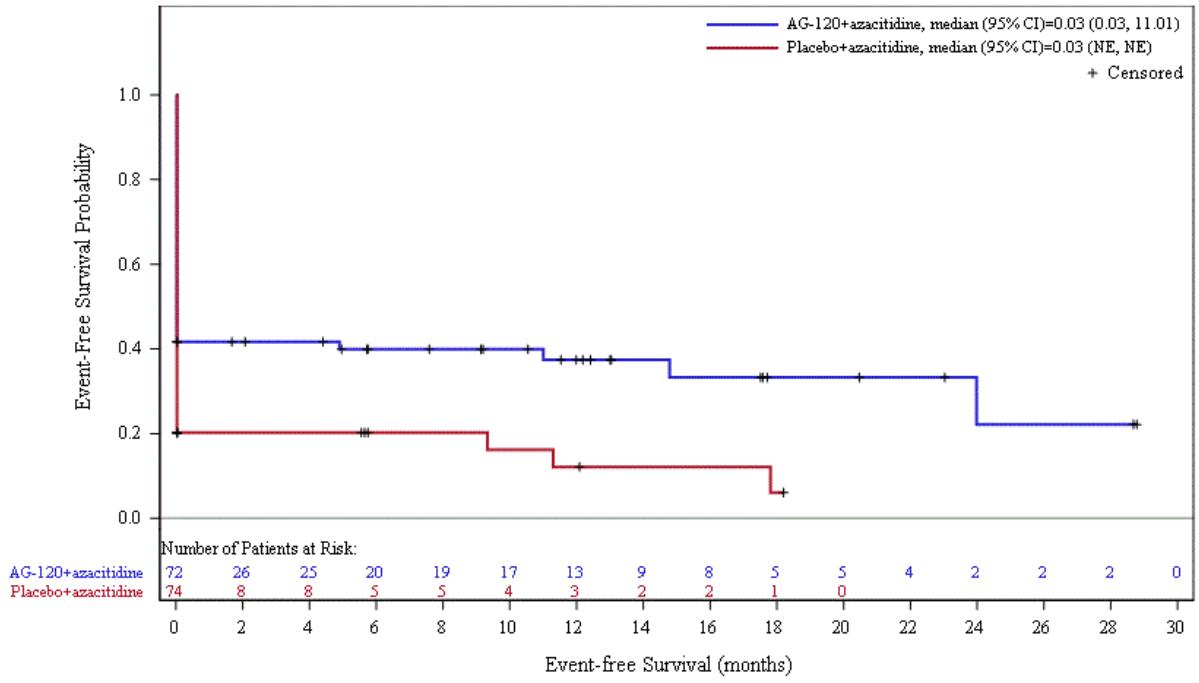

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für Ereignisfreies Überleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

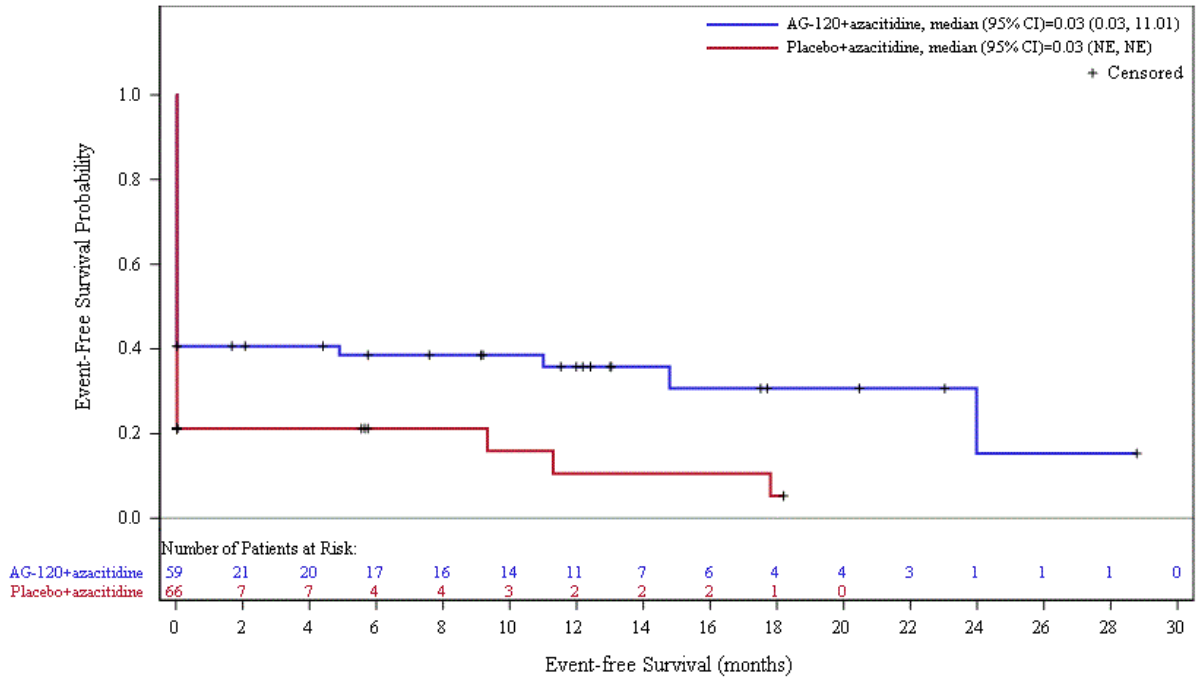

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für Ereignisfreies Überleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
AGILE	Zur Bewertung des Tumoransprechens werden die komplette Remission (CR), CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CR+CRh), objektive Ansprechrate (ORR), CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten] (CR+CRi inkl. CRp) und Dauer des Ansprechens (DOR) herangezogen. Das Ansprechen wurde mittels modifizierter IWG-Kriterien beurteilt. CR: CR ist operationalisiert als der Anteil der Patienten, die eine CR erreichten. Eine CR gilt als erreicht, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt sind: • Knochenmarksblasten < 5 % • Keine Auer-Stäbchen nachweisbar • Keine extramedulläre Erkrankung • Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 1,0 × 10^9/L (1.000/µl) • Thrombozytenzahl ≥ 100 × 10^9/L (100.000/µl) • Keine Erythrozytentransfusionen erforderlich. CR+CRh: CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) (CR+CRh) ist operationalisiert als der Anteil der Patienten, die eine CR oder CRh erreichten. CRh ist definiert als eine CR mit partieller Regeneration des peripheren Blutbildes (Knochenmarksblasten < 5 %, ANC > 0,5 × 10^9/L [500/µl] und Thrombozyten > 50 × 10^9/L [50.000/µl]). Da CRh nicht Teil der modifizierten IWG-Kriterien ist, wird es – sofern keine CR vorliegt – vom Sponsor auf der Grundlage der folgenden Kriterien abgeleitet: • Knochenmarksblasten < 5 % • Engster ANC-Wert innerhalb von ± 8 Tagen > 0,5 × 10^9/L, und • Niedrigste Thrombozytenzahl innerhalb von ± 8 Tagen > 50 × 10^9/L, und • Wenn kein Auer-Stäbchen berichtet wird, wird dieser als negativ angenommen, und • Wenn keine extramedulläre Erkrankung berichtet wird, wird diese als negativ angenommen. ORR: Die objektive Ansprechrate (ORR) ist operationalisiert als der Anteil der Patienten mit CR, CRi (einschließlich CRp), partieller Remission (PR) oder morphologisch leukämiefreiem Zustand (MLFS). Das beste Ansprechen wurde anhand der folgenden Hierarchie berechnet: 1) CR, 2) CRi (einschließlich CRp), 3) PR und 4) MLFS. Die ORR wurde ebenfalls entsprechend der modifizierten IWG-Kriterien für AML und der ELN-Leitlinie operationalisiert. Dabei ist CRi wie die CR definiert mit Ausnahme folgender Parameter: • Restneutropenie (ANC < 1,0 × 10^9/L [1000/µL]) oder • Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100 × 10^9/L [100.000/µl] ohne Thrombozytentransfusion für mindestens 1 Woche vor der Beurteilung der Erkrankung). Von einem MLFS spricht man, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind: • die Knochenmarksblasten < 5 % • keine Auer-Stäbchen nachzuweisen sind • keine extramedulläre Erkrankung vorliegt • keine hämatologische Erholung erforderlich ist.

Studie	Operationalisierung
	Bei einer PR treten alle hämatologischen Kriterien einer CR ein, der prozentuale Anteil an Knochenmarksblasten geht auf 5 – 25 % zurück und der prozentuale Anteil an Knochenmarksblasten im Vergleich zum Diagnosezeitpunkt geht um mindestens 50 % zurück. CR+CRi inkl. CRp: CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten, CRp]) (CR+CRi [einschließlich CRp]) ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR oder CRi (einschließlich CRp) erreichen. Die CR+CRi Rate wird analog zur CR-Rate ausgewertet. DOR: Für alle Patienten, die CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen bis zum bestätigten Rückfall, Krankheitsprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. <u>Methodik:</u> Für CR, CR und CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CR+CRh), objektive Ansprechrate (ORR), CR und CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten] (CR+CRi inklusive CRp) 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 de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Die Auswertung der DOR erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Zur Bestimmung der medianen Dauer bzw. Zeit werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird die ITT-Population zugrunde gelegt; Ausnahme ist der Endpunkt Dauer des Ansprechens, für den nur Patienten mit Ansprechen berücksichtigt werden. Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 18.03.2021.
AML: akute myeloische Leukämie; ANC: absolute Neutrophilenzahl; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOR: Dauer des Ansprechens; ELN: European LeukemiaNet; IWG: International Working Group; ITT: Intention to treat; L: Liter; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; ORR: Objektive Ansprechrate; PR: Partielle Remission; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; µl: Mikroliter	

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 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
Komplette Remission						
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Komplette Remission und Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration						
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Objektive Ansprechrate						
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Komplette Remission und Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (inkl. kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten)						
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Dauer des Ansprechens						
AGILE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Komplette Remission (CR), objektive Ansprechrate (ORR) sowie komplette Remission und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (inkl. kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (CR+CRi inkl. CRp)

Die komplette Remission, die objektive Ansprechrate und komplette Remission und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration wurden in der Studie AGILE anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieser Endpunkte wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet.

Komplette Remission und Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CR+CRh)

Die komplette Remission und komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration wurde in der Studie AGILE durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkter-

hebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten, die eine komplette oder partielle Remission, eine komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (inkl. kompletter Remission mit unvollständiger Thrombozyten Regeneration) oder einen morphologisch leukämiefreien Zustand erreichten, erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde nur unter den Patienten mit Ansprechen durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch bewertet.

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.

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

Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
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]
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
Gesamtpopulation					
CR					
34/72 (47,2 %)	11/74 (14,9 %)	4,76 [2,15; 10,50]	3,03 [1,67; 5,50]	0,31 [0,17; 0,46]	<0,0001
CR+CRh					
38/72 (52,8 %)	13/74 (17,6 %)	5,01 [2,32; 10,81]	2,86 [1,68; 4,89]	0,34 [0,20; 0,49]	<0,0001
ORR					
45/72 (62,5 %)	14/74 (18,9 %)	7,15 [3,31; 15,44]	3,15 [1,91; 5,19]	0,42 [0,28; 0,57]	<0,0001
CR+CRi inkl. CRp					
39/72 (54,2 %)	12/74 (16,2 %)	5,90 [2,69; 12,97]	3,19 [1,83; 5,55]	0,37 [0,23; 0,51]	<0,0001
Adaptierte AML-Subpopulation					
CR					
28/59 (47,5 %)	10/66 (15,2 %)	4,95 [2,08; 11,80]	3,00 [1,60; 5,63]	0,31 [0,16; 0,47]	0,0001

Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
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]**
CR+CRh					
32/59 (54,2 %)	12/66 (18,2 %)	5,43 [2,33; 12,63]	2,86 [1,64; 4,99]	0,35 [0,19; 0,51]	<0,0001
ORR					
37/59 (62,7 %)	12/66 (18,2 %)	8,12 [3,43; 19,22]	3,30 [1,92; 5,67]	0,43 [0,28; 0,59]	<0,0001
CR+CRi inkl. CRp					
33/59 (55,9 %)	11/66 (16,7 %)	6,46 [2,74; 15,24]	3,22 [1,81; 5,75]	0,38 [0,23; 0,54]	<0,0001

a: Die OR, RR und RD sowie die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

b: p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

AML: akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 konnten bei allen Endpunkten des Tumoransprechens statistisch signifikante Vorteile für den Behandlungsarm gezeigt werden. In der Gesamtpopulation der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arms gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR mit einem Ansprechen von 47,2 % vs. 14,9 % und einer Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,03 [1,67; 5,50]; p-Wert: <0,0001). Konsistent dazu erreichten 52,8 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm vs. 17,6 % der Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm eine CR+CRh mit einer statistisch signifikanten knappen Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 2,86 [1,68; 4,89]; p-Wert: <0,0001). Eine ORR erreichten 62,5 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm vs. 18,9 % der Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm mit einer statistisch signifikanten Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,15 [1,91; 5,19]; p-Wert: <0,0001). Auch die CR+CRi inkl. CRp erreichten mit 54,2 % gegenüber 16,2 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm mit einer statistisch signifikanten Verdreifachung der Chance (RR [95 %-KI]: 3,19 [1,83; 5,55]; p-Wert: <0,0001).

Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Nach dem Datenschnitt vom 18.03.2021 ist eine Auswertung des Tumoransprechens nicht mehr möglich, da das Ansprechen auf die Therapie aufgrund der dafür erforderlichen invasiven Untersuchung nicht mehr erhoben wurde. Im Studienprotokoll war vor der 8. Änderung vorgesehen, dass die invasiven Verfahren Knochenmarkaspirate und -biopsien an Tag 1 der Wochen 9, 17, 25, 33, 41, 53 und danach alle 24 Wochen durchgeführt wurden und damit deutlich häufiger als es im Rahmen einer Standardbehandlung der AML-Patienten Praxis ist. Vor Datenbankschluss und Entblindung der Studie wurde die Behandlung der Patienten insoweit geändert (siehe 8. Änderung des Protokolls, Protokollversion 9, vom 01. Juli 2021), als die Entnahme von Knochenmarkaspiraten als Teil der Studie gestrichen wurde, da diese invasiven Verfahren und die erforderlichen Klinikbesuche ab diesem Zeitpunkt nicht über die Standardbehandlung hinaus gerechtfertigt sind. Daher können keine aktualisierten Ergebnisse zu den Endpunkten des Ansprechens (primärer Endpunkt EFS, CR, CR+CRh, ORR, CR+CRi inkl. CRp und DOR) vorgelegt werden.

Tabelle 4-27: Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		**Placebo + Azacitidin**		**Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	
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]**
Dauer des Ansprechens					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
Gesamtpopulation					
11/45 (24,4 %)	22,1 [13,0; NE]	6/14 (42,9 %)	9,2 [6,6; 14,1]	0,30 [0,10; 0,89]	0,0216
Adaptierte AML-Subpopulation					
10/37 (27,0 %)	22,1 [9,9; NE]	6/12 (50,0 %)	9,2 [6,6; 14,1]	0,34 [0,12; 1,01]	0,0427

Die Dauer des Ansprechens ist bei Patienten, die eine CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS erreicht haben, definiert als die Zeit vom ersten Auftreten von CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS bis zum bestätigten Rückfall, Fortschreiten der Erkrankung oder Tod aus beliebiger Ursache.

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; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

AML: akute myeloische Leukämie; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PR: partielle Remission; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Die Dauer des Ansprechens wurde in der Studie AGILE für die Patienten, die eine CR, CRi (inkl. CRp), PR oder MLFS erreicht haben, betrachtet. Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 betraf das in der Gesamtpopulation 45 Patienten (62,5 %) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 14 Patienten (18,9 %) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 22,1 Monate (95 %-KI [13,0; NE]) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 9,2 Monate (95 %-KI [6,6; 14,1]) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für einen bestätigten Rückfall, ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 70 % (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,89], p-Wert: 0,0216) und damit eine signifikant längere Ansprechdauer. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dauer des Ansprechens sind in Abbildung 8 und Abbildung 9 dargestellt.

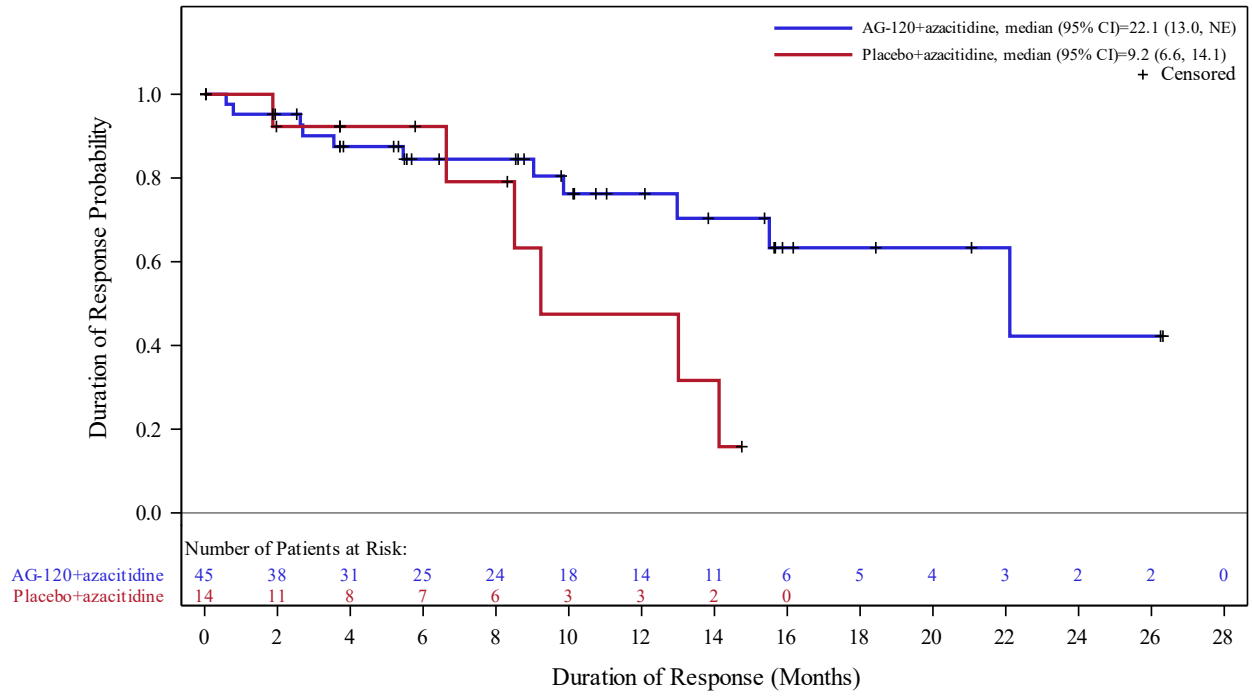

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

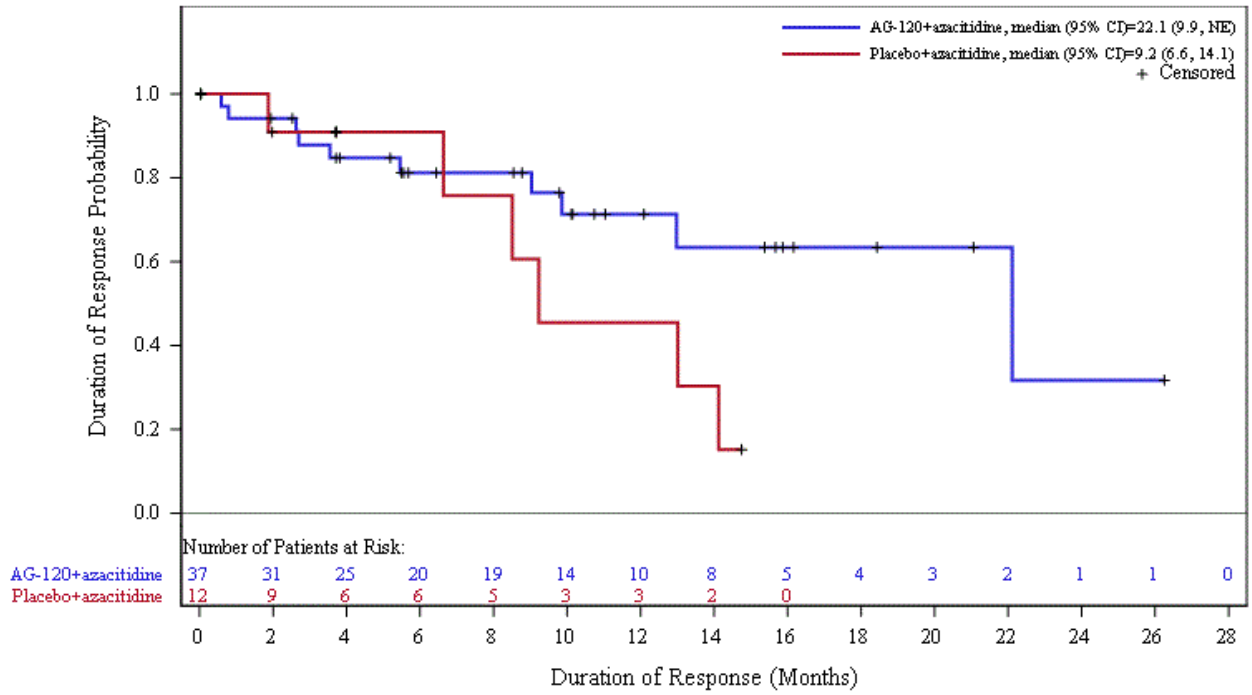

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Transfusionsfreiheit – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Transfusionsfreiheit

Studie	Operationalisierung
AGILE	Die Transfusionsfreiheit ist definiert als der Anteil der Patienten, die mindestens 24 Wochen keine Transfusionen (mit Thrombozyten oder Erythrozyten) benötigen. Dabei wird die Zeit von Beginn der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage, der Progression der Erkrankung, dem Tod oder des Datenschnitts (je nachdem, was zuerst eintritt) betrachtet. Patienten, die aufgrund eines zu kurzen Beobachtungszeitraums keine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen erreichen konnten, wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns zensiert. Patienten, die keine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Transfusion zensiert. Patienten, die die Behandlung nicht begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Methodik: Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen werden Kaplan-Meier-Schätzer mit dem zugehörigen 95 %-KI herangezogen. Die Analyse der Transfusionsfreiheit basiert auf der ITT-Population. Zusätzlich wird eine Responderanalyse (keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)) dargestellt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Ergebnisse der Datenschnitte vom 18.03.2021 und 30.06.2022 berichtet.
AML: Akute myeloische Leukämie; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transfusionsfreiheit 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
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Verblindung der Endpunkterheber ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse der Auswertungen der Zeit bis zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit vom mindesten 24 Wochen sind konsistent zu den Responderanalysen.

Tabelle 4-30: Zeit bis zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		**Placebo + Azacitidin**		**Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	
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]**
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
26/72 (36,1 %)	5,9 [2,8; NE]	10/74 (13,5 %)	NE [NE; NE]	2,68 [1,28; 5,58]	0,0063
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
34/73 (46,6 %)	3,7 [2,2; 5,9]	16/75 (21,3 %)	NE [4,6; NE]	2,26 [1,24; 4,14]	0,0066
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
22/59 (37,3 %)	5,9 [2,8; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	2,91 [1,29; 6,56]	0,0071
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
26/59 (44,1 %)	4,6 [2,2; NE]	14/67 (20,9 %)	NE [4,6; NE]	1,97 [1,02; 3,81]	0,0393

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; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 erreichten in der Studie AGILE in der Gesamtpopulation 36,1 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 13,5 % der Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm eine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Erhöhung um 168 % der Chance für das Erreichen einer Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen (HR [95 %-KI]: 2,68 [1,28; 5,58], p-Wert: 0,0063). Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 erreichten 46,6 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 21,3 % der Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm eine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Erhöhung um 126 % der Chance für das Erreichen einer Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen (HR [95 %-KI]: 2,26 [1,24; 4,14], p-Wert: 0,0066). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen sind in Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12, und Abbildung 13 dargestellt.

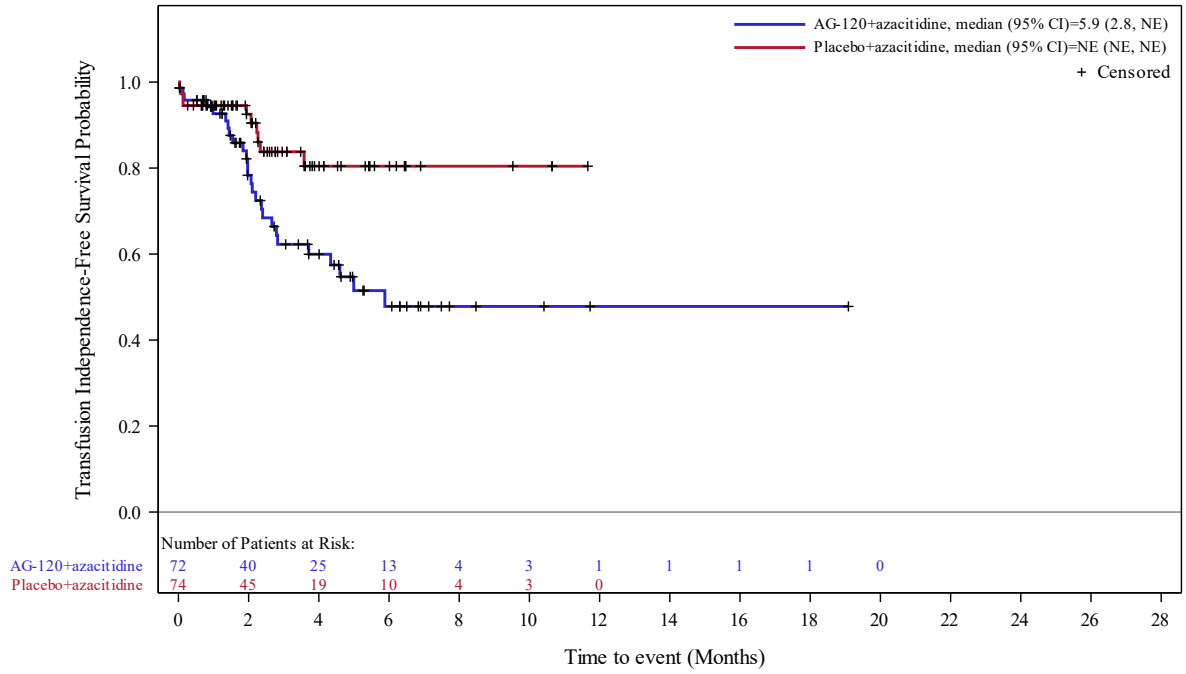

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

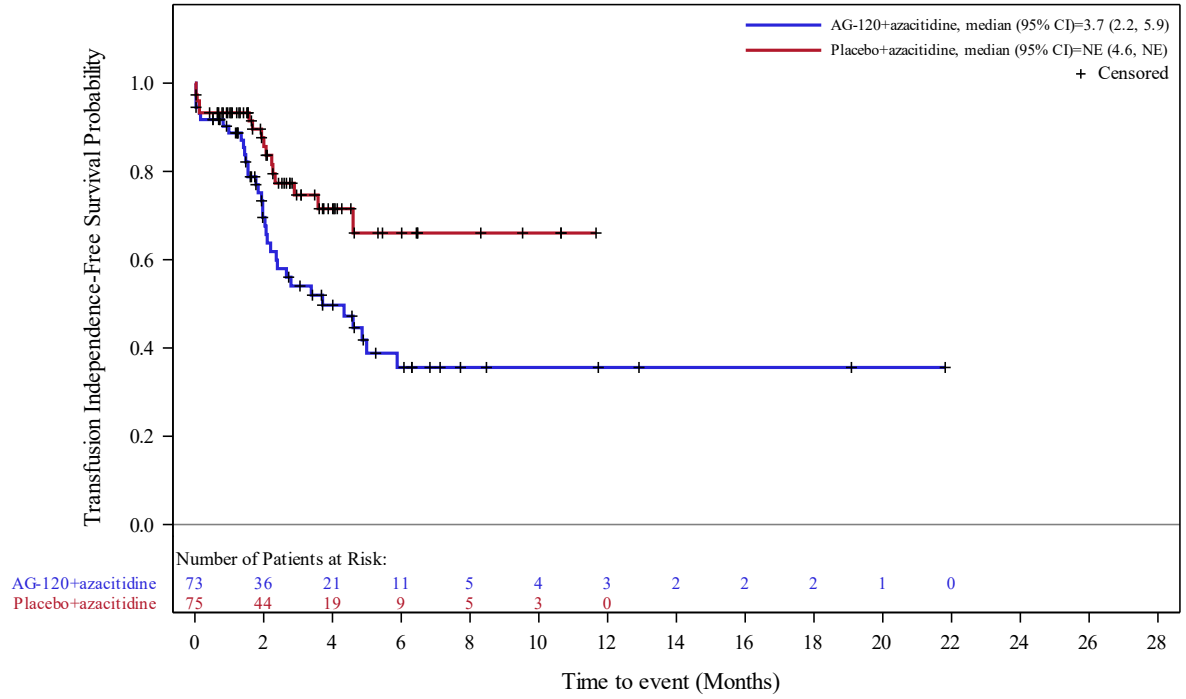

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

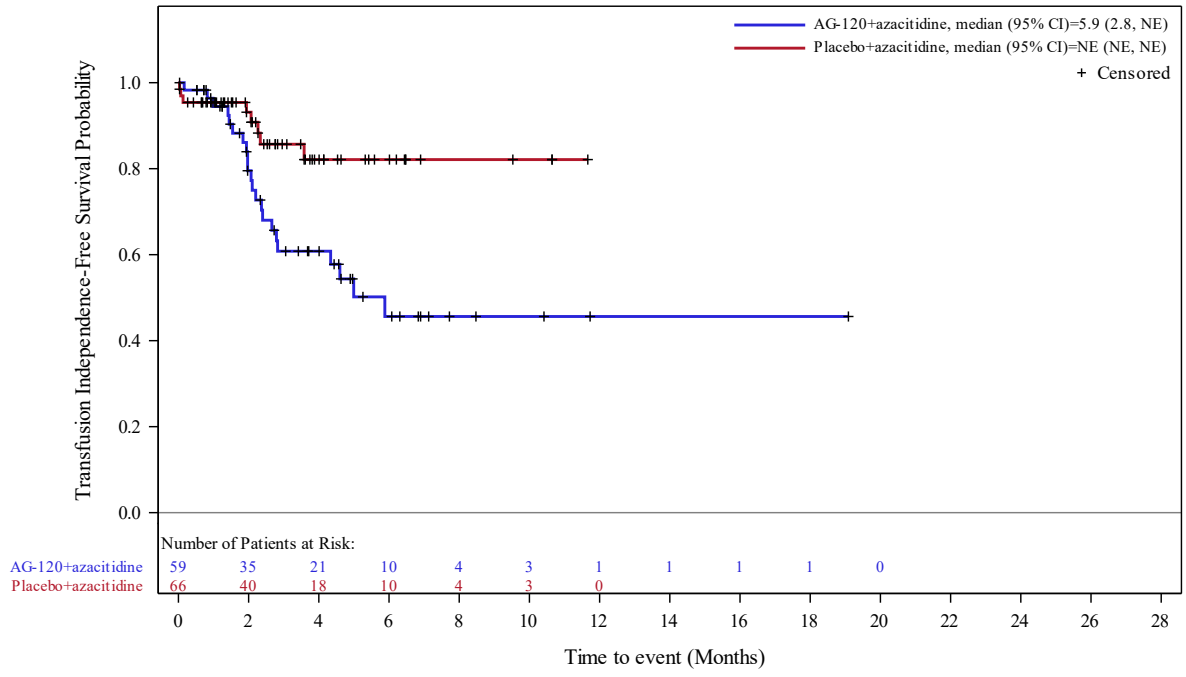

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

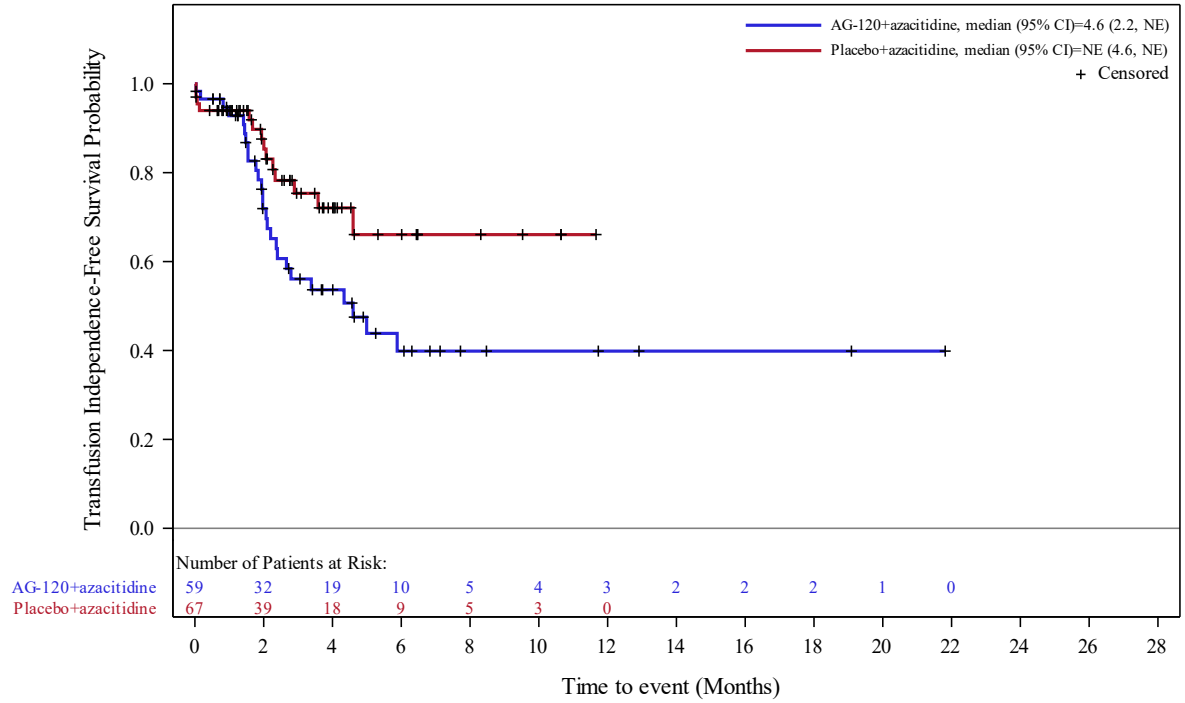

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Transfusionsfreiheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin	**Placebo + Azacitidin**	**Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**			
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]**
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
34/72 (47,2 %)	18/74 (24,3 %)	2,66 [1,30; 5,46]	1,84 [1,16; 2,92]	0,21 [0,06; 0,37]	0,0070
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
40/73 (54,8 %)	22/75 (29,3 %)	2,75 [1,38; 5,46]	1,77 [1,19; 2,64]	0,24 [0,08; 0,39]	0,0033
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
27/59 (45,8 %)	16/66 (24,2 %)	2,51 [1,15; 5,46]	1,79 [1,09; 2,94]	0,20 [0,04; 0,36]	0,0188
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
31/59 (52,5 %)	20/67 (29,9 %)	2,46 [1,16; 5,20]	1,67 [1,09; 2,56]	0,21 [0,04; 0,38]	0,0158

Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
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: Die OR, RR und RD sowie die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). b: p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). AML: akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfizenzintervall; N: Anzahl, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; USA: Vereinigte Staaten von Amerika					

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 zeigt sich in der Gesamtpopulation der Studie AGILE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des Ivosidenib + Azacitidin-Arms gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm für den Endpunkt keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) (RR [95 %-KI]: 1,84 [1,16; 2,92]; p-Wert: 0,0070). Das bedeutet, dass die Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm eine um 84 % erhöhte Wahrscheinlichkeit haben für mindestens 24 Wochen transfusionsfrei zu sein. Auch beim Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 haben die Patienten im Behandlungsarm eine 77 % erhöhte Wahrscheinlichkeit für mindestens 24 Wochen transfusionsfrei zu bleiben (RR [95 %-KI]: 1,77 [1,19; 2,64]; p-Wert: 0,0033). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

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

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
AGILE	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 an Tag 1 sowie and Tag 15 (± 3 Tage) der ersten beiden Zyklen (Woche 1 und 3 sowie Woche 5 und 7), an Tag 1 (± 7 Tage) der ungeraden Zyklen (Woche 9, 17, 25 usw.), beim Ende der Behandlung und 4 Wochen nach der Behandlung statt. Nach Aufhebung der Verblindung durch den Sponsor wurden keine Bewertungen mehr durchgeführt. 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> Da bei der vorliegenden Erkrankung das Therapieziel primär eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung ist und Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vorliegen, stellen Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung die für die Nutzenbewertung geeignetste Operationalisierung dar. Als klinisch und methodisch sinnvolle Operationalisierung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik wurde die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Skalenspannweite (entsprechend 10 Punkten) betrachtet (G-BA 2023). Die Auswertung der Verschlechterung der Symptomatik erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) unter Berücksichtigung des Baseline-Werts des EORTC QLQ-C30, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Patienten ohne Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 werden zum Datenschnitt, zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder zum Datum des Studienabbruchs zensiert. Der Tod wird nur dann als Ereignis berücksichtigt, wenn der Tod innerhalb von 2 Visiten nach der letzten Bewertung eintritt, bei der die Symptomveränderung beobachtet werden konnte. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Die Analyse basiert auf der ITT-Population. Der für die Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 18.03.2021.

Studie	Operationalisierung
AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des 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
AGILE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Krankheitssymptomatik, erhoben mit EORTC QLQ-C30, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie AGILE. Die Verblindung der Patienten ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt, wobei nur Patienten berücksichtigt werden konnten, für die zu Studienbeginn eine Erhebung des Instruments vorlag. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als hoch bewertet.

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.

In Tabelle 4-34 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich

verstorbener Patienten) bis Zyklus 5 Tag 1 bei ≥ 70 %. Dies war im Placebo + Azacitidin-Arm nur bis Zyklus 2 Tag 15 der Fall. Bei der AML handelt es sich um eine sehr aggressiv verlaufende Erkrankung. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Ivosidenib + Azacitidin zeigen einen eindeutigen und erheblichen Vorteil gegenüber Placebo + Azacitidin. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die Patienten durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin länger in der Lage sind, die Instrumente zur Erfassung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität auszufüllen, wodurch sowohl die unterschiedlichen Rücklaufquoten der Arme erklärt werden können als auch der klinische Vorteil durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin weiter unterstrichen wird. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätsendpunkten und dem guten Verträglichkeitsprofil und damit als Hinweis auf Erhalt des gemessenen Gesundheitszustands zu bewerten.

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30

Zeitpunkt	Gesamtpopulation				Adaptierte AML-Subpopulation			
	Ivosidenib + Azacitidin (N=72)		Placebo + Azacitidin(N=74)		Ivosidenib + Azacitidin (N=59)		Placebo + Azacitidin(N=66)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Studienbeginn	69/72 (95,8)	69/71 (97,2)	66/74 (89,2)	66/73 (90,4)	56/59 (94,9)	56/58 (96,6)	58/66 (87,9)	58/65 (89,2)
Zyklus 1 Tag 15	59/72 (81,9)	59/71 (83,1)	57/74 (77,0)	57/71 (80,3)	49/59 (83,1)	49/58 (84,5)	50/66 (75,8)	50/63 (79,4)
Zyklus 2 Tag 1	54/72 (75,0)	54/65 (83,1)	56/74 (75,7)	56/65 (86,2)	44/59 (74,6)	44/53 (83,0)	49/66 (74,2)	49/57 (86,0)
Zyklus 2 Tag 15	47/72 (65,3)	47/61 (77,0)	43/74 (58,1)	43/60 (71,7)	38/59 (64,4)	38/51 (74,5)	37/66 (56,1)	37/52 (71,2)
Zyklus 3 Tag 1	50/72 (69,4)	50/60 (83,3)	37/74 (50,0)	37/57 (64,9)	42/59 (71,2)	42/50 (84,0)	34/66 (51,5)	34/50 (68,0)
Zyklus 5 Tag 1	41/72 (56,9)	41/55 (74,5)	25/74 (33,8)	25/43 (58,1)	33/59 (55,9)	33/47 (70,2)	22/66 (33,3)	22/39 (56,4)
Zyklus 7 Tag 1	32/72 (44,4)	32/47 (68,1)	17/74 (23,0)	17/32 (53,1)	26/59 (44,1)	26/40 (65,0)	15/66 (22,7)	15/28 (53,6)
Zyklus 9Tag 1	26/72 (36,1)	26/40 (65,0)	14/74 (18,9)	14/27 (51,9)	22/59 (37,3)	22/34 (64,7)	12/66 (18,2)	12/24 (50,0)
Zyklus 11 Tag 1	24/72 (33,3)	24/35 (68,6)	10/74 (13,5)	10/21 (47,6)	20/59 (33,9)	20/30 (66,7)	9/66 (13,6)	9/19 (47,4)
Zyklus 13 Tag 1	18/72 (25,0)	18/32 (56,3)	5/74 (6,8)	5/18 (27,8)	15/59 (25,4)	15/27 (55,6)	4/66 (6,1)	4/16 (25,0)
Zyklus 15 Tag 1	20/72 (27,8)	20/29 (69,0)	5/74 (6,8)	5/14 (35,7)	17/59 (28,8)	17/24 (70,8)	3/66 (4,5)	3/12 (25,0)
Zyklus 17 Tag 1	15/72 (20,8)	15/24 (62,5)	4/74 (5,4)	4/11 (36,4)	11/59 (18,6)	11/19 (57,9)	4/66 (6,1)	4/9 (44,4)
Zyklus 19 Tag 1	12/72 (16,7)	12/21 (57,1)	3/74 (4,1)	3/9 (33,3)	8/59 (13,6)	8/16 (50,0)	3/66 (4,5)	3/8 (37,5)
Zyklus 21 Tag 1	9/72 (12,5)	9/18 (50,0)	0/74 (0)	0/7 (0)	6/59 (10,2)	6/15 (40,0)	0/66 (0)	0/7 (0)
Zyklus 23 Tag 1	5/72 (6,9)	5/15 (33,3)	0/74 (0)	0/6 (0)	2/59 (3,4)	2/12 (16,7)	0/66 (0)	0/6 (0)
Zyklus 25 Tag 1	2/72 (2,8)	2/13 (15,4)	0/74 (0)	0/5 (0)	–	–	–	–
Zyklus 27 Tag 1	1/72 (1,4)	1/8 (12,5)	0/74 (0)	0/5 (0)	–	–	–	–
Zyklus 31 Tag 1	1/72 (1,4)	1/4 (25,0)	0/74 (0)	0/3 (0)	–	–	–	–
Zyklus 33 Tag 1	1/72 (1,4)	1/2 (50,0)	0/74 (0)	0/3 (0)	–	–	–	–

Zeitpunkt	Gesamtpopulation				Adaptierte AML-Subpopulation			
	Ivosidenib + Azacitidin (N=72)		Placebo + Azacitidin(N=74)		Ivosidenib + Azacitidin (N=59)		Placebo + Azacitidin(N=66)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Zyklus 35 Tag 1	1/72 (1,4)	1/2 (50,0)	0/74 (0)	0/0	–	–	–	–
Behandlungsende	19/72 (26,4)	19/53 (35,8)	25/74 (33,8)	25/68 (36,8)	18/59 (30,5)	18/44 (40,9)	23/66 (34,8)	23/60 (38,3)
Safety Follow-Up	8/72 (11,1)	8/26 (30,8)	11/74 (14,9)	11/30 (36,7)	8/59 (13,6)	8/24 (33,3)	11/66 (16,7)	11/25 (44,0)

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 (mit Todesdatum oder Datum des letzten Kontakts vor der geplanten Bewertung)

AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; N: Anzahl

In Tabelle 4-35 sind Auswertungen für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte der Skalenspannweite dargestellt.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]**
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
Gesamtpopulation					
EORTC QLQ-C30 – Fatigue					
48/72 (66,7 %)	1,0 [0,7; 1,5]	55/74 (74,3 %)	1,0 [0,7; 1,1]	0,77 [0,51; 1,16]	0,2099
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen					
43/72 (59,7 %)	1,1 [0,7; 1,9]	47/74 (63,5 %)	1,1 [0,9; 1,5]	0,89 [0,58; 1,38]	0,6077
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen					
38/72 (52,8 %)	2,0 [1,2; 2,3]	47/74 (63,5 %)	1,2 [1,0; 1,9]	0,75 [0,48; 1,17]	0,2045
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe					
36/72 (50,0 %)	2,0 [1,0; NE]	45/74 (60,8 %)	1,5 [1,1; 2,2]	0,84 [0,53; 1,33]	0,4640
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit					
45/72 (62,5 %)	1,2 [1,0; 2,1]	44/74 (59,5 %)	1,6 [1,1; 4,0]	1,18 [0,76; 1,83]	0,4594
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust					
44/72 (61,1 %)	1,4 [0,7; 2,2]	52/74 (70,3 %)	1,2 [1,0; 1,5]	0,75 [0,48; 1,15]	0,1810
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung					
38/72 (52,8 %)	3,7 [1,2; 13,1]	52/74 (70,3 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,52 [0,33; 0,81]	0,0036
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö					
32/72 (44,4 %)	6,3 [1,8; NE]	41/74 (55,4 %)	2,5 [1,4; 4,7]	0,79 [0,49; 1,28]	0,3473
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung					
33/72 (45,8 %)	2,1 [1,6; NE]	39/74 (52,7 %)	2,3 [1,4; 5,2]	0,89 [0,55; 1,44]	0,6237
Adaptierte AML-Subpopulation					
EORTC QLQ-C30 – Fatigue					
39/59 (66,1 %)	1,0 [0,7; 1,6]	48/66 (72,7 %)	1,0 [0,7; 1,2]	0,76 [0,48; 1,19]	0,2307
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen					
38/59 (64,4 %)	1,0 [0,7; 1,7]	40/66 (60,6 %)	1,3 [1,0; 1,9]	1,18 [0,74; 1,87]	0,4946
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen					
29/59 (49,2 %)	2,0 [1,2; NE]	42/66 (63,6 %)	1,2 [1,0; 1,8]	0,71 [0,44; 1,17]	0,1808

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]**
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe					
29/59 (49,2 %)	2,0 [1,0; NE]	42/66 (63,6 %)	1,4 [1,0; 1,9]	0,81 [0,49; 1,33]	0,4009
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit					
40/59 (67,8 %)	1,0 [0,6; 1,9]	39/66 (59,1 %)	1,6 [1,0; 4,4]	1,46 [0,91; 2,35]	0,1191
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust					
37/59 (62,7 %)	1,0 [0,7; 2,1]	45/66 (68,2 %)	1,2 [1,0; 1,5]	0,87 [0,54; 1,38]	0,5437
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung					
31/59 (52,5 %)	2,1 [1,2; 6,3]	49/66 (74,2 %)	0,9 [0,5; 1,4]	0,48 [0,30; 0,78]	0,0025
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö					
28/59 (47,5 %)	2,1 [1,2; NE]	39/66 (59,1 %)	2,3 [1,3; 4,4]	0,89 [0,54; 1,48]	0,6626
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung					
28/59 (47,5 %)	2,1 [1,5; NE]	37/66 (56,1 %)	2,1 [1,2; 4,4]	0,89 [0,53; 1,50]	0,6618

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; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war in der Gesamtpopulation und der adaptierten AML-Subpopulation für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm.

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 zeigte die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion für das Risiko einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 bei der Skala Verstopfung um mindestens 10 Punkte um 48 % im Vergleich zum Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,33; 0,81], p-Wert: 0,0036). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

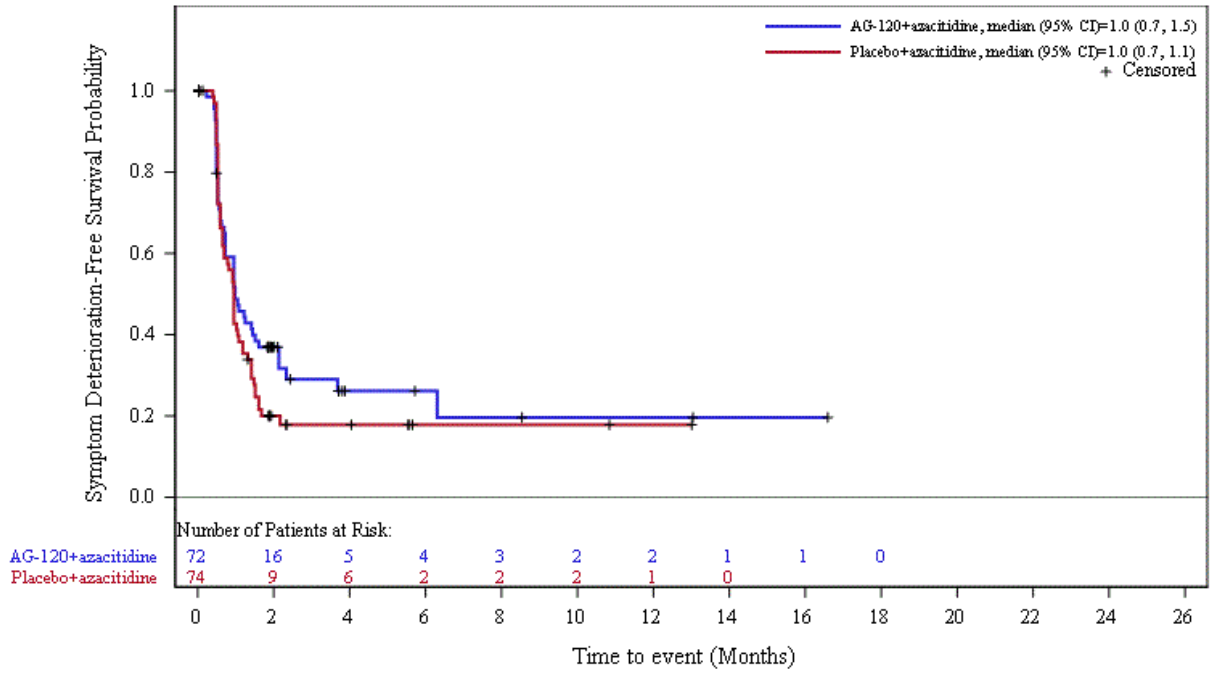

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

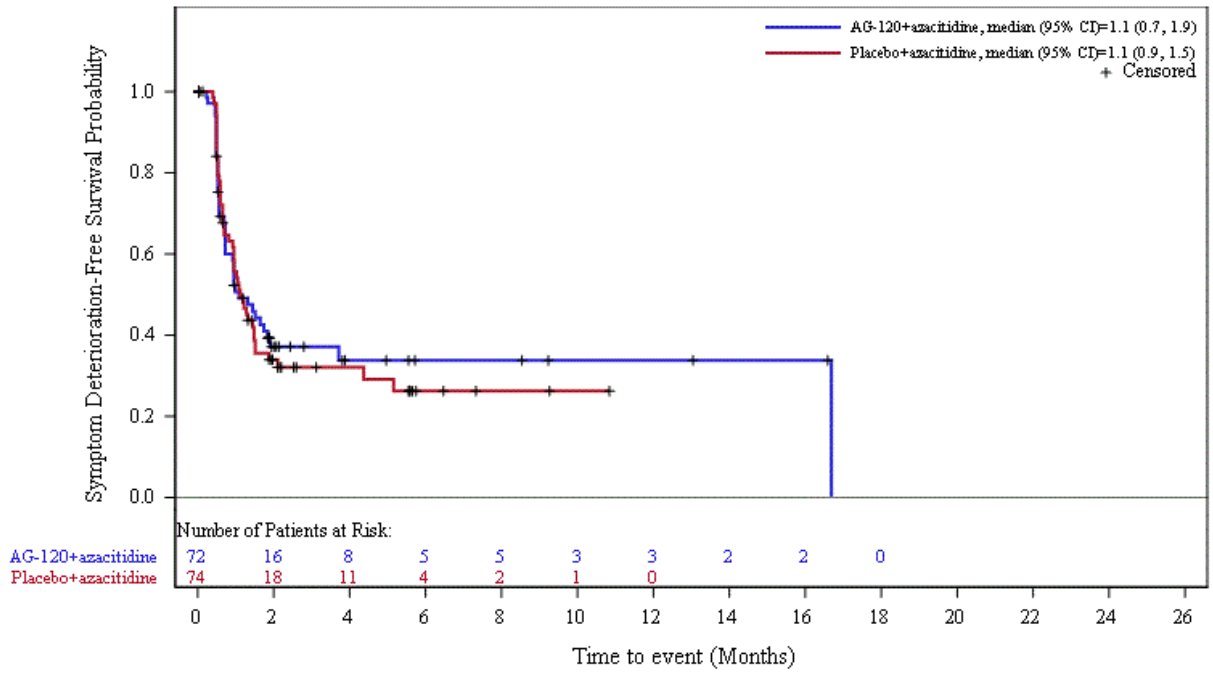

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

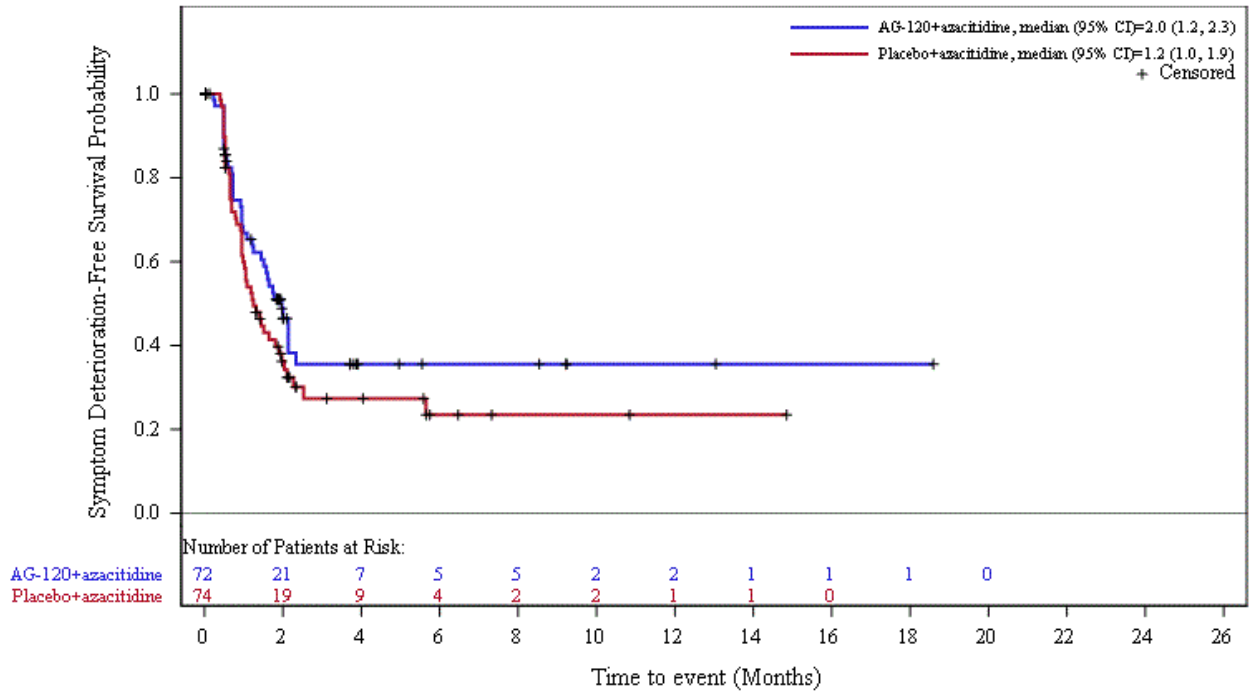

Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schmerzen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

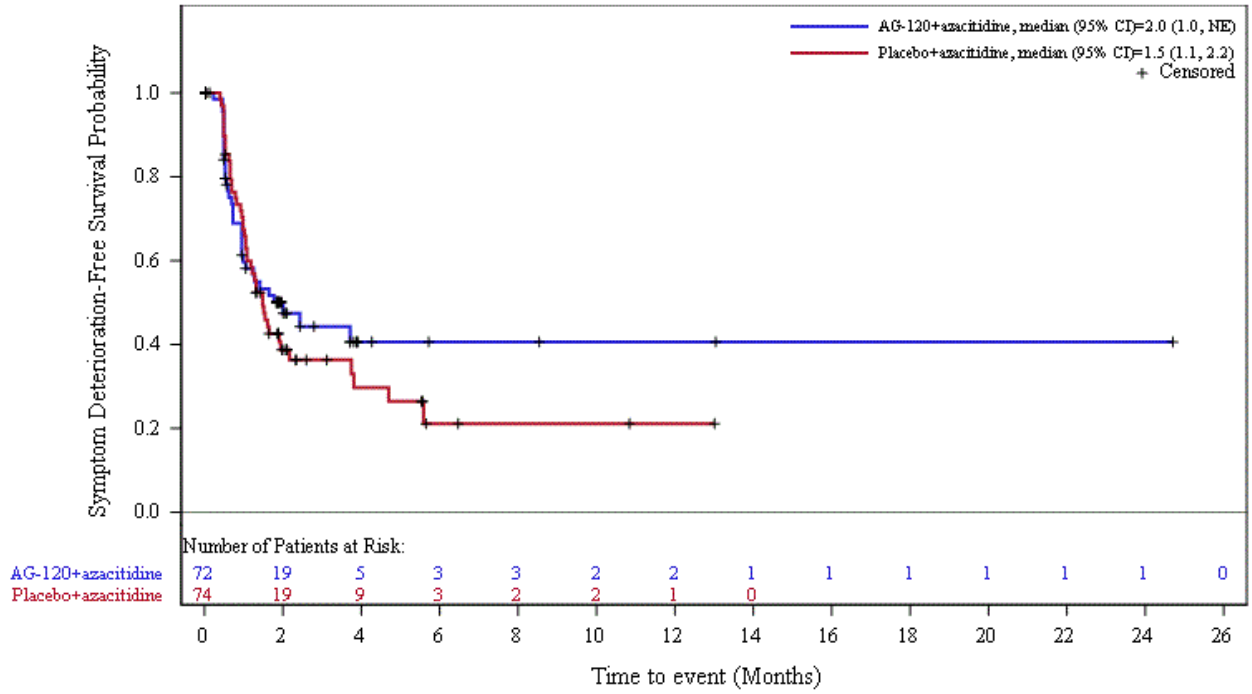

Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

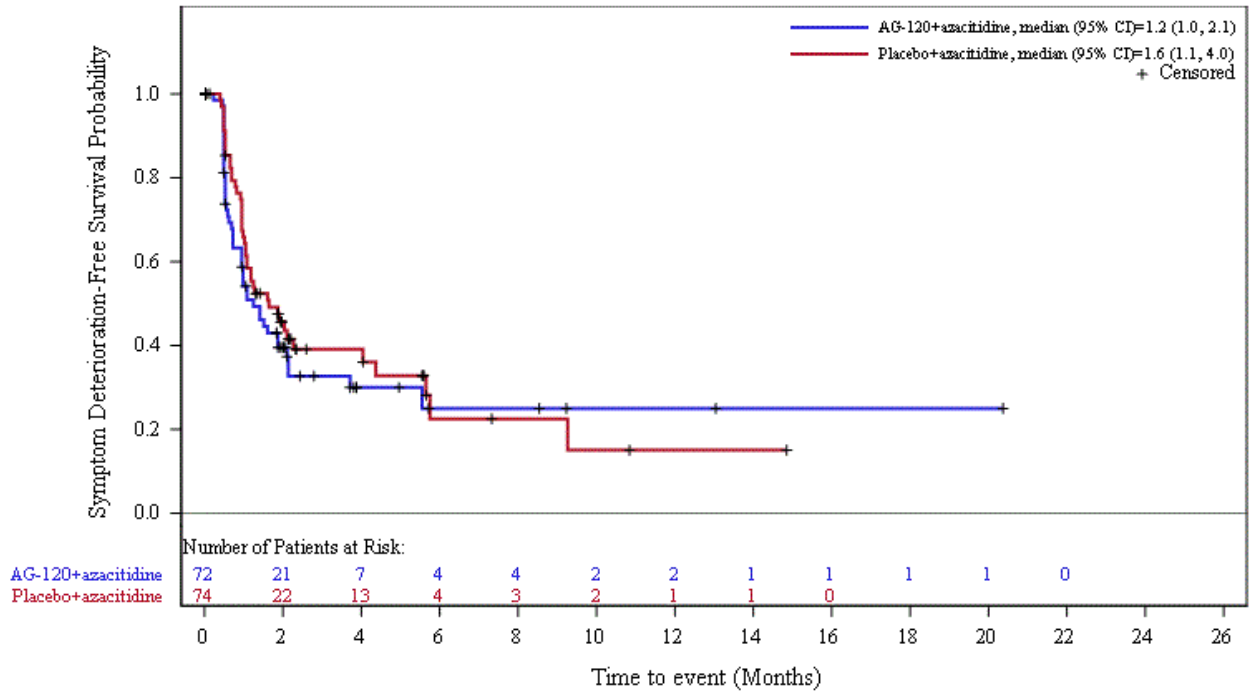

Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

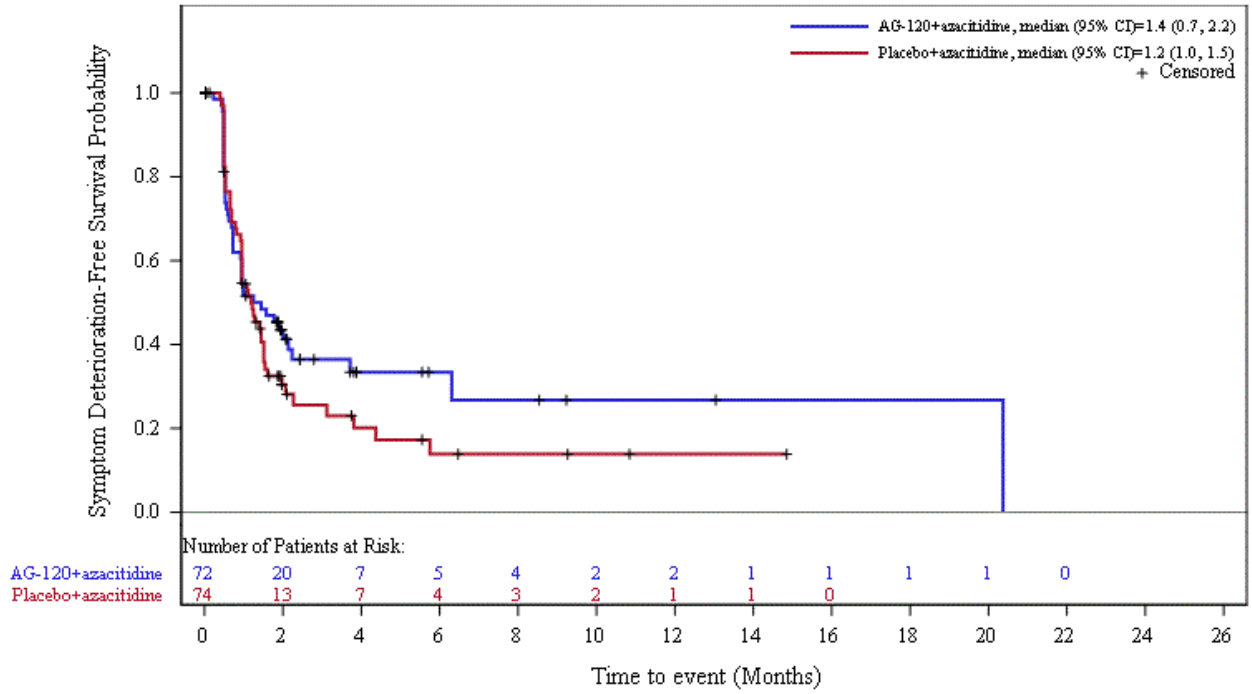

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

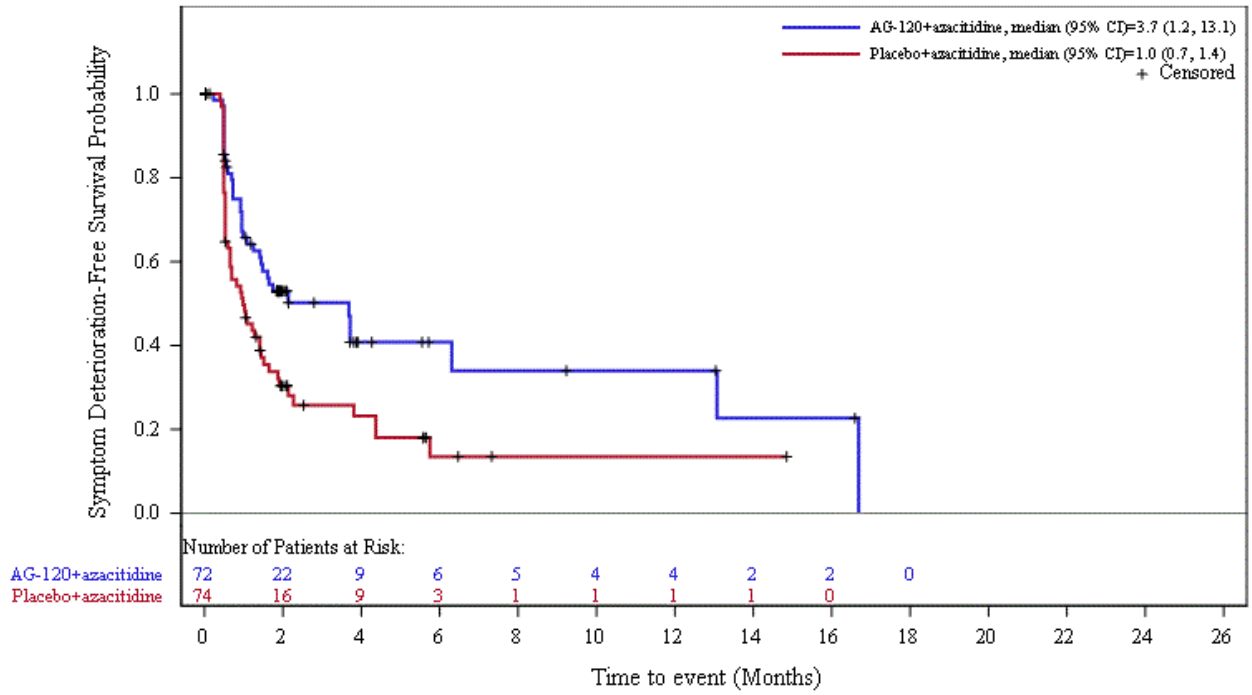

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Verstopfung zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Diarrhö zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

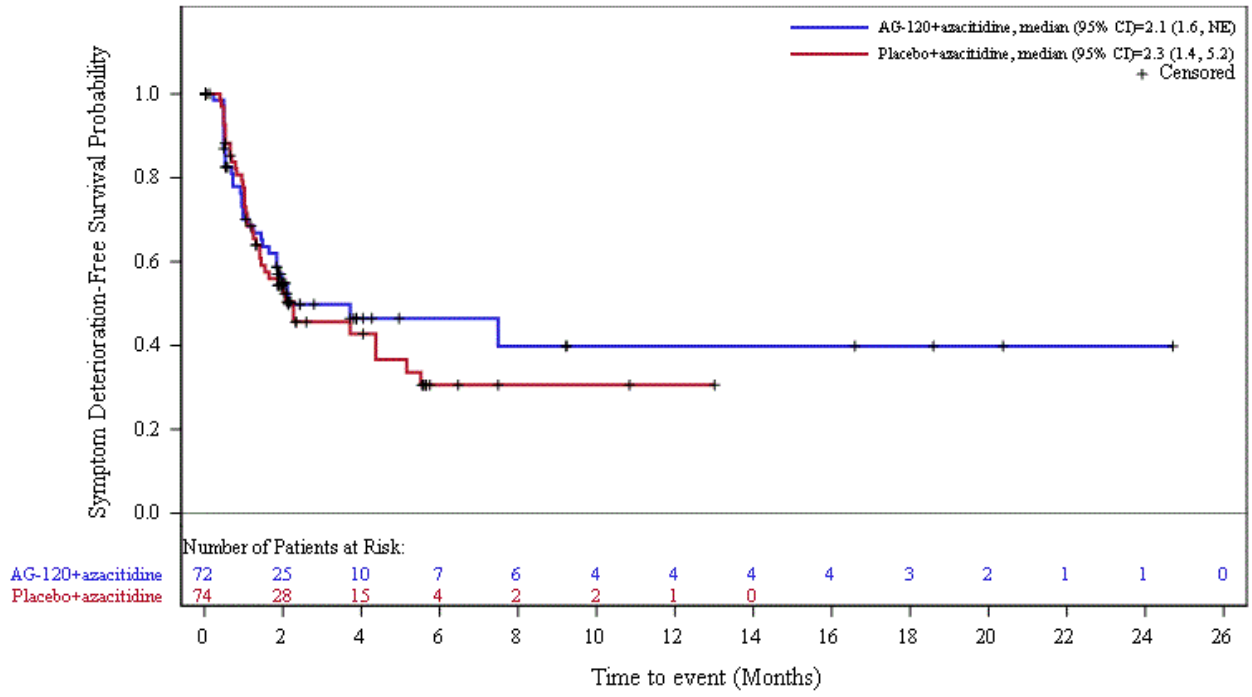

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

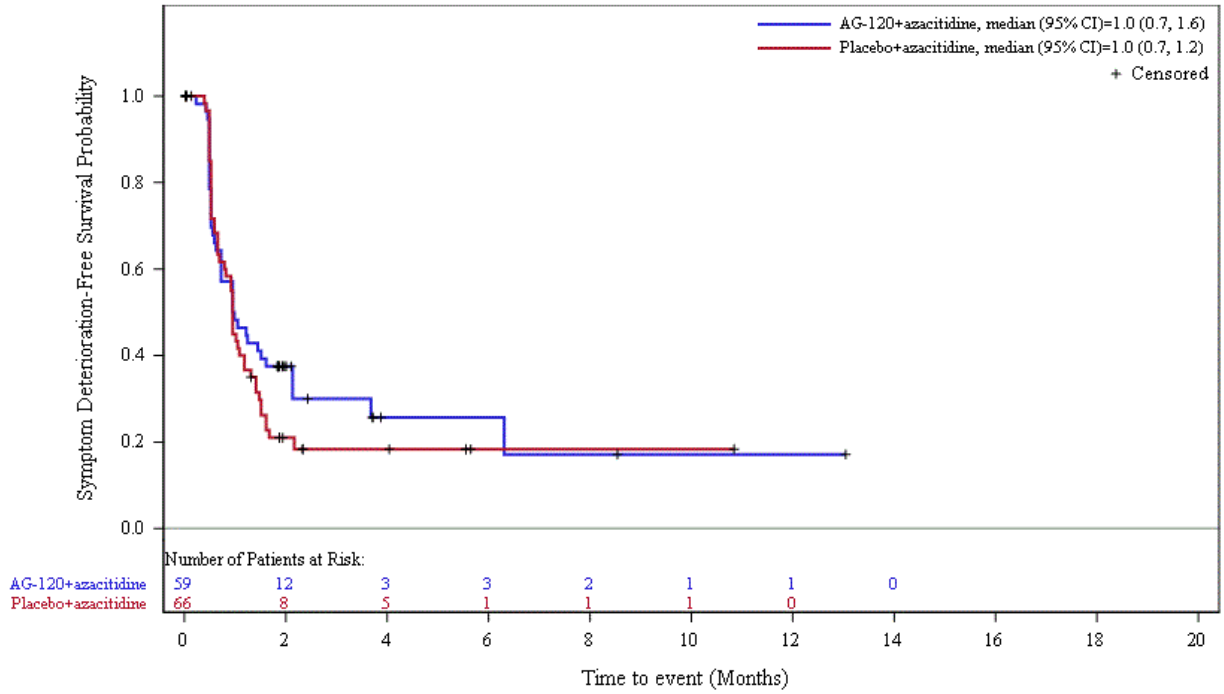

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

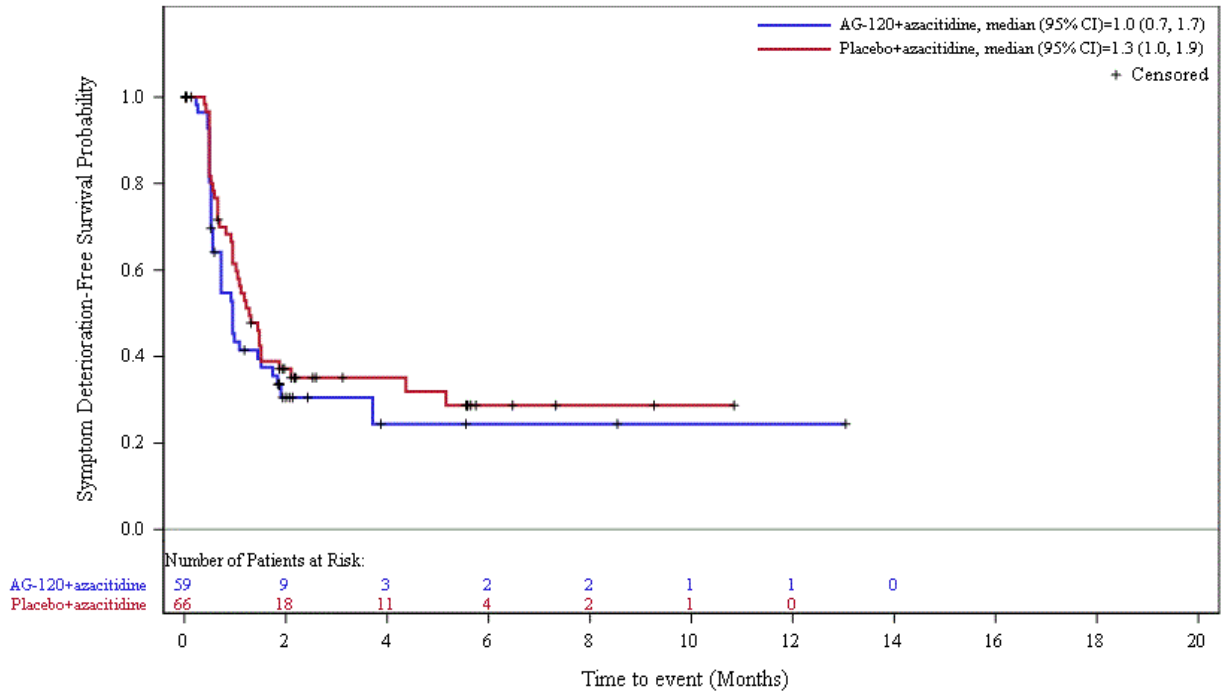

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schmerzen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

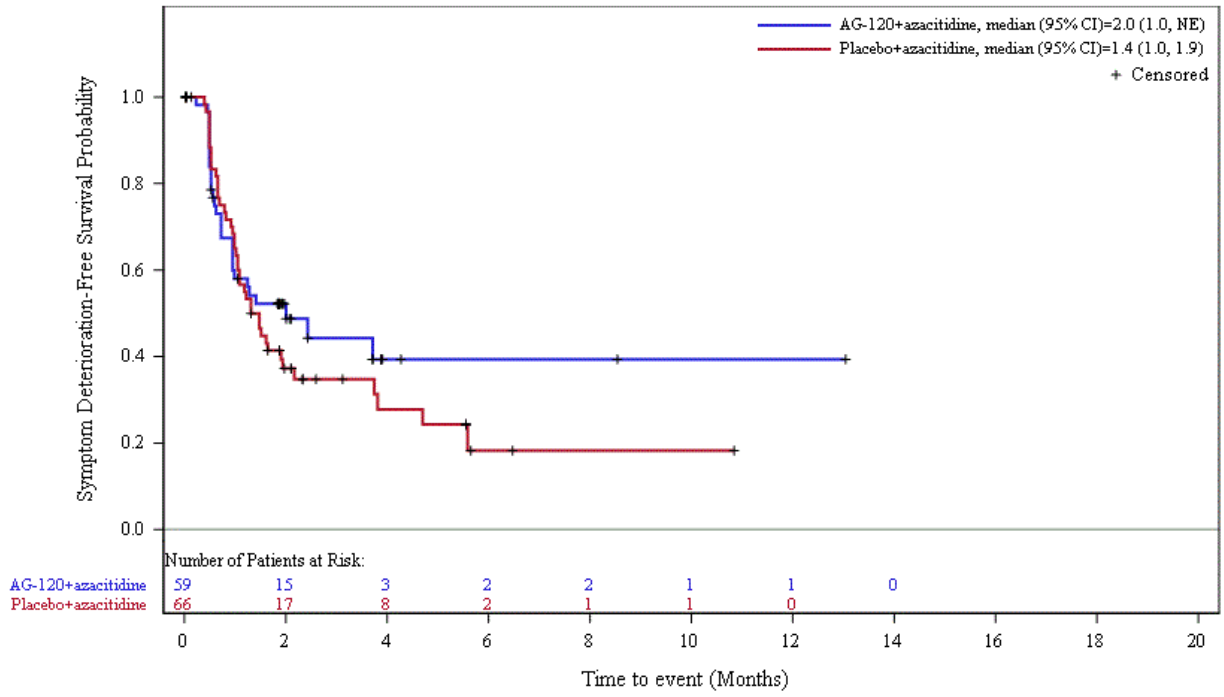

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

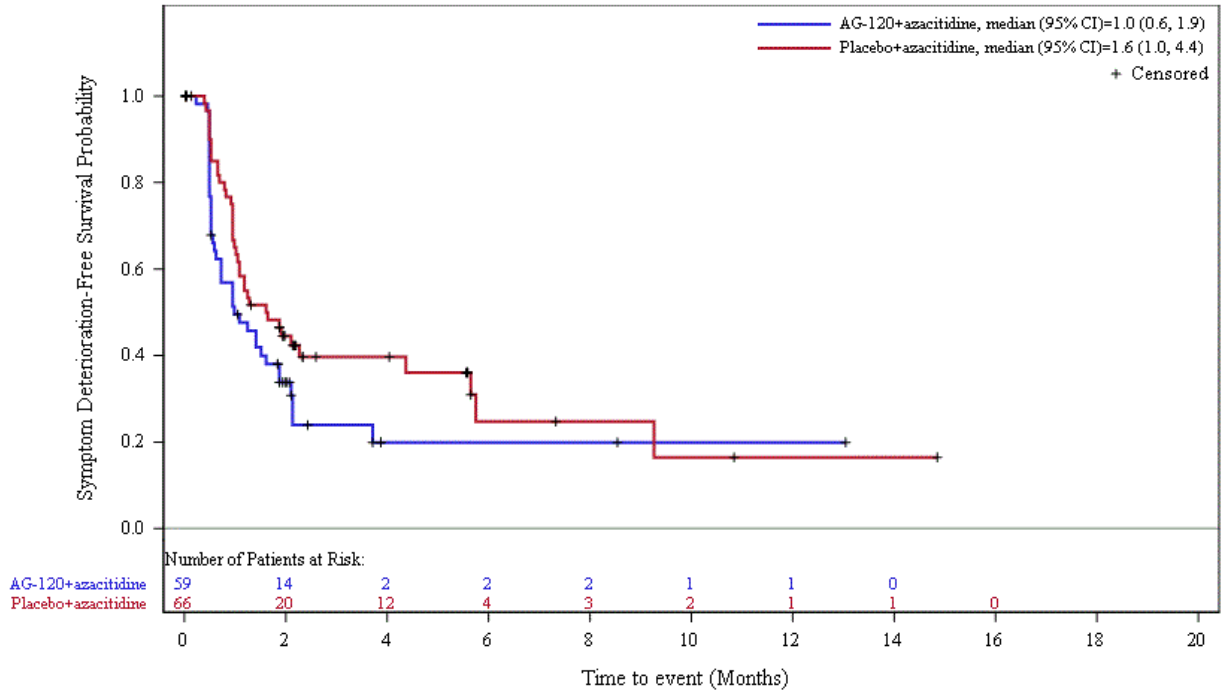

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

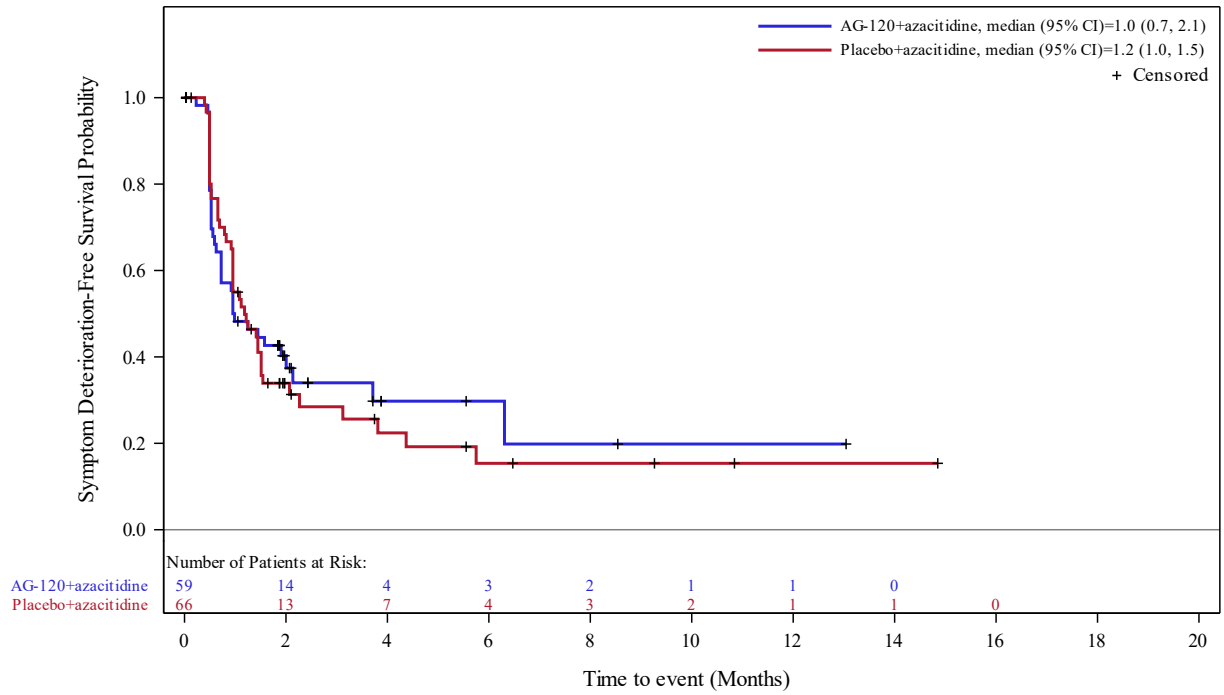

Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

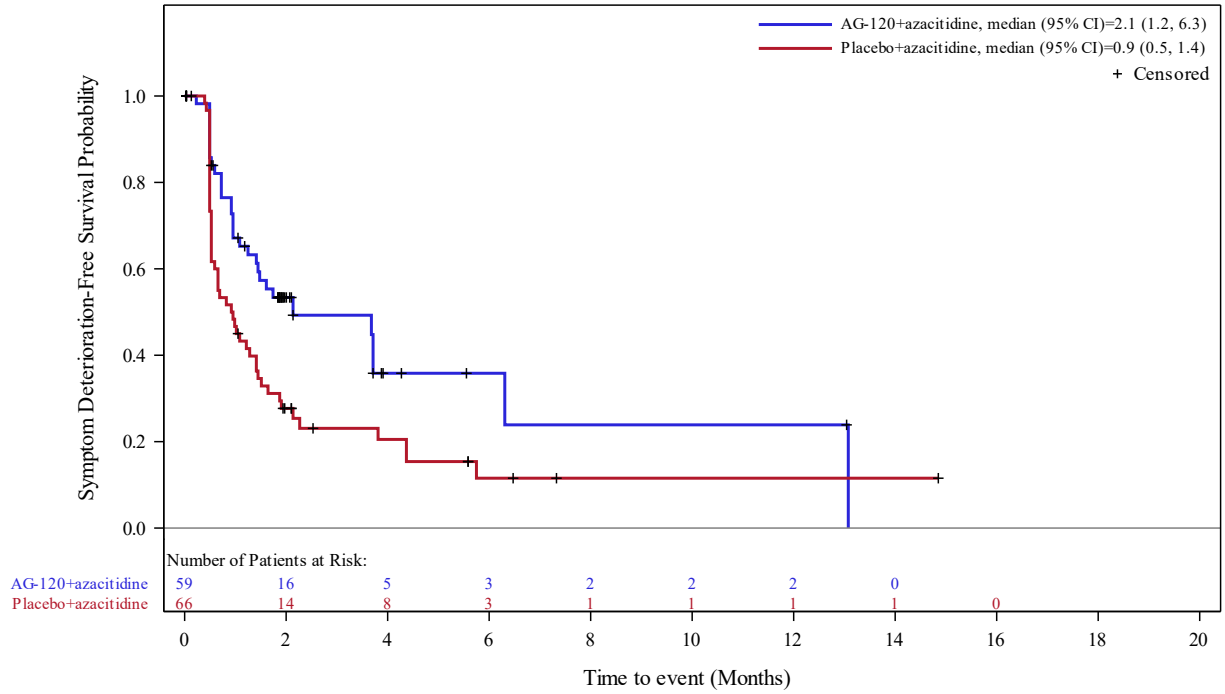

Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Verstopfung zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

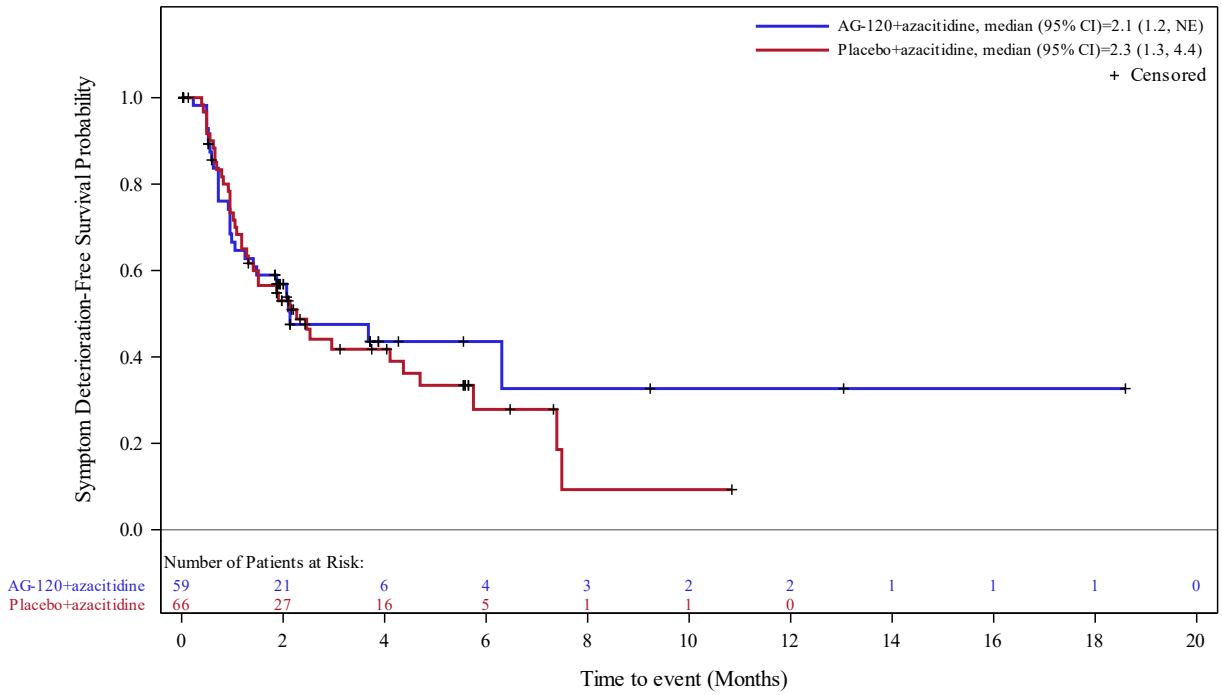

Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Diarrhö zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

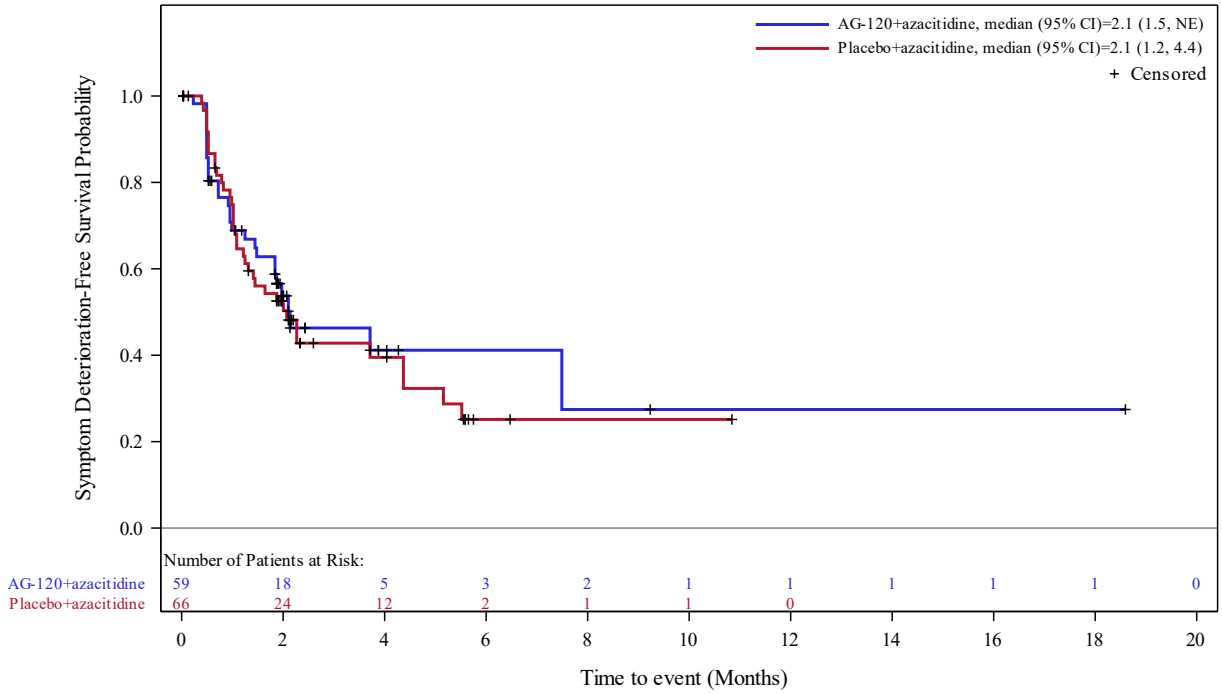

Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) konnte gezeigt werden, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es unter längerfristiger Behandlung der Patienten mit Ivosidenib + Azacitidin in vielen Bereichen zu einer Verbesserung der Lebensqualität kommt. In der genannten Analyse zeigte sich eine Verbesserung bei den Skalen Appetitverlust und Diarrhö. Auch für die Symptomatik Fatigue zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Dies ist von besonderer Relevanz, da es sich bei Fatigue um eine der häufigsten und belastenden AML-assoziierten Symptomatiken handelt (DGHO 2022). Da es sich bei Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zum Kontrollarm handelt um eine Add-on Therapie, sind diese positiven Ergebnisse besonders hervorzuheben.

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

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.6 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.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
AGILE	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

Studie	Operationalisierung
	deskriptiven Teil und die EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS), die den Gesundheitszustand darstellt. Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung an Tag 1 sowie and Tag 15 (± 3 Tage) der ersten beiden Zyklen (Woche 1 und 3 sowie Woche 5 und 7), an Tag 1 (± 7 Tage) der ungeraden Zyklen (Woche 9, 17, 25 usw.), beim Ende der Behandlung und 4 Wochen nach der Behandlung statt. Nach Aufhebung der Verblindung durch den Sponsor wurden keine Bewertungen mehr durchgeführt. 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. Hinsichtlich der Interpretation bedeutet also ein höherer Wert eine Verbesserung des Gesundheitszustandes. <u>Methodik:</u> Da bei der vorliegenden Erkrankung das Therapieziel primär eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung ist und Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vorliegen, stellen Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung die für die Nutzenbewertung geeignetste Operationalisierung dar. Als klinisch und methodisch sinnvolle Operationalisierung für den Endpunkt Gesundheitszustand wurden die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (Relevanzschwelle von 15 % des Skalenwerts entsprechend der Modulvorlage und dem aktuellen Methodenpapier „Allgemeine Methoden Version 6.1“ des IQWiG) betrachtet (IQWiG 2022). Die Auswertung der Verschlechterung des Gesundheitszustandes erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) unter Berücksichtigung des Baseline-Werts der EQ-5D VAS, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Patienten ohne Verschlechterung in der EQ-5D VAS werden zum Datenschnitt, zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder zum Datum des Studienabbruchs zensiert. Der Tod wird nur dann als Ereignis berücksichtigt, wenn der Tod innerhalb von 2 Visiten nach der letzten Bewertung eintritt, bei der die Symptomveränderung beobachtet werden konnte. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Die Analyse basiert auf der ITT-Population. Der für die Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 18.03.2021.
AML: Akute myeloische Leukämie; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: 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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand: 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
AGILE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Gesundheitszustand, erhoben mit EQ-5D VAS, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie AGILE. Die Verblindung der Patienten ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population durchgeführt, wobei nur Patienten berücksichtigt werden konnten, für die zu Studienbeginn eine Erhebung des Instruments vorlag. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als hoch bewertet.

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.

In Tabelle 4-38 sind die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS dargestellt. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich verstorbener Patienten) bis Zyklus 5 Tag 1 bei ≥ 70 %. Dies war im Placebo + Azacitidin-Arm nur bis Zyklus 2 Tag 15 der Fall. Bei der AML handelt es sich um eine sehr aggressiv verlaufende Erkrankung. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Ivosidenib + Azacitidin zeigen einen eindeutigen und erheblichen Vorteil gegenüber Placebo + Azacitidin. Dies lässt den Rückschluss anstellen, dass die Patienten durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin länger in der Lage, die Instrumente zur Erfassung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität auszufüllen, wodurch sowohl die unterschiedlichen Rücklaufquoten der Arme erklärt werden können als auch der klinische Vorteil durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin weiter unterstrichen wird. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätsendpunkten und dem guten Verträglichkeitsprofil und damit als Hinweis auf Erhalt des gemessenen Gesundheitszustands zu bewerten.

In Tabelle 4-39 sind Auswertungen für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte des Skalenwerts dargestellt.

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Zeitpunkt	Gesamtpopulation				Adaptierte AML-Subpopulation			
	Ivosidenib + Azacitidin (N=72)		Placebo + Azacitidin(N=74)		Ivosidenib + Azacitidin (N=59)		Placebo + Azacitidin(N=66)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Studienbeginn	68/72 (94,4)	68/71 (95,8)	66/74 (89,2)	66/73 (90,4)	55/59 (93,2)	55/58 (94,8)	58/66 (87,9)	58/65 (89,2)
Zyklus 1 Tag 15	58/72 (80,6)	58/71 (81,7)	57/74 (77,0)	57/71 (80,3)	49/59 (83,1)	49/58 (84,5)	50/66 (75,8)	50/63 (79,4)
Zyklus 2 Tag 1	54/72 (75,0)	54/65 (83,1)	55/74 (74,3)	55/65 (84,6)	44/59 (74,6)	44/53 (83,0)	48/66 (72,7)	48/57 (84,2)
Zyklus 2 Tag 15	47/72 (65,3)	47/61 (77,0)	43/74 (58,1)	43/60 (71,7)	38/59 (64,4)	38/51 (74,5)	37/66 (56,1)	37/52 (71,2)
Zyklus 3 Tag 1	49/72 (68,1)	49/60 (81,7)	37/74 (50,0)	37/57 (64,9)	42/59 (71,2)	42/50 (84,0)	34/66 (51,5)	34/50 (68,0)
Zyklus 5 Tag 1	41/72 (56,9)	41/55 (74,5)	25/74 (33,8)	25/43 (58,1)	33/59 (55,9)	33/47 (70,2)	22/66 (33,3)	22/39 (56,4)
Zyklus 7 Tag 1	31/72 (43,1)	31/47 (66,0)	16/74 (21,6)	16/32 (50,0)	26/59 (44,1)	26/40 (65,0)	14/66 (21,2)	14/28 (50,0)
Zyklus 9Tag 1	26/72 (36,1)	26/40 (65,0)	14/74 (18,9)	14/27 (51,9)	22/59 (37,3)	22/34 (64,7)	12/66 (18,2)	12/24 (50,0)
Zyklus 11 Tag 1	24/72 (33,3)	24/35 (68,6)	10/74 (13,5)	10/21 (47,6)	20/59 (33,9)	20/30 (66,7)	9/66 (13,6)	9/19 (47,4)
Zyklus 13 Tag 1	18/72 (25,0)	18/32 (56,3)	5/74 (6,8)	5/18 (27,8)	15/59 (25,4)	15/27 (55,6)	4/66 (6,1)	4/16 (25,0)
Zyklus 15 Tag 1	20/72 (27,8)	20/29 (69,0)	5/74 (6,8)	5/14 (35,7)	17/59 (28,8)	17/24 (70,8)	3/66 (4,5)	3/12 (25,0)
Zyklus 17 Tag 1	15/72 (20,8)	15/24 (62,5)	4/74 (5,4)	4/11 (36,4)	11/59 (18,6)	11/19 (57,9)	4/66 (6,1)	4/9 (44,4)
Zyklus 19 Tag 1	12/72 (16,7)	12/21 (57,1)	3/74 (4,1)	3/9 (33,3)	8/59 (13,6)	8/16 (50,0)	3/66 (4,5)	3/8 (37,5)
Zyklus 21 Tag 1	9/72 (12,5)	9/18 (50,0)	0/74 (0)	0/7 (0)	6/59 (10,2)	6/15 (40,0)	0/66 (0)	0/7 (0)
Zyklus 23 Tag 1	5/72 (6,9)	5/15 (33,3)	0/74 (0)	0/6 (0)	2/59 (3,4)	2/12 (16,7)	0/66 (0)	0/6 (0)
Zyklus 25 Tag 1	2/72 (2,8)	2/13 (15,4)	0/74 (0)	0/5 (0)	–	–	–	–
Zyklus 27 Tag 1	1/72 (1,4)	1/8 (12,5)	0/74 (0)	0/5 (0)	–	–	–	–
Zyklus 31 Tag 1	1/72 (1,4)	1/4 (25,0)	0/74 (0)	0/3 (0)	–	–	–	–
Zyklus 33 Tag 1	1/72 (1,4)	1/2 (50,0)	0/74 (0)	0/3 (0)	–	–	–	–

Zeitpunkt	Gesamtpopulation				Adaptierte AML-Subpopulation			
	Ivosidenib + Azacitidin (N=72)		Placebo + Azacitidin(N=74)		Ivosidenib + Azacitidin (N=59)		Placebo + Azacitidin(N=66)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Zyklus 35 Tag 1	1/72 (1,4)	1/2 (50,0)	0/74 (0)	0/0	–	–	–	–
Behandlungsende	19/72 (26,4)	19/53 (35,8)	25/74 (33,8)	25/68 (36,8)	18/59 (30,5)	18/44 (40,9)	23/66 (34,8)	23/60 (38,3)
Safety Follow-Up	8/72 (11,1)	8/26 (30,8)	11/74 (14,9)	11/30 (36,7)	8/59 (13,6)	8/24 (33,3)	11/66 (16,7)	11/25 (44,0)

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 (mit Todesdatum oder Datum des letzten Kontakts vor der geplanten Bewertung)

AML: Akute myeloische Leukämie; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen; ITT: Intention to treat; N: Anzahl, VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesundheitszustand: EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]**
EQ-5D VAS					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
Gesamtpopulation					
31/72 (43,1 %)	6,3 [1,2; NE]	46/74 (62,2 %)	1,5 [0,9; 1,9]	0,60 [0,38; 0,97]	0,0354
Adaptierte AML-Subpopulation					
25/59 (42,4 %)	6,3 [1,2; NE]	42/66 (63,6 %)	1,5 [0,9; 1,9]	0,56 [0,33; 0,94]	0,0269

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; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

AML: Akute myeloische Leukämie; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 zeigte die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion für das Risiko einer Verschlechterung des Gesundheitszustands gemessen mit der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte um 40 % im Vergleich zum Kontrollarm (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,38; 0,97], p-Wert: 0,0354). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Der EQ-5D VAS ist bei der Erfassung der Symptomatik von besonderer Bedeutung, da es sich um eine direkt vom Patienten berichtete Einschätzung des Gesundheitszustands handelt. Die AML ist eine äußerst aggressiv verlaufende Erkrankung mit schwerwiegender Krankheitssymptomatik und einer sehr schlechten Prognose. Dies führt bei den betroffenen Patienten zu einer starken physischen und psychischen Belastung. Daher ist eine Verlangsamung der Verschlechterung des patientenbewerteten Gesundheitszustands in dieser Indikation von besonders großer Bedeutung.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS sind Abbildung 32 und Abbildung 33 in dargestellt.

Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

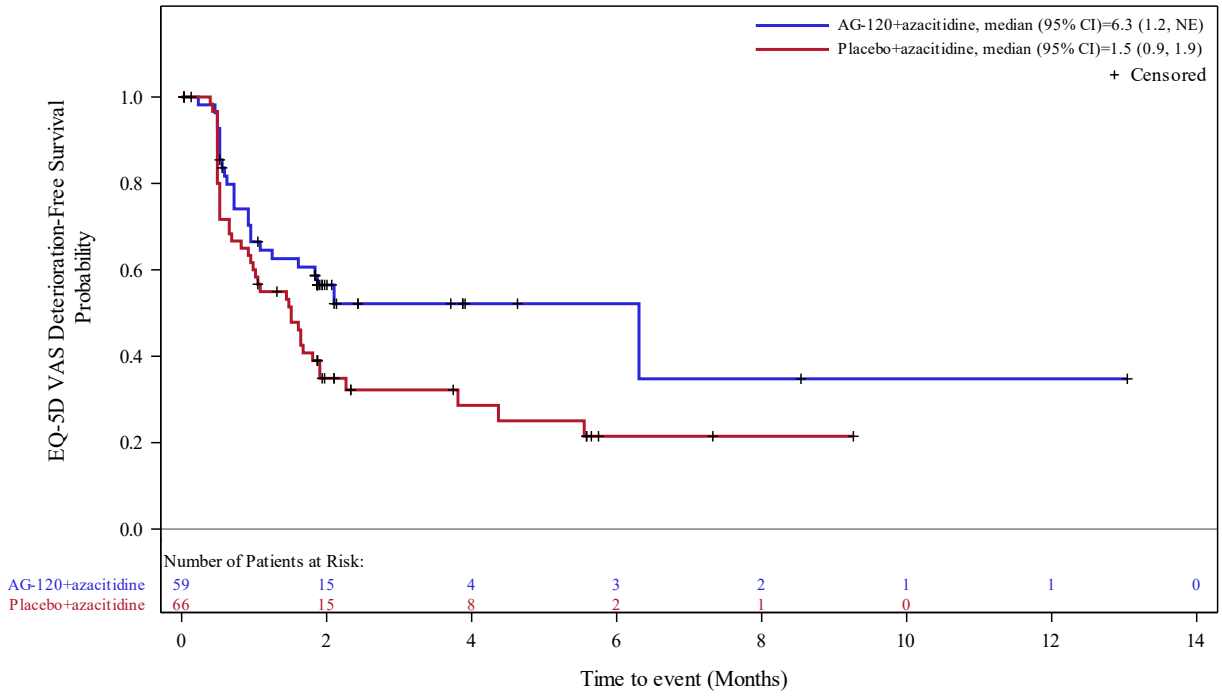

Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für EQ-5D VAS zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist aufgrund der eindeutigen Definition des Endpunkts und der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
AGILE	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 an den Tagen 1 und 15 (± 3 Tage) der ersten beiden Zyklen (Woche 1 und 3 sowie Woche 5 und 7), an Tag 1 (± 7 Tage) der ungeraden Zyklen (Woche 9, 17, 25 usw.), beim Ende der Behandlung und 4 Wochen nach der Behandlung statt. Nach Aufhebung der Verblindung durch den Sponsor wurden keine Bewertungen mehr durchgeführt. Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die fünf Funktionsskalen und die globale Skala für den Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert stärker ausgeprägten Symptomen entspricht. Hinsichtlich der Interpretation bedeutet also eine höhere Punktzahl eine Verbesserung der Lebensqualität. <u>Methodik:</u> Da bei der vorliegenden Erkrankung das Therapieziel primär eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung ist und Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen vorliegen, stellen Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung die für die Nutzenbewertung geeignetste Operationalisierung dar. Als klinisch und methodisch sinnvolle

Studie	Operationalisierung
	Operationalisierung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Skalenspannweite (entsprechend 10 Punkten) betrachtet (G-BA 2023). Die Auswertung der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) unter Berücksichtigung des Baseline-Werts des EORTC QLQ-C30, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Patienten ohne Verschlechterung im EORTC QLQ-C30 werden zum Datenschnitt, zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie oder zum Datum des Studienabbruchs zensiert. Der Tod wird nur dann als Ereignis berücksichtigt, wenn der Tod innerhalb von 2 Visiten nach der letzten Bewertung eintritt, bei der die Symptomveränderung beobachtet werden konnte. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Die Analyse basiert auf der ITT-Population. Der für die Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 18.03.2021.
AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des 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
AGILE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit EORTC QLQ-C30, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie AGILE. Die Verblindung der Patienten ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Po-

pulation durchgeführt, wobei nur Patienten berücksichtigt werden konnten, für die zu Studienbeginn eine Erhebung des Instruments vorlag. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als hoch bewertet.

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.

In Tabelle 4-42 sind die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich verstorbener Patienten) bis Zyklus 5 Tag 1 bei ≥ 70 %. Dies war im Placebo + Azacitidin-Arm nur bis Zyklus 2 Tag 15 der Fall. Dies war im Placebo + Azacitidin-Arm nur bis Zyklus 2 Tag 15 der Fall. Bei der AML handelt es sich um eine sehr aggressiv verlaufene Erkrankung. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Ivosidenib + Azacitidin zeigen einen eindeutigen und erheblichen Vorteil gegenüber Placebo + Azacitidin. Dies lässt den Rückschluss anstellen, dass die Patienten durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin länger in der Lage, die Instrumente zur Erfassung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität auszufüllen, wodurch sowohl die unterschiedlichen Rücklaufquoten der Arme erklärt werden können als auch der klinische Vorteil durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin weiter unterstrichen wird. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätsendpunkten und dem guten Verträglichkeitsprofil und damit als Hinweis auf Erhalt der gemessenen HRQoL zu bewerten.

In Tabelle 4-43 sind Auswertungen für die Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte der Skalenspannweite dargestellt.

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Zeitpunkt	Gesamtpopulation				Adaptierte AML-Subpopulation			
	Ivosidenib + Azacitidin (N=72)		Placebo + Azacitidin(N=74)		Ivosidenib + Azacitidin (N=59)		Placebo + Azacitidin(N=66)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Studienbeginn	69/72 (95,8)	69/71 (97,2)	66/74 (89,2)	66/73 (90,4)	56/59 (94,9)	56/58 (96,6)	58/66 (87,9)	58/65 (89,2)
Zyklus 1 Tag 15	59/72 (81,9)	59/71 (83,1)	57/74 (77,0)	57/71 (80,3)	49/59 (83,1)	49/58 (84,5)	50/66 (75,8)	50/63 (79,4)
Zyklus 2 Tag 1	54/72 (75,0)	54/65 (83,1)	56/74 (75,7)	56/65 (86,2)	44/59 (74,6)	44/53 (83,0)	49/66 (74,2)	49/57 (86,0)
Zyklus 2 Tag 15	47/72 (65,3)	47/61 (77,0)	43/74 (58,1)	43/60 (71,7)	38/59 (64,4)	38/51 (74,5)	37/66 (56,1)	37/52 (71,2)
Zyklus 3 Tag 1	50/72 (69,4)	50/60 (83,3)	37/74 (50,0)	37/57 (64,9)	42/59 (71,2)	42/50 (84,0)	34/66 (51,5)	34/50 (68,0)
Zyklus 5 Tag 1	41/72 (56,9)	41/55 (74,5)	25/74 (33,8)	25/43 (58,1)	33/59 (55,9)	33/47 (70,2)	22/66 (33,3)	22/39 (56,4)
Zyklus 7 Tag 1	32/72 (44,4)	32/47 (68,1)	17/74 (23,0)	17/32 (53,1)	26/59 (44,1)	26/40 (65,0)	15/66 (22,7)	15/28 (53,6)
Zyklus 9Tag 1	26/72 (36,1)	26/40 (65,0)	14/74 (18,9)	14/27 (51,9)	22/59 (37,3)	22/34 (64,7)	12/66 (18,2)	12/24 (50,0)
Zyklus 11 Tag 1	24/72 (33,3)	24/35 (68,6)	10/74 (13,5)	10/21 (47,6)	20/59 (33,9)	20/30 (66,7)	9/66 (13,6)	9/19 (47,4)
Zyklus 13 Tag 1	18/72 (25,0)	18/32 (56,3)	5/74 (6,8)	5/18 (27,8)	15/59 (25,4)	15/27 (55,6)	4/66 (6,1)	4/16 (25,0)
Zyklus 15 Tag 1	20/72 (27,8)	20/29 (69,0)	5/74 (6,8)	5/14 (35,7)	17/59 (28,8)	17/24 (70,8)	3/66 (4,5)	3/12 (25,0)
Zyklus 17 Tag 1	15/72 (20,8)	15/24 (62,5)	4/74 (5,4)	4/11 (36,4)	11/59 (18,6)	11/19 (57,9)	4/66 (6,1)	4/9 (44,4)
Zyklus 19 Tag 1	12/72 (16,7)	12/21 (57,1)	3/74 (4,1)	3/9 (33,3)	8/59 (13,6)	8/16 (50,0)	3/66 (4,5)	3/8 (37,5)
Zyklus 21 Tag 1	9/72 (12,5)	9/18 (50,0)	0/74 (0)	0/7 (0)	6/59 (10,2)	6/15 (40,0)	0/66 (0)	0/7 (0)
Zyklus 23 Tag 1	5/72 (6,9)	5/15 (33,3)	0/74 (0)	0/6 (0)	2/59 (3,4)	2/12 (16,7)	0/66 (0)	0/6 (0)
Zyklus 25 Tag 1	2/72 (2,8)	2/13 (15,4)	0/74 (0)	0/5 (0)	–	–	–	–
Zyklus 27 Tag 1	1/72 (1,4)	1/8 (12,5)	0/74 (0)	0/5 (0)	–	–	–	–
Zyklus 31 Tag 1	1/72 (1,4)	1/4 (25,0)	0/74 (0)	0/3 (0)	–	–	–	–

Zeitpunkt	Gesamtpopulation				Adaptierte AML-Subpopulation			
	Ivosidenib + Azacitidin (N=72)		Placebo + Azacitidin(N=74)		Ivosidenib + Azacitidin (N=59)		Placebo + Azacitidin(N=66)	
	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)	Rücklaufquote ITT (n[a]/N) (%)	Rücklaufquote (ITT adaptiert) [b] (%)
Zyklus 33 Tag 1	1/72 (1,4)	1/2 (50,0)	0/74 (0)	0/3 (0)	–	–	–	–
Zyklus 35 Tag 1	1/72 (1,4)	1/2 (50,0)	0/74 (0)	0/0	–	–	–	–
Behandlungsende	19/72 (26,4)	19/53 (35,8)	25/74 (33,8)	25/68 (36,8)	18/59 (30,5)	18/44 (40,9)	23/66 (34,8)	23/60 (38,3)
Safety Follow-Up	8/72 (11,1)	8/26 (30,8)	11/74 (14,9)	11/30 (36,7)	8/59 (13,6)	8/24 (33,3)	11/66 (16,7)	11/25 (44,0)

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 (mit Todesdatum oder Datum des letzten Kontakts vor der geplanten Bewertung)

AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; N: Anzahl

Tabelle 4-43: Ergebnisse für gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]**
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
Gesamtpopulation					
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion					
48/72 (66,7 %)	1,0 [0,6; 1,3]	51/74 (68,9 %)	1,1 [1,0; 1,6]	1,15 [0,76; 1,76]	0,5005
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion					
48/72 (66,7 %)	1,1 [0,7; 1,4]	55/74 (74,3 %)	1,2 [0,8; 1,4]	0,93 [0,62; 1,39]	0,7181
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion					
43/72 (59,7 %)	1,0 [0,7; 1,9]	50/74 (67,6 %)	1,1 [0,9; 1,5]	0,99 [0,64; 1,53]	0,9718
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion					
36/72 (50,0 %)	2,1 [1,0; 8,1]	50/74 (67,6 %)	1,2 [1,0; 1,5]	0,66 [0,42; 1,03]	0,0677
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion					
48/72 (66,7 %)	0,9 [0,6; 1,2]	53/74 (71,6 %)	1,0 [0,7; 1,3]	1,02 [0,68; 1,55]	0,9117
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus					
46/72 (63,9 %)	1,1 [0,7; 1,8]	46/74 (62,2 %)	1,1 [0,8; 1,9]	0,95 [0,62; 1,45]	0,7992
Adaptierte AML-Subpopulation					
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion					
38/59 (64,4 %)	1,0 [0,6; 1,6]	47/66 (71,2 %)	1,1 [1,0; 1,5]	1,07 [0,68; 1,70]	0,7694
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion					
38/59 (64,4 %)	1,1 [0,7; 2,0]	49/66 (74,2 %)	1,1 [0,7; 1,4]	0,81 [0,52; 1,26]	0,3508
EORTC QLQ-C30 - Kognitive Funktion					
36/59 (61,0 %)	1,0 [0,6; 2,0]	43/66 (65,2 %)	1,1 [0,9; 1,6]	1,11 [0,69; 1,78]	0,6607
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion					
28/59 (47,5 %)	2,1 [1,0; NE]	43/66 (65,2 %)	1,2 [1,0; 1,6]	0,71 [0,43; 1,18]	0,1815
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion					
38/59 (64,4 %)	1,0 [0,6; 1,6]	47/66 (71,2 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,94 [0,60; 1,49]	0,8025
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus					
39/59 (66,1 %)	1,1 [0,7; 1,6]	39/66 (59,1 %)	1,2 [0,8; 2,5]	1,08 [0,68; 1,74]	0,7351

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; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]
c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). AML: Akute myeloische Leukämie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika					

Die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Skalenspannweite bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 zeigte weder für die Gesamtpopulation noch die adaptierte AML-Subpopulation statistisch signifikante, klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

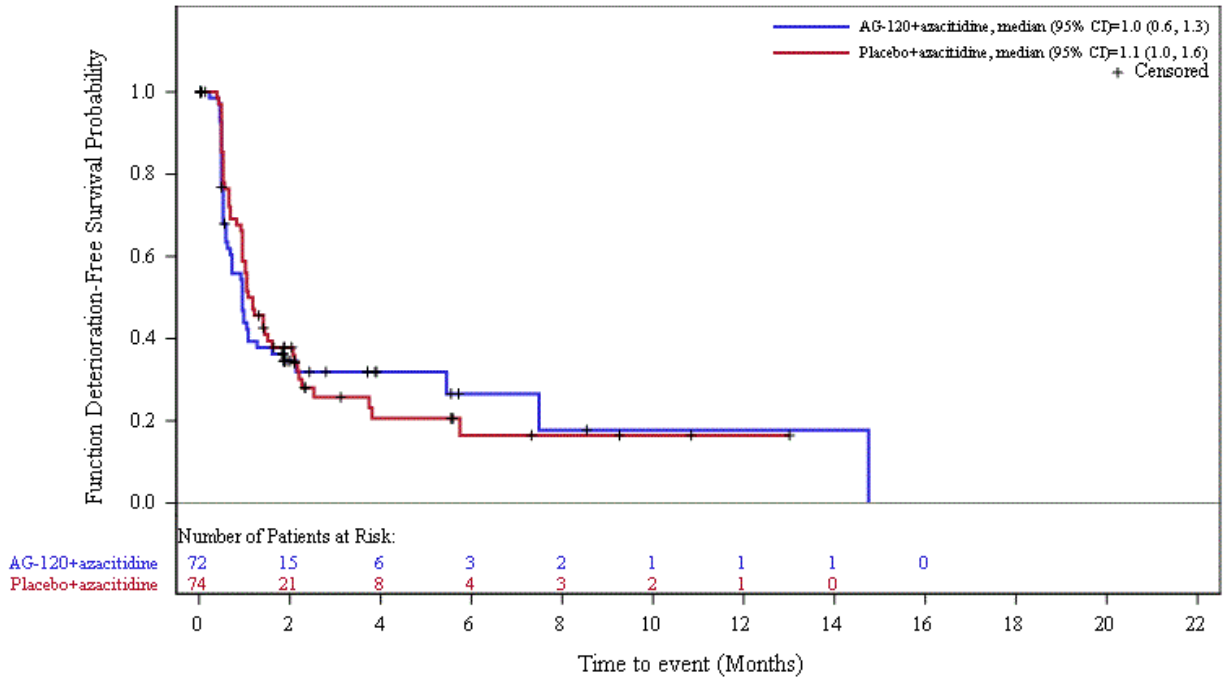

Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

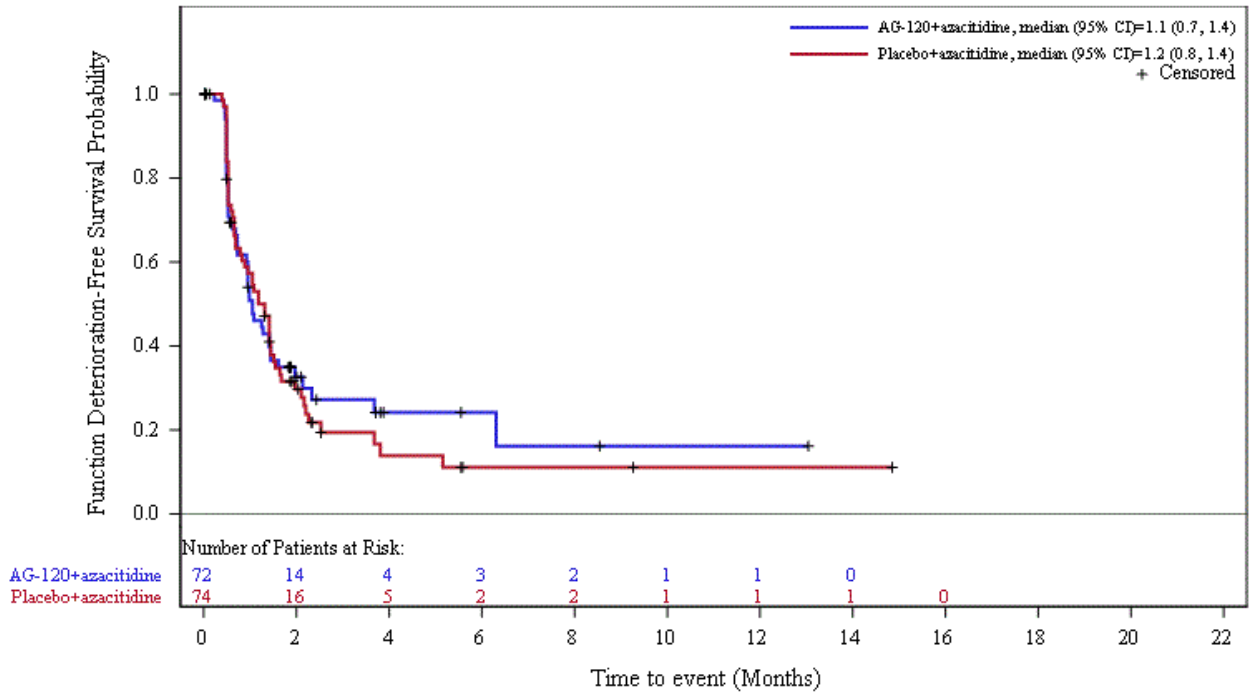

Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

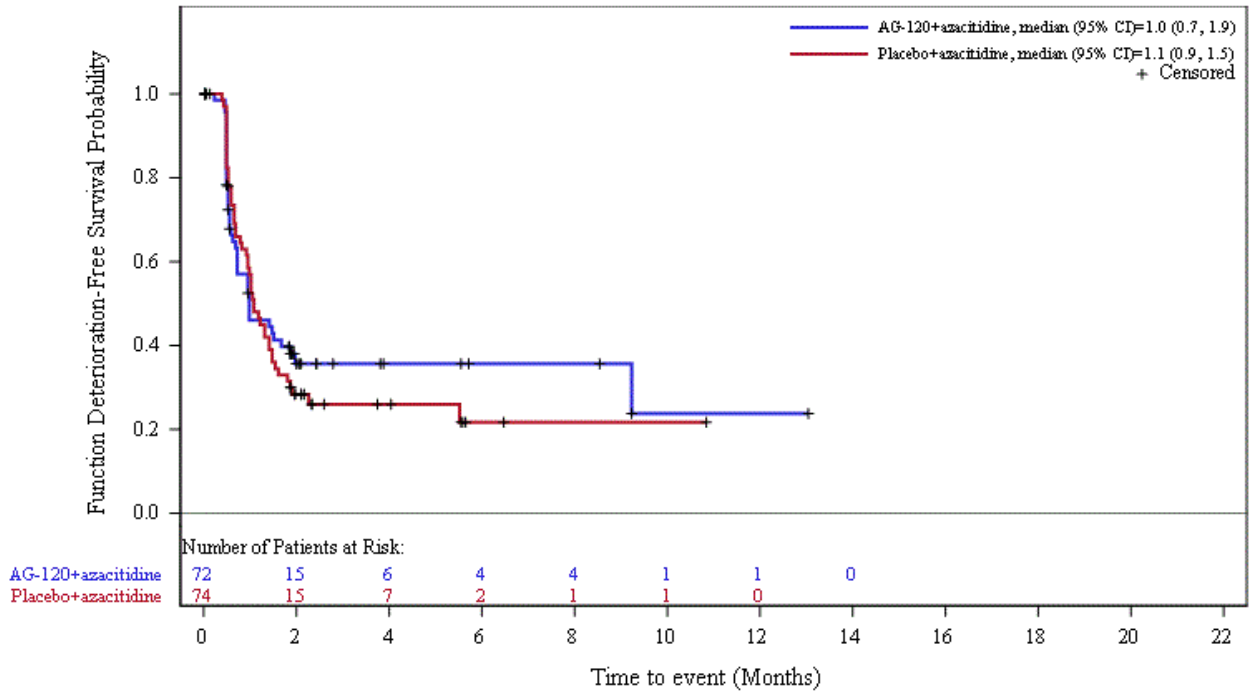

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

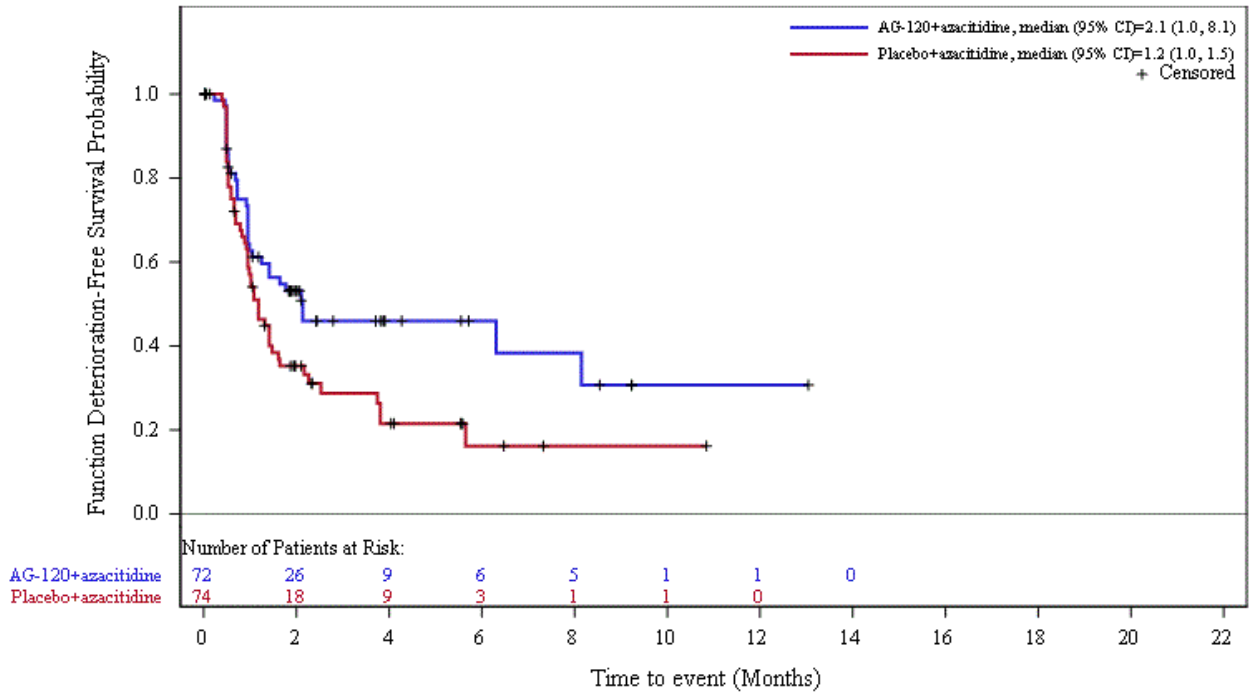

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

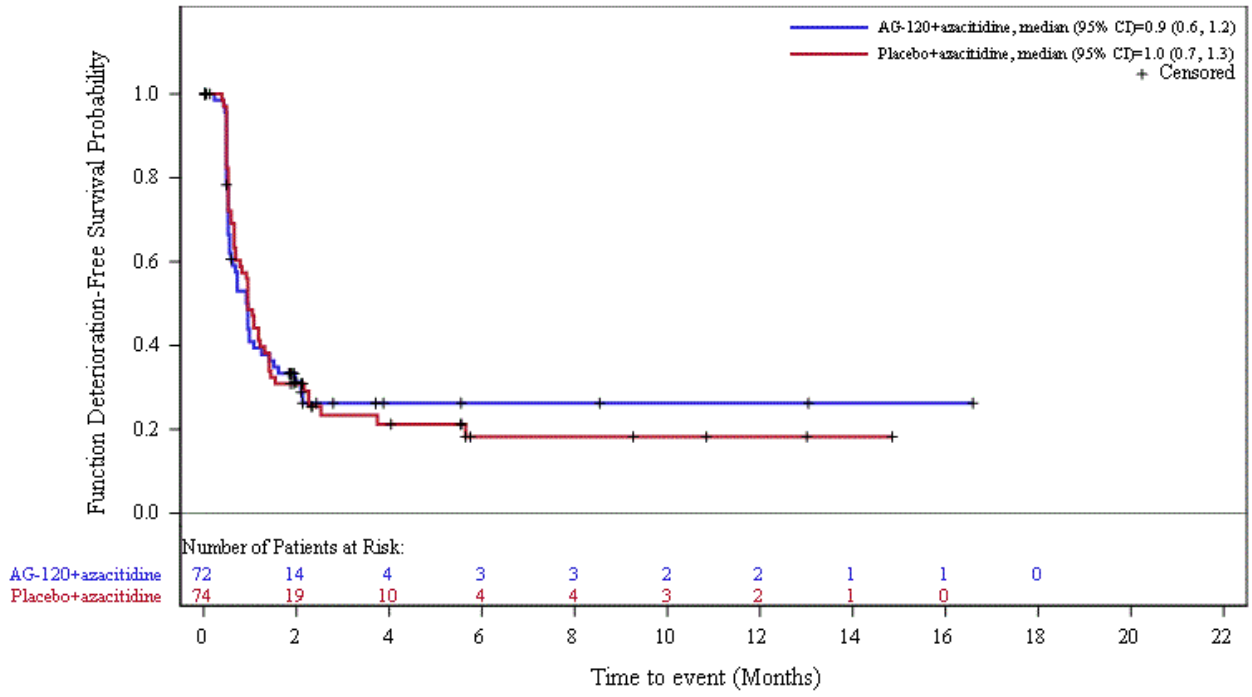

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

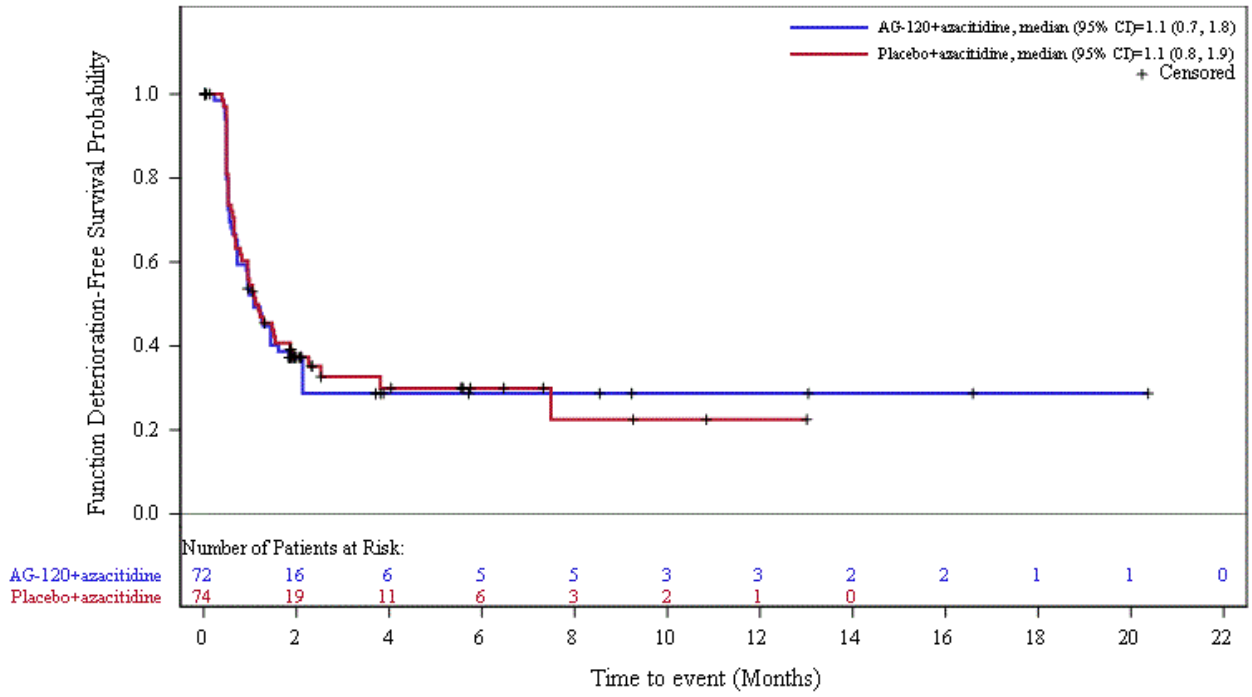

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

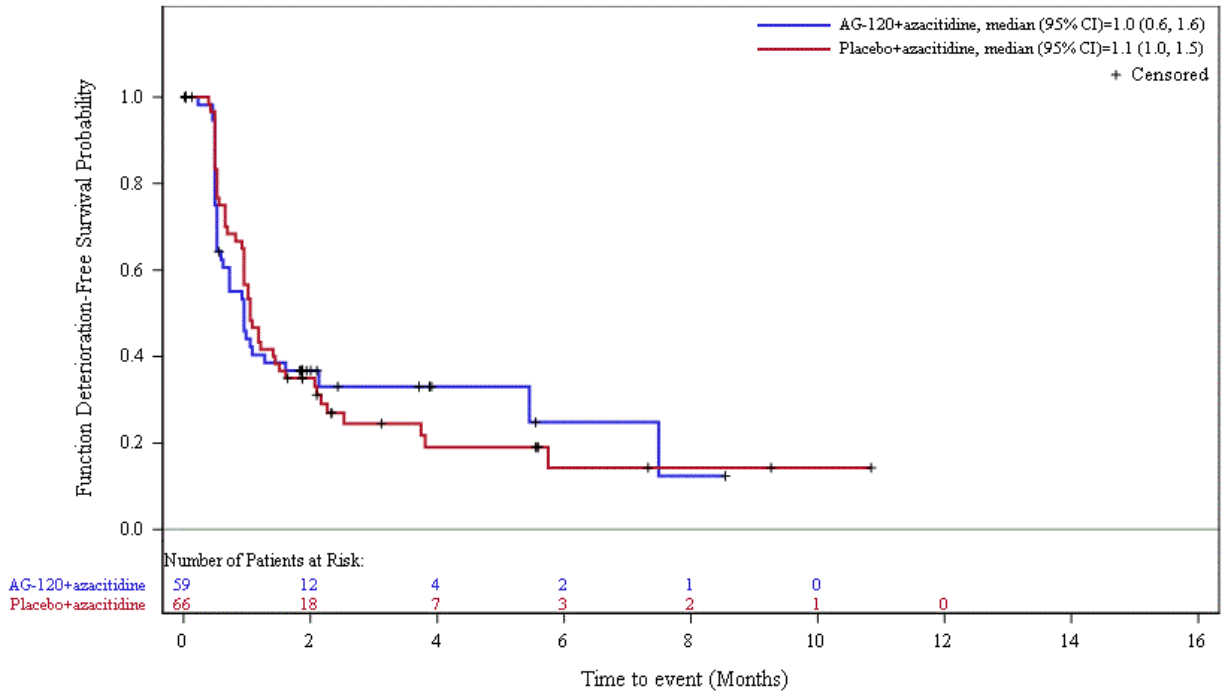

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

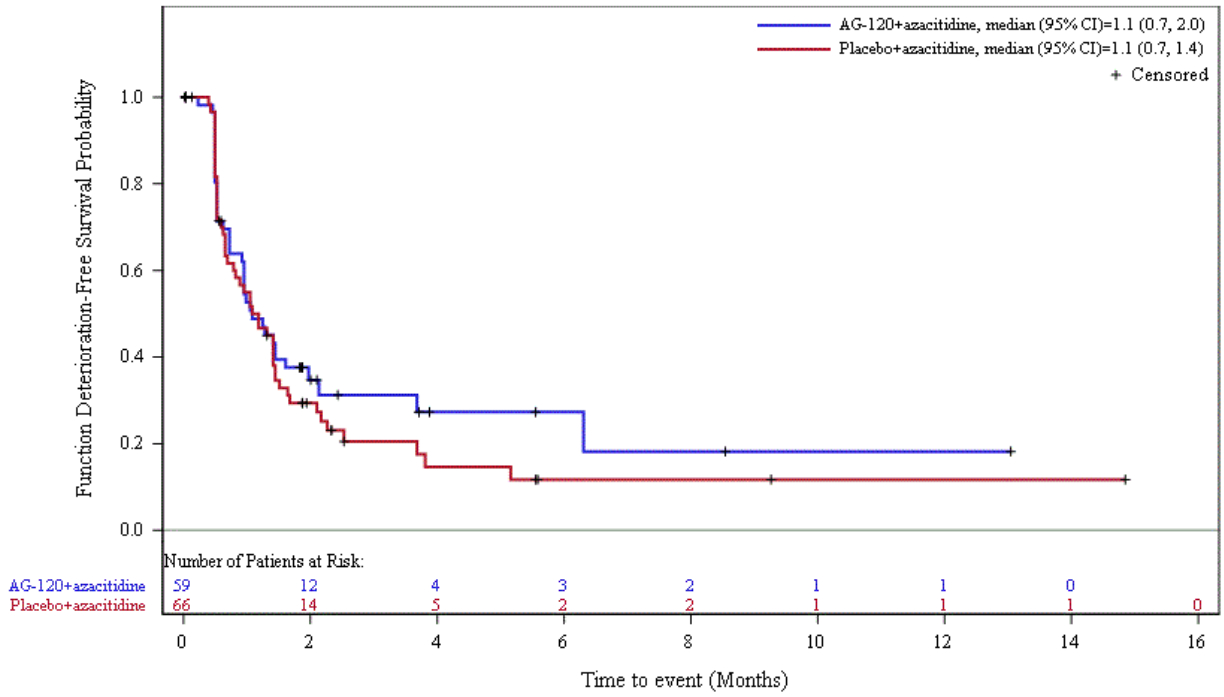

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

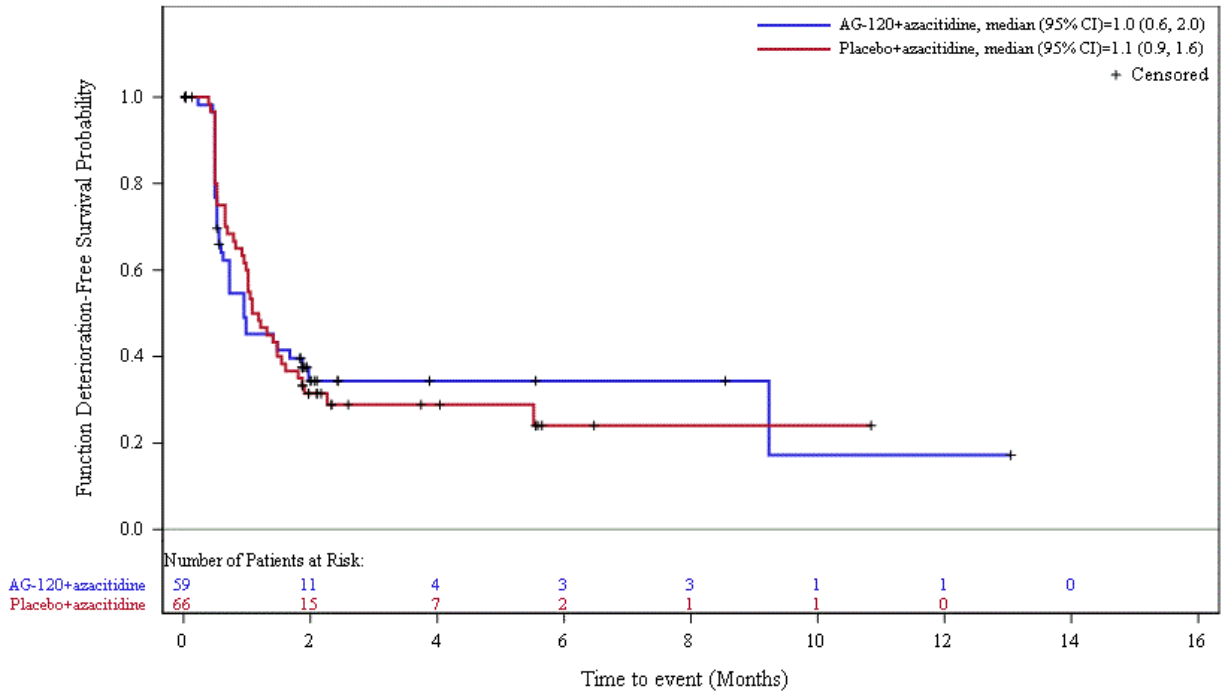

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

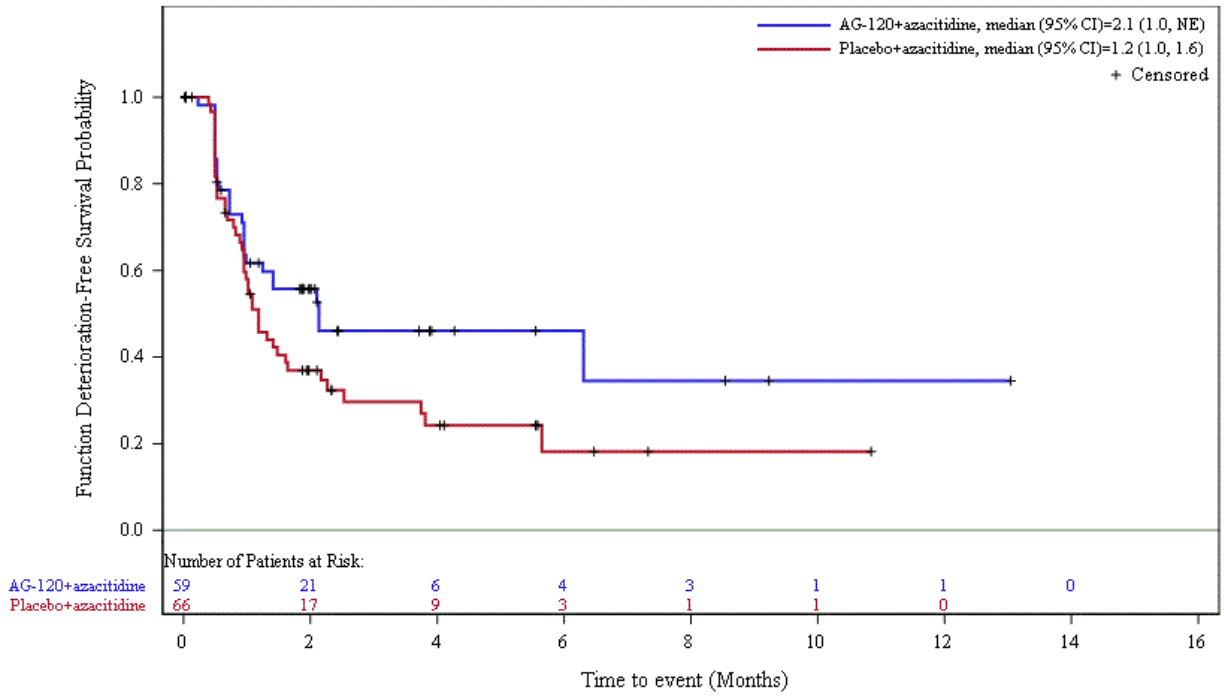

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

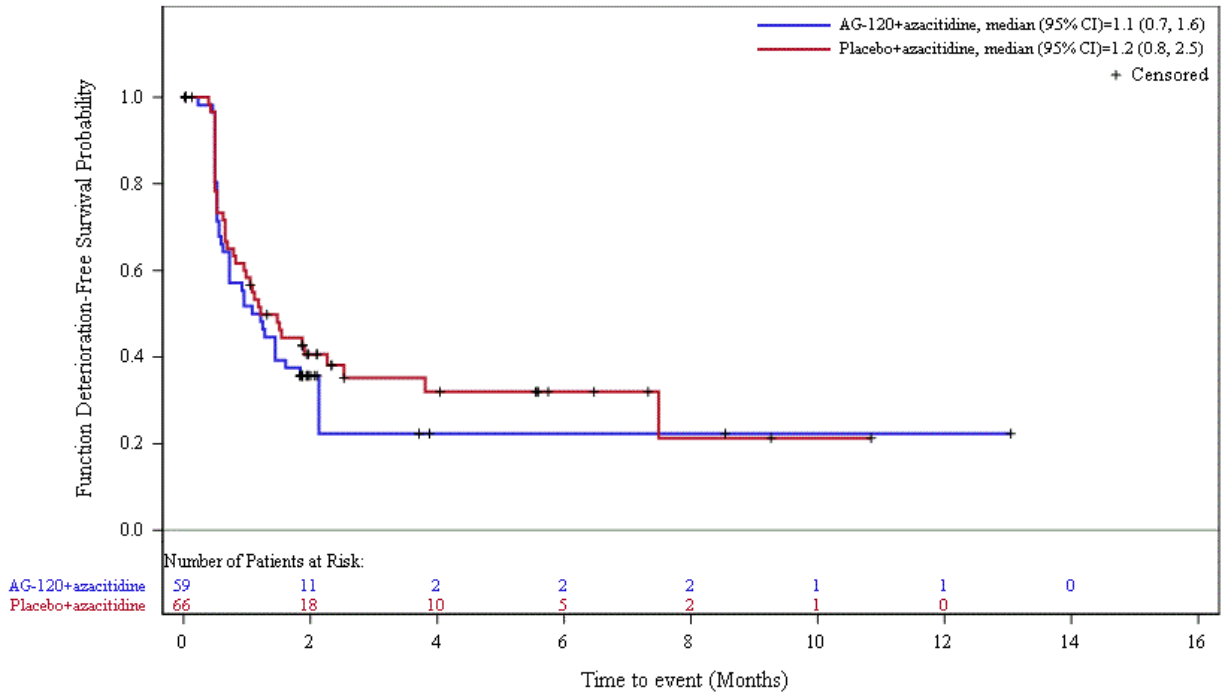

Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde gezeigt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. Für die Skala Globaler Gesundheitsstatus zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib kein Nachteil in einer der Skalen.

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

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse 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.

4.3.1.3.1.8 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.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
AGILE	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 verschlimmerten. Alle UE wurden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Wörterbuch Version 23.1 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: • UE • SUE • Schwere UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE von besonderem Interesse • Weitere UE von Interesse 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 den PT „Progression einer Erkrankung“ aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. 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). <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 de-novo-

Studie	Operationalisierung
	Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Ergebnisse der Datenschnitte 18.03.2021 und 30.06.2022 berichtet.
AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; TEAE: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE 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
AGILE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

UE wurden anhand von MedDRA Version 23.1 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 länger als in der Vergleichsgruppe. Daher ist auch die Wahrscheinlichkeit, ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten, im Ivosidenib + Azacitidin-Arm erhöht. Aus diesem Grund wurde im Rahmen des Dossiers Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) post hoc analysiert. Für die Analyse wurde die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Intervention oder Kontrolle) enthält. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet.

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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		**Placebo + Azacitidin**		**Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	
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					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
70/71 (98,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	73/73 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,97 [0,65; 1,45]	0,8968
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
49/71 (69,0 %)	1,6 [0,6; 2,8]	60/73 (82,2 %)	1,4 [1,1; 1,7]	0,74 [0,50; 1,11]	0,1481
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
66/71 (93,0 %)	0,5 [0,3; 0,7]	69/73 (94,5 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,84 [0,58; 1,21]	0,3371
UE, die zum Therapieabbruch führen					
23/71 (32,4 %)	20,7 [17,0; NE]	20/73 (27,4 %)	NE [10,8; NE]	0,93 [0,49; 1,76]	0,8228
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
70/71 (98,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	73/73 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,97 [0,65; 1,45]	0,8968
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
49/71 (69,0 %)	1,6 [0,6; 2,8]	60/73 (82,2 %)	1,4 [1,1; 1,7]	0,74 [0,50; 1,11]	0,1481
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
66/71 (93,0 %)	0,5 [0,3; 0,7]	69/73 (94,5 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,84 [0,58; 1,21]	0,3371
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
23/71 (32,4 %)	20,7 [17,0; NE]	20/73 (27,4 %)	NE [10,8; NE]	0,93 [0,49; 1,76]	0,8228
UE, die zum Tod führen					
10/71 (14,1 %)	–	21/73 (28,8 %)	–	–	–
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
71/72 (98,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	74/74 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,92 [0,62; 1,37]	0,6786
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
51/72 (70,8 %)	1,6 [0,7; 3,2]	62/74 (83,8 %)	1,4 [1,0; 1,7]	0,72 [0,48; 1,06]	0,0954
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
66/72 (91,7 %)	0,5 [0,4; 0,7]	71/74 (95,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,81 [0,56; 1,17]	0,2562
UE, die zum Therapieabbruch führen					
26/72 (36,1 %)	NE [19,2; NE]	21/74 (28,4 %)	NE [10,8; NE]	0,90 [0,48; 1,67]	0,7311

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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					
71/72 (98,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	74/74 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,92 [0,62; 1,37]	0,6786
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
51/72 (70,8 %)	1,6 [0,7; 3,2]	62/74 (83,8 %)	1,4 [1,0; 1,7]	0,72 [0,48; 1,06]	0,0954
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
66/72 (91,7 %)	0,5 [0,4; 0,7]	71/74 (95,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,81 [0,56; 1,17]	0,2562
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
26/72 (36,1 %)	NE [19,2; NE]	21/74 (28,4 %)	NE [10,8; NE]	0,90 [0,48; 1,67]	0,7311
UE, die zum Tod führen					
11/72 (15,3 %)	–	23/74 (31,1 %)	–	–	–
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
57/58 (98,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	65/65 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,02 [0,67; 1,58]	0,9125
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
43/58 (74,1 %)	1,1 [0,6; 2,6]	53/65 (81,5 %)	1,4 [1,0; 1,7]	0,82 [0,54; 1,26]	0,3738
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
55/58 (94,8 %)	0,5 [0,3; 0,7]	61/65 (93,8 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,97 [0,65; 1,44]	0,8723
UE, die zum Therapieabbruch führen					
21/58 (36,2 %)	20,6 [8,3; NE]	18/65 (27,7 %)	NE [9,8; NE]	0,97 [0,49; 1,90]	0,9276
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
57/58 (98,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	65/65 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,02 [0,67; 1,58]	0,9125
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
43/58 (74,1 %)	1,1 [0,6; 2,6]	53/65 (81,5 %)	1,4 [1,0; 1,7]	0,82 [0,54; 1,26]	0,3738
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
55/58 (94,8 %)	0,5 [0,3; 0,7]	61/65 (93,8 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,97 [0,65; 1,44]	0,8723
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
21/58 (36,2 %)	20,6 [8,3; NE]	18/65 (27,7 %)	NE [9,8; NE]	0,97 [0,49; 1,90]	0,9276
UE, die zum Tod führen					
8/58 (13,8 %)	–	20/65 (30,8 %)	–	–	–
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
57/58 (98,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	66/66 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,01 [0,66; 1,56]	0,9465

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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)					
45/58 (77,6 %)	1,4 [0,6; 2,6]	55/66 (83,3 %)	1,3 [0,9; 1,7]	0,81 [0,53; 1,23]	0,3168
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
55/58 (94,8 %)	0,5 [0,3; 0,7]	63/66 (95,5 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,96 [0,65; 1,43]	0,8440
UE, die zum Therapieabbruch führen					
24/58 (41,4 %)	20,7 [11,9; NE]	19/66 (28,8 %)	NE [10,8; NE]	0,95 [0,49; 1,84]	0,8842
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
57/58 (98,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	66/66 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,01 [0,66; 1,56]	0,9465
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
45/58 (77,6 %)	1,4 [0,6; 2,6]	55/66 (83,3 %)	1,3 [0,9; 1,7]	0,81 [0,53; 1,23]	0,3168
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
55/58 (94,8 %)	0,5 [0,3; 0,7]	63/66 (95,5 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,96 [0,65; 1,43]	0,8440
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
24/58 (41,4 %)	20,7 [11,9; NE]	19/66 (28,8 %)	NE [10,8; NE]	0,95 [0,49; 1,84]	0,8842
UE, die zum Tod führen					
8/58 (13,8 %)	–	22/66 (33,3 %)	–	–	–

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; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 traten in der Studie AGILE in der Gesamtpopulation UE in beiden Behandlungsgruppen mit etwa gleicher Häufigkeit auf (Ivosidenib + Azacitidin: 98,6 %; Placebo + Azacitidin: 100 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines UE war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,65; 1,45], p-Wert:0,8968). Die Analysen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigten vergleichbare statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm traten UE bei 98,6 % und im Placebo + Azacitidin-Arm bei 100 % der Patienten auf (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,62; 1,37], p-Wert: 0,6786). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren in beiden Datenschnitten konsistent zur

Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird. Die Analysen der UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten jeweils die gleichen Ergebnisse.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 in der Studie AGILE in der Gesamtpopulation im Ivosidenib + Azacitidin-Arm geringer (69,0 %) als im Placebo + Azacitidin-Arm (82,2 %). Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,50; 1,11], p-Wert: 0,1481). Die Analysen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigten vergleichbare statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm traten SUE bei 70,8 % und im Placebo + Azacitidin-Arm bei 83,8 % der Patienten auf (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,48; 1,06], p-Wert: 0,0954). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation war in beiden Datenschnitten konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird. Die Analysen der SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten jeweils die gleichen Ergebnisse.

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 traten in der Studie AGILE in der Gesamtpopulation schwere UE (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) in beiden Behandlungsgruppen mit etwa gleicher Häufigkeit auf (Ivosidenib + Azacitidin: 93,0 %; Placebo + Azacitidin: 94,5 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,58; 1,21], p-Wert: 0,3371). Die Analysen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigten vergleichbare statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm traten schwere UE bei 91,7 % und im Placebo + Azacitidin-Arm bei 95,9 % der Patienten auf (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,56; 1,17], p-Wert: 0,2562). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation war in beiden Datenschnitten konsistent zur Gesamtpopulation. Die Analysen der schweren UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten jeweils die gleichen Ergebnisse.

Der Anteil der Patienten, die die Therapie mit einem der Studienpräparate aufgrund von UE abbrachen, lag in der Studie AGILE zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 bei der Gesamtpopulation im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei 32,4 % und im Placebo + Azacitidin-Arm bei 27,4 %. Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,49; 1,76], p-Wert: 0,8228). Die Analysen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigten vergleichbare statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm brachen 36,1 % der Patienten und im Placebo + Azacitidin-Arm die brachen 28,4 % der Patienten die Therapie mit einem der Studienpräparate aufgrund von UE ab (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,48; 1,67], p-Wert: 0,7311). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation war in beiden Datenschnitten konsistent zur Gesamtpopulation. Die Analysen der UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten jeweils die gleichen Ergebnisse.

Die Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

Der Anteil der Patienten mit einem UE, das zum Tod führt, lag in der Studie AGILE zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 bei der Gesamtpopulation im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei 14,1 % und im Placebo + Azacitidin-Arm bei 28,8 %. Die Analysen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigten vergleichbare Ergebnisse. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm hatten 15,3 % der Patienten und im Placebo + Azacitidin-Arm 31,1 % der Patienten ein UE, das zum Tod führt. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren in beiden Datenschnitten konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird. Die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin zeigt damit im Vergleich zur Azacitidin Monotherapie ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So waren insbesondere Behandlungsabbrüche aufgrund von UE sowohl im Ivosidenib + Azacitidin-Arm als auch im Placebo + Azacitidin-Arm ähnlich. UE, die zum Tod führen, wurden in der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin halbiert. Darüber hinaus berichteten in der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin weniger Patienten über SUE als in der Gruppe Placebo + Azacitidin.

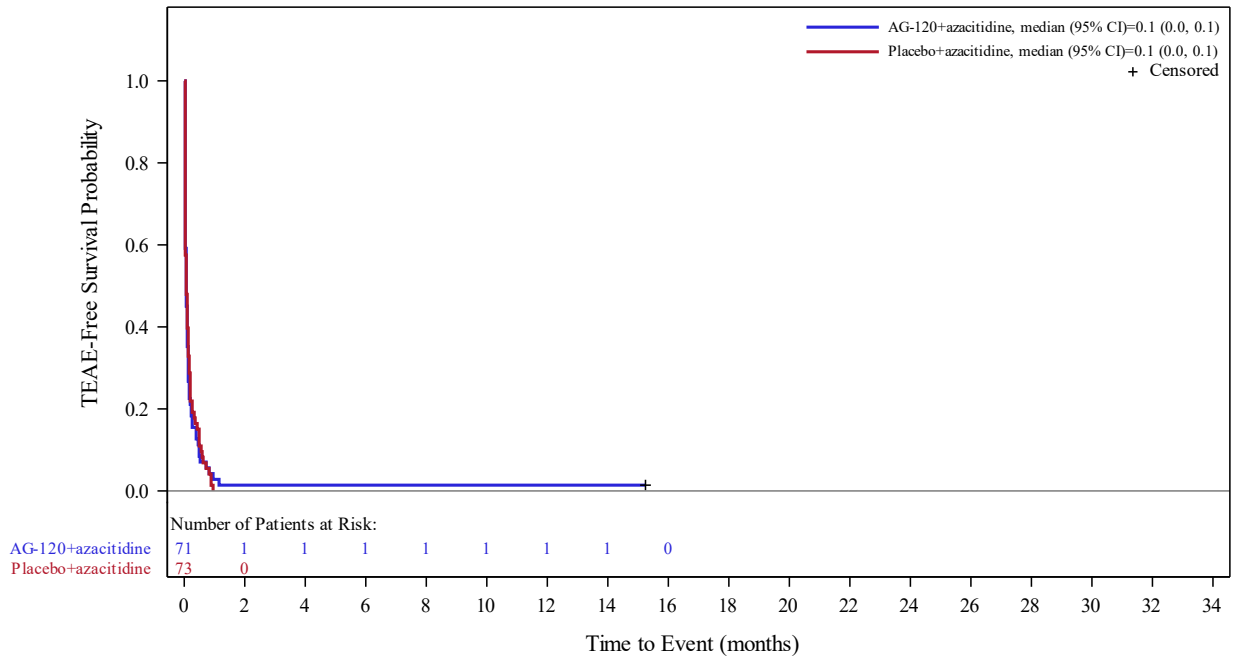

Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

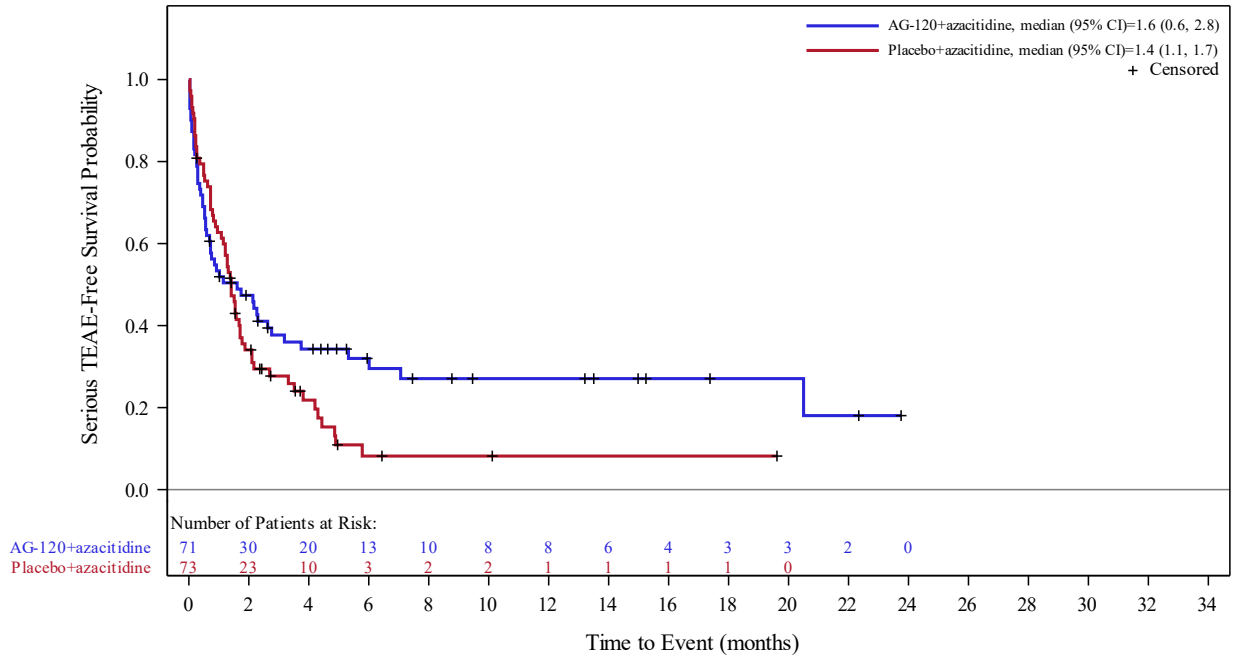

Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

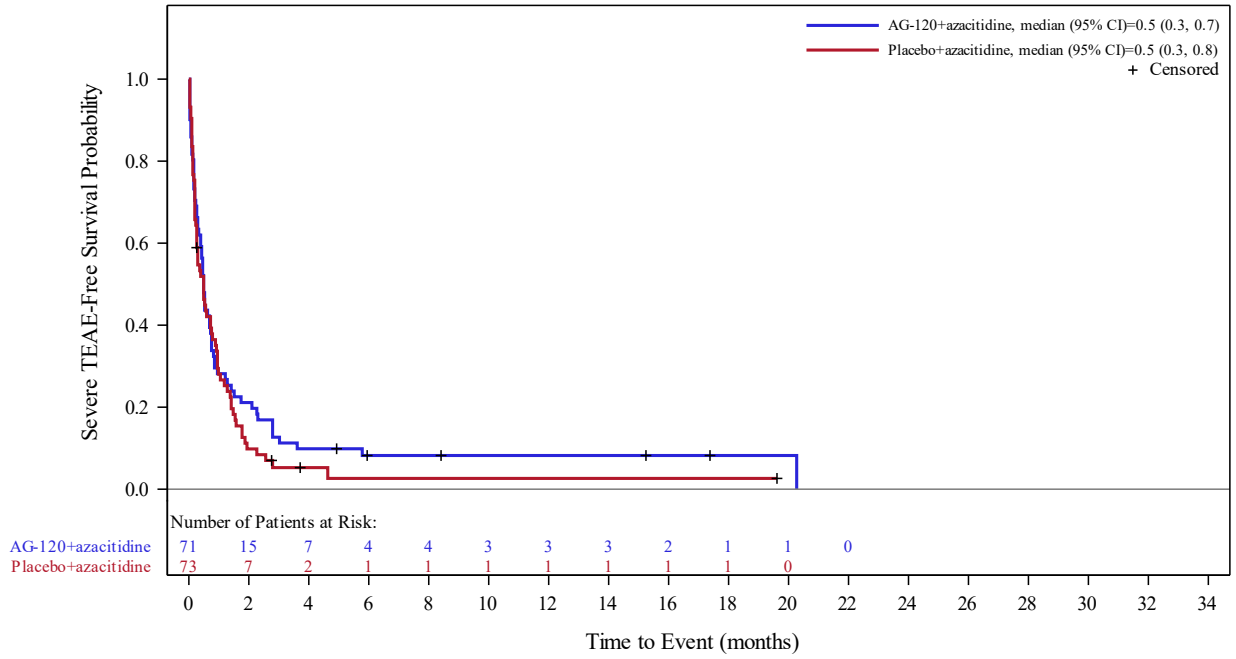

Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

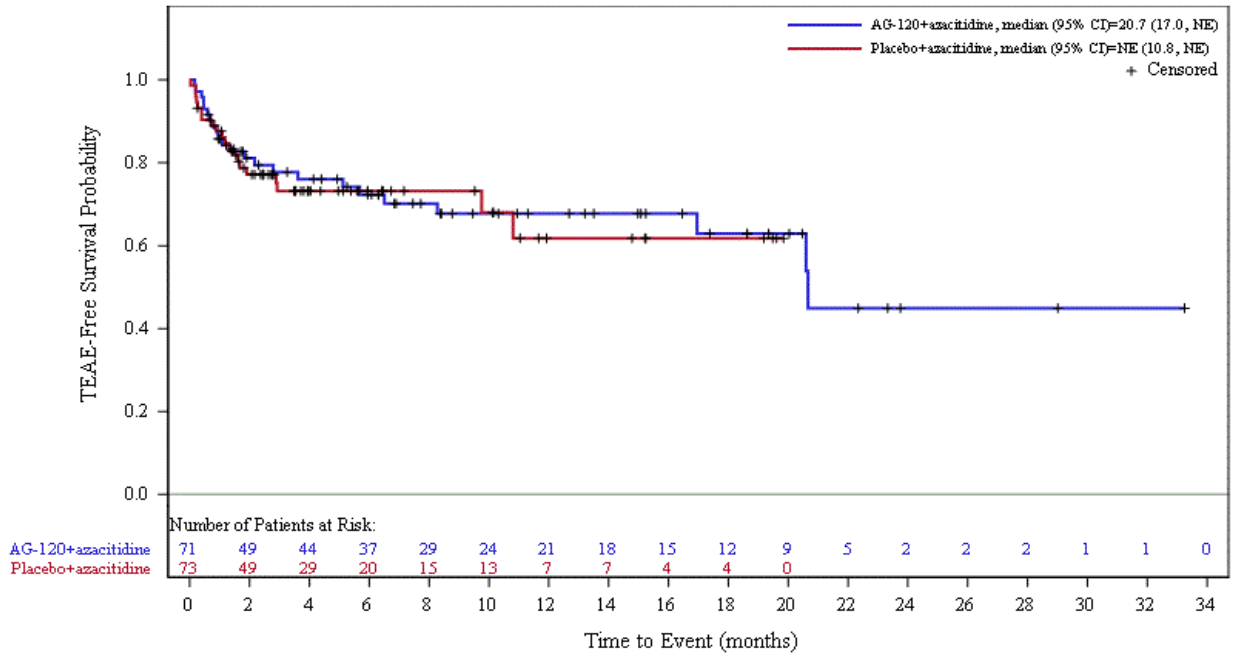

Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

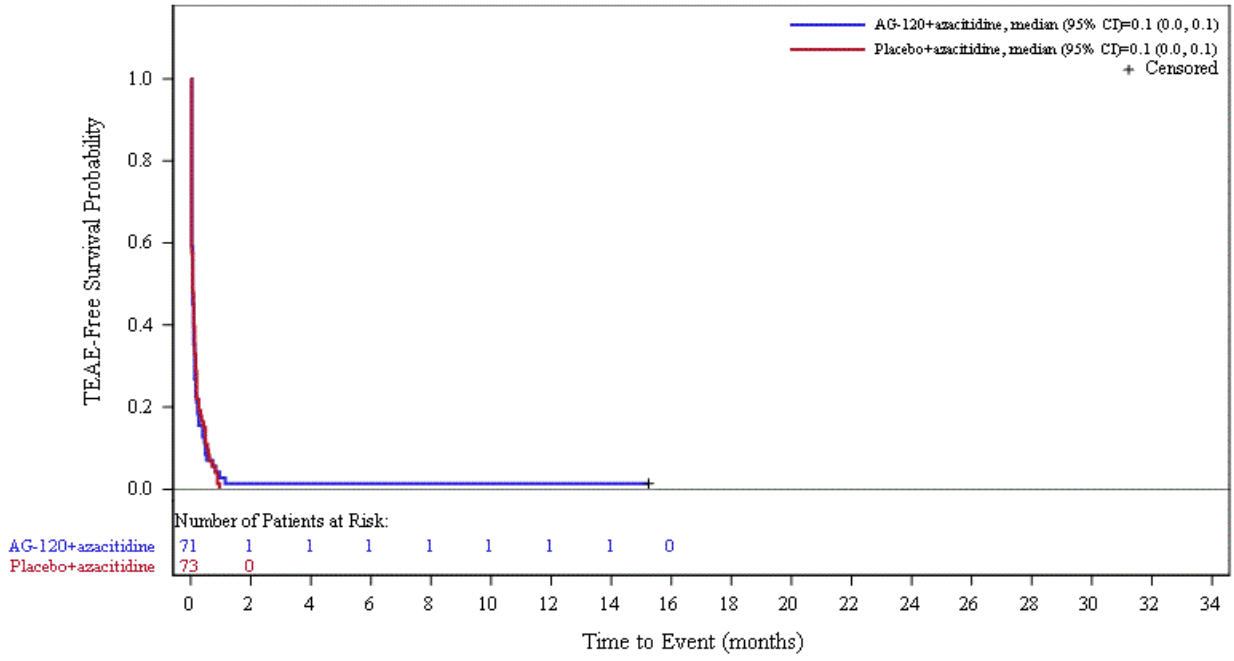

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

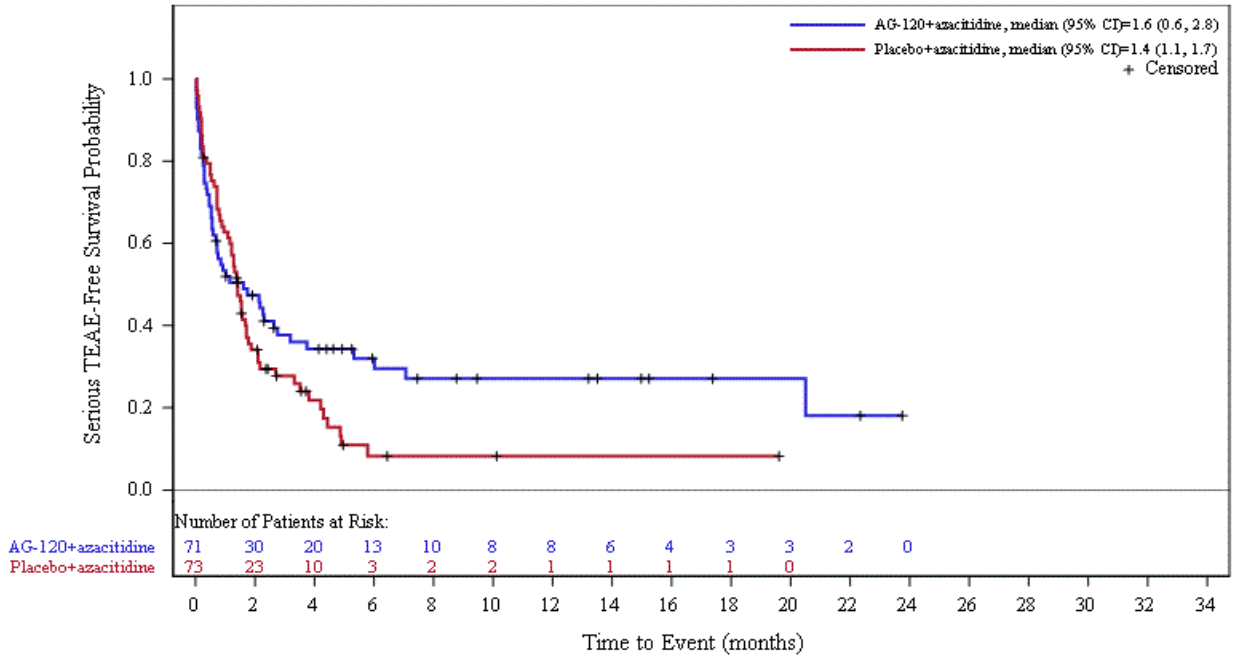

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

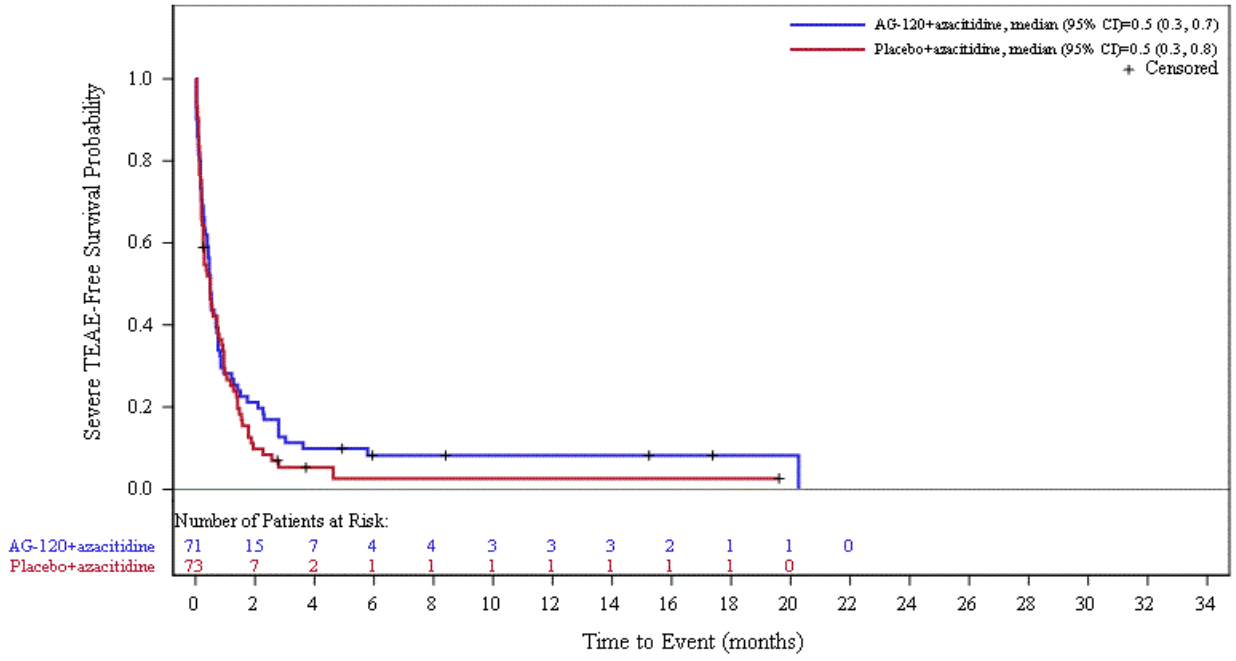

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

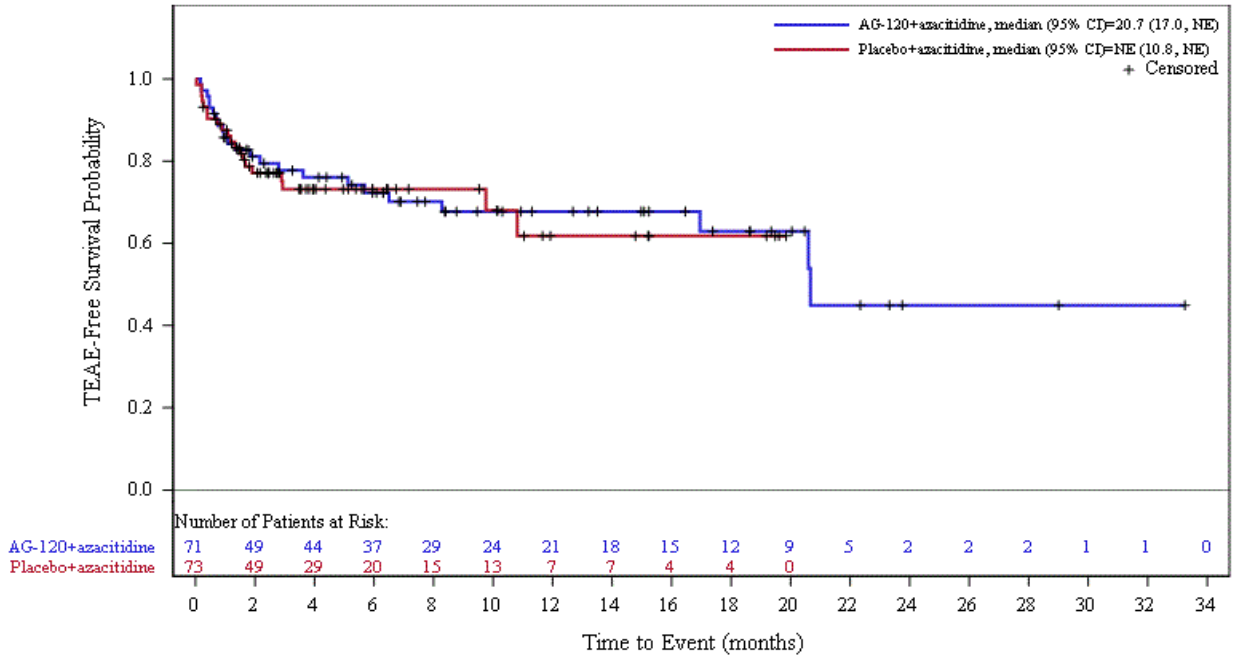

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

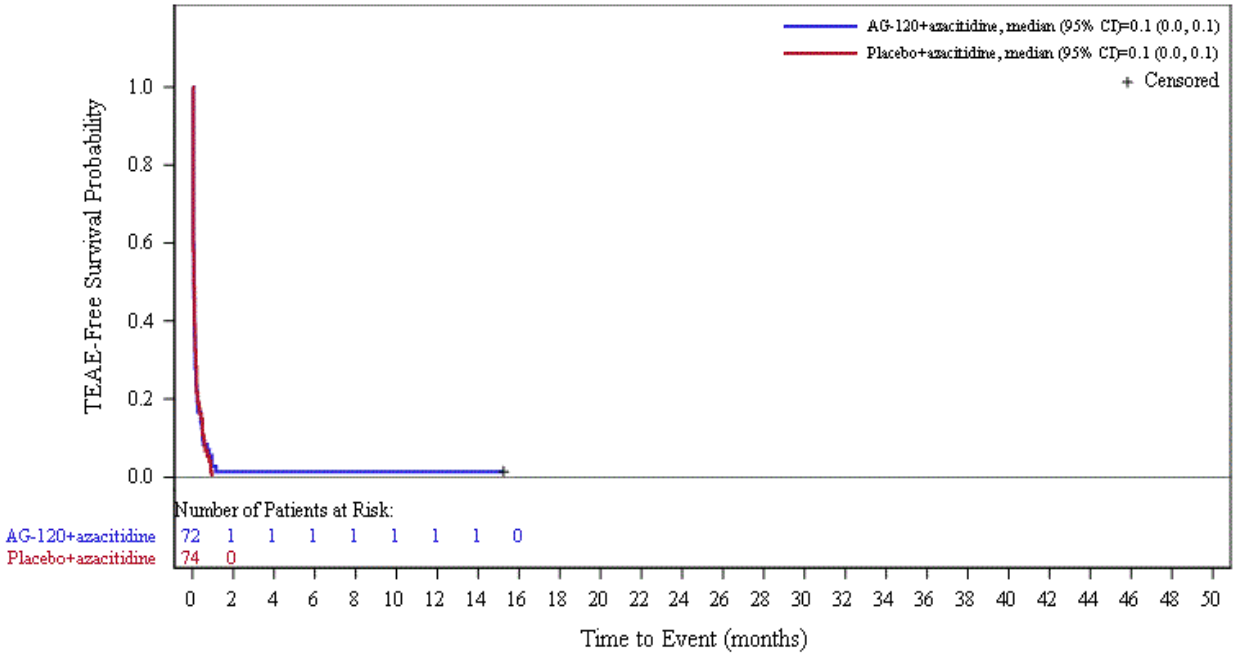

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

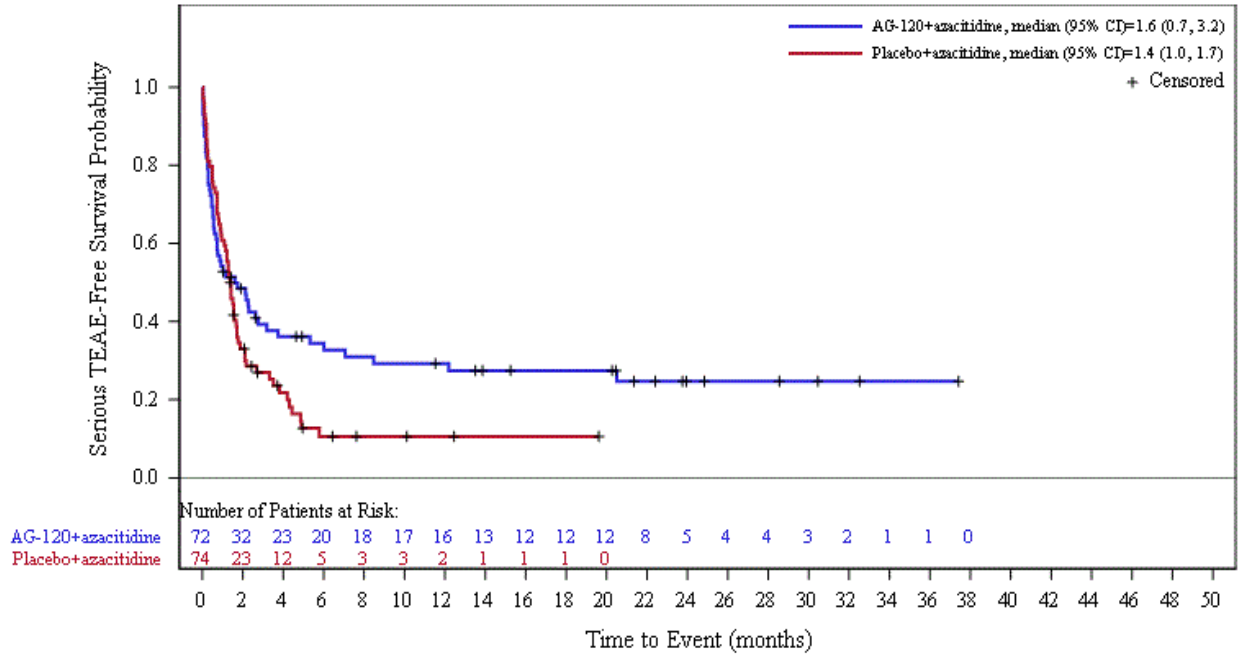

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

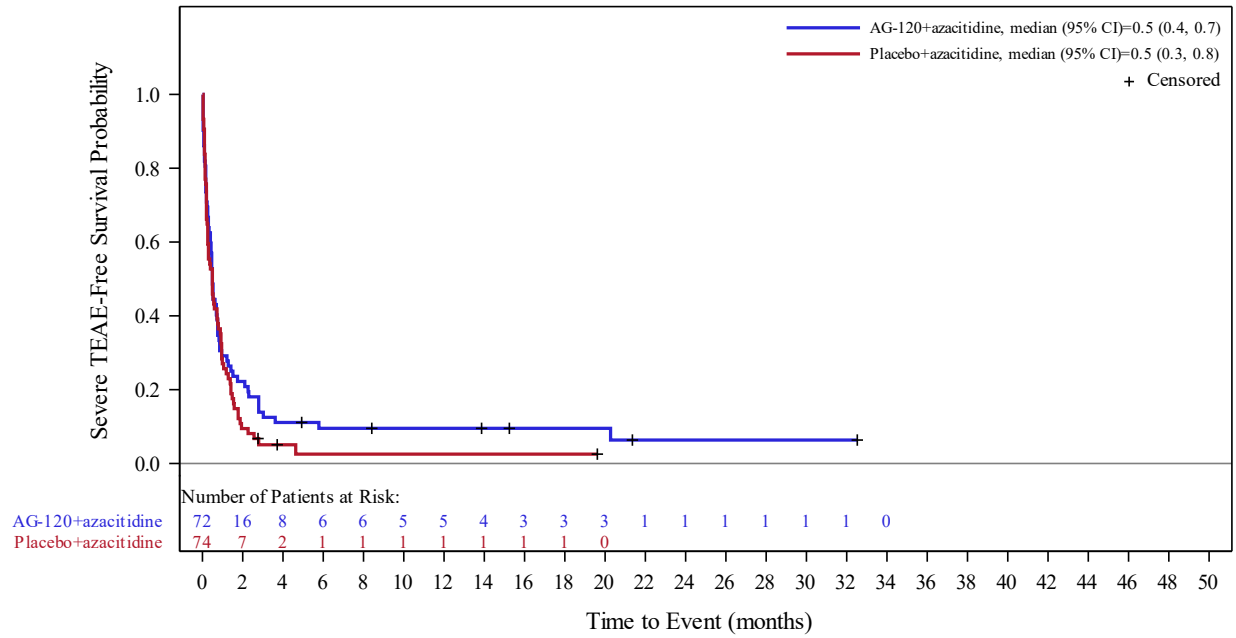

Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

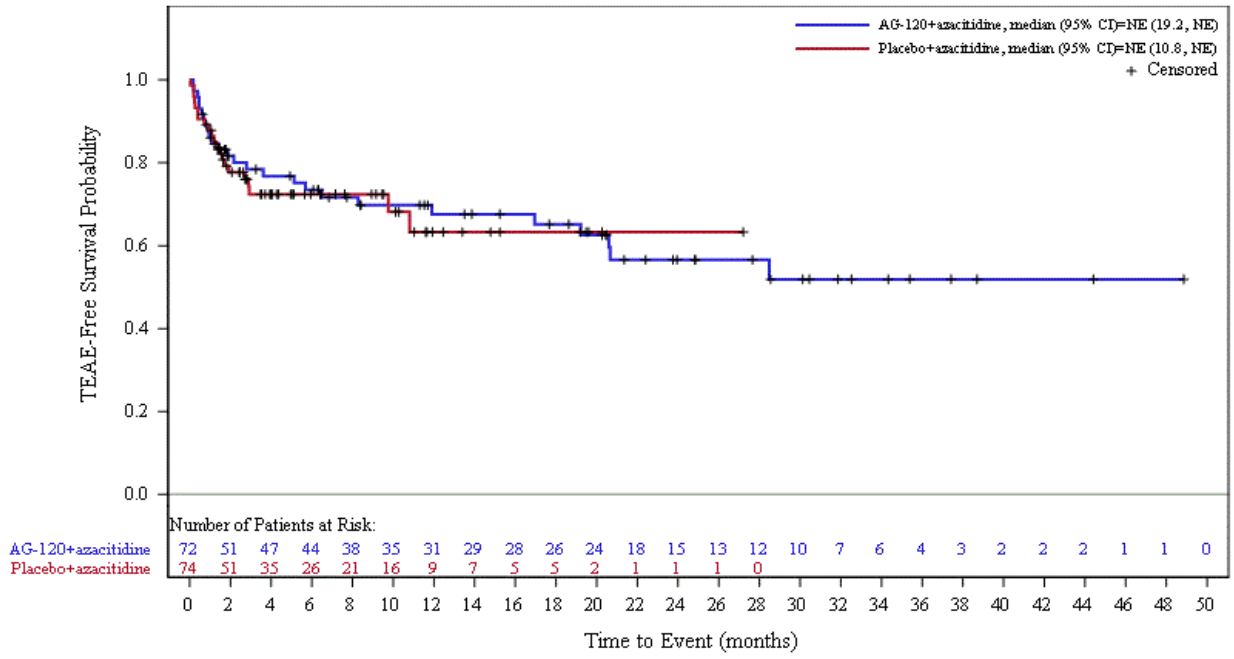

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

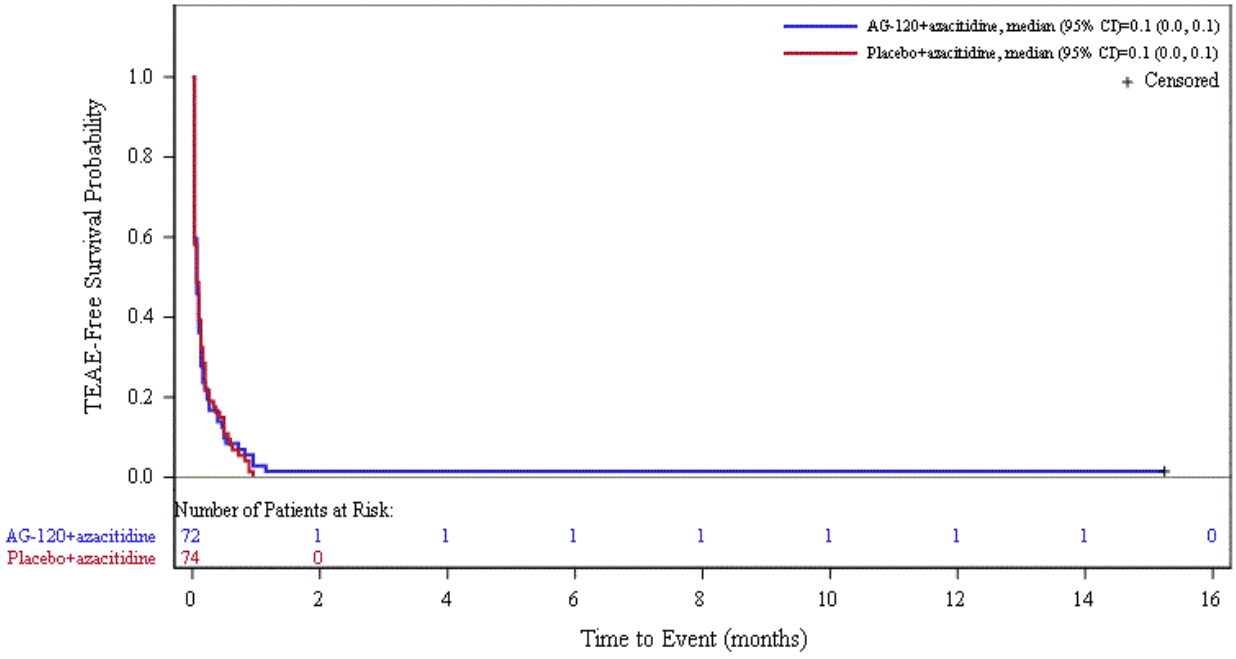

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

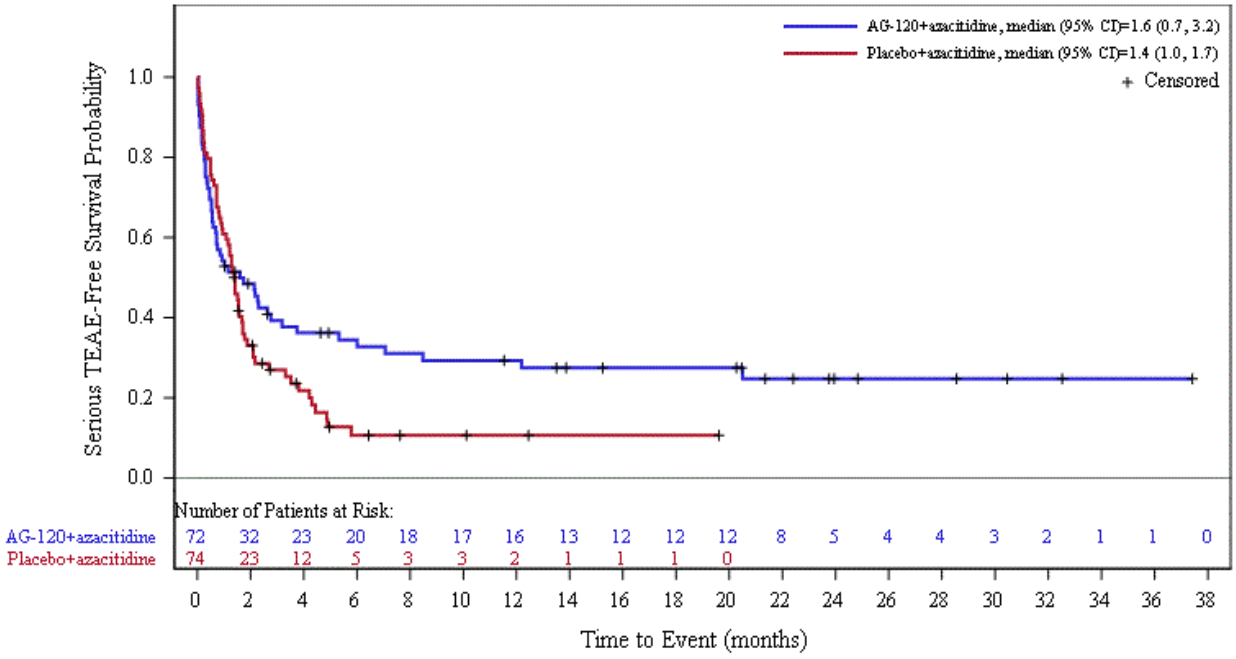

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

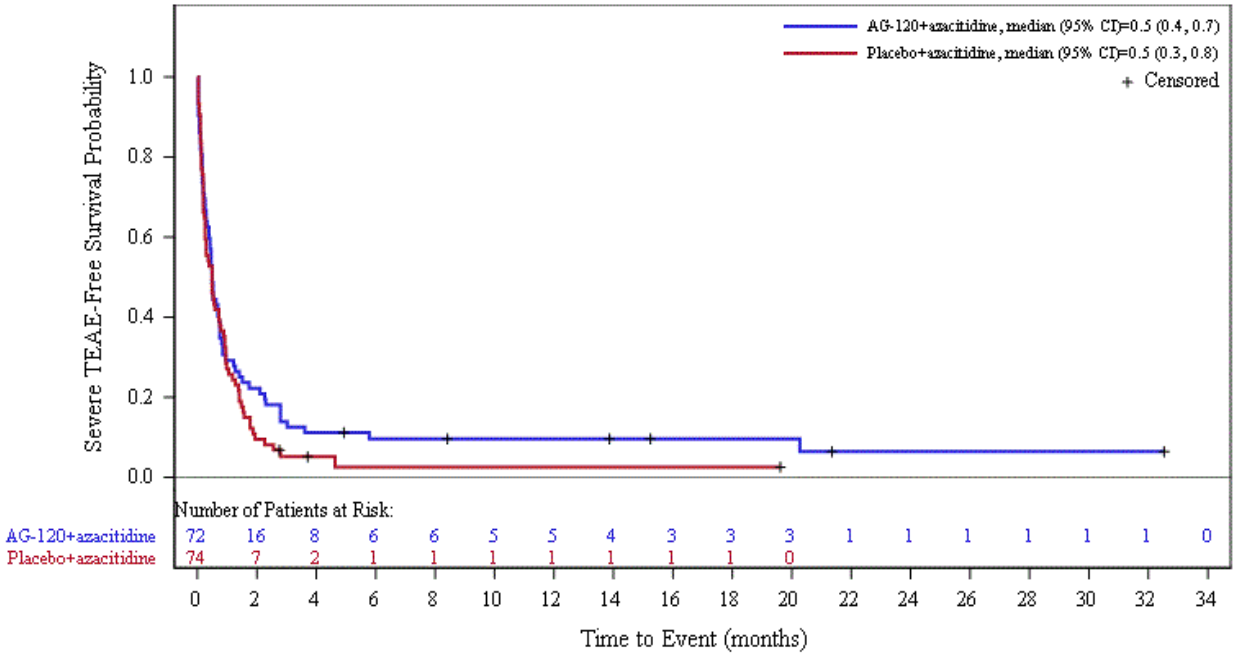

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

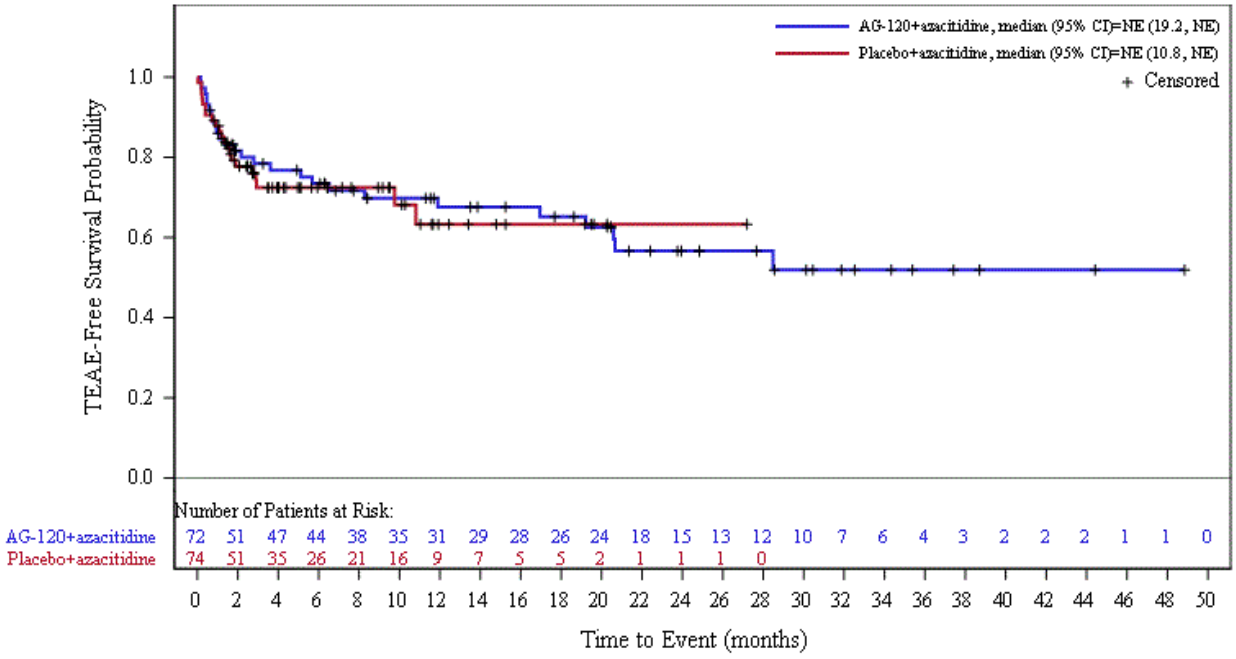

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

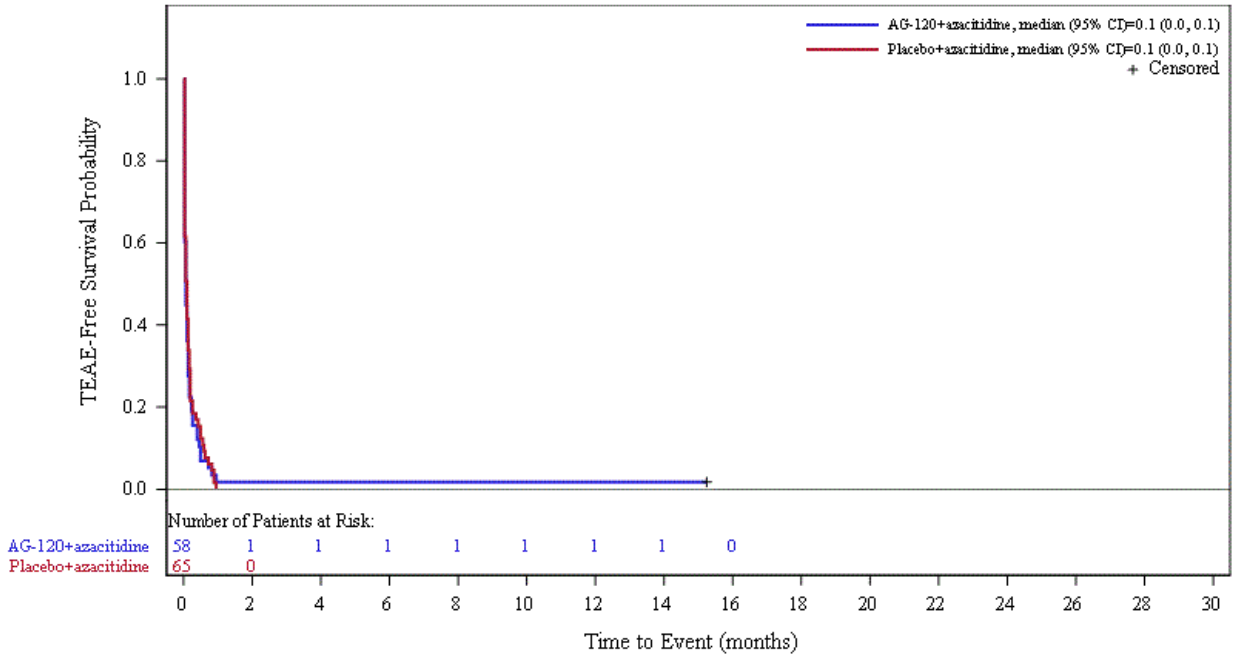

Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

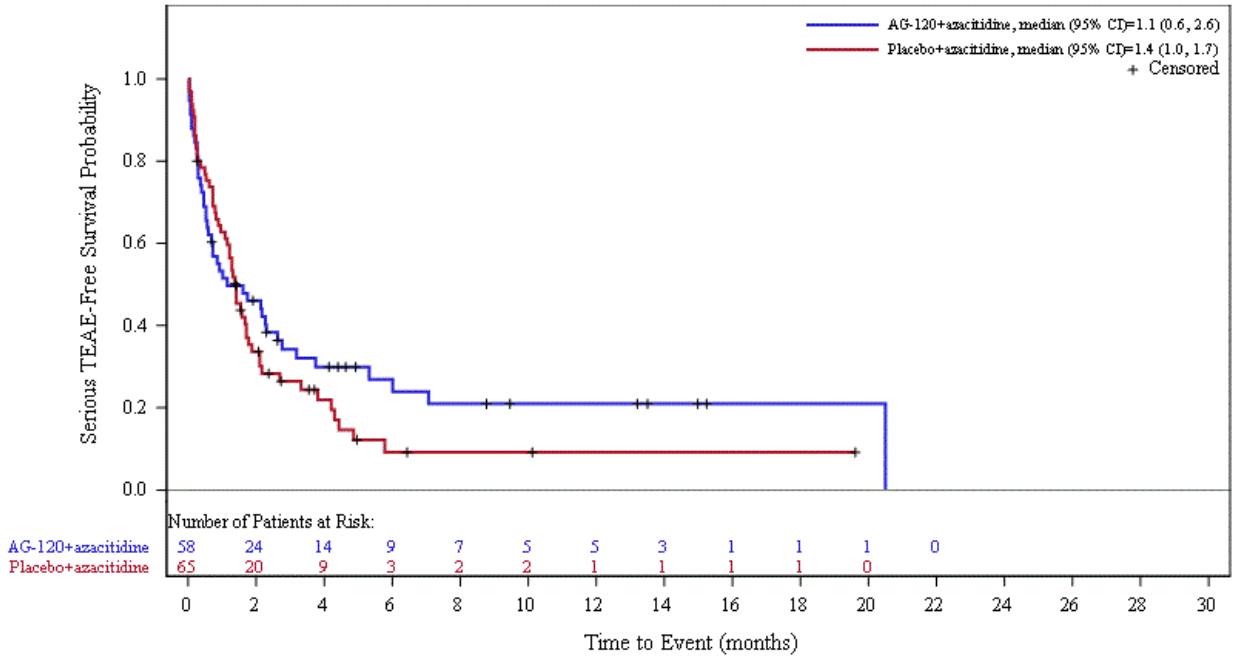

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

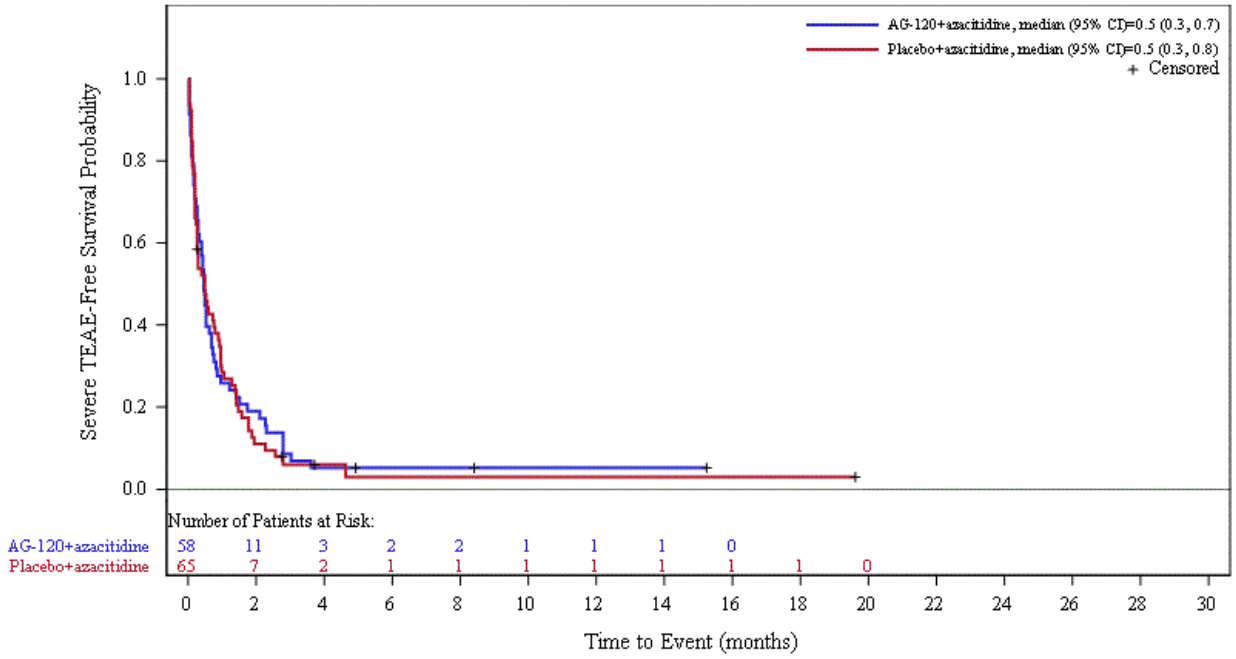

Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

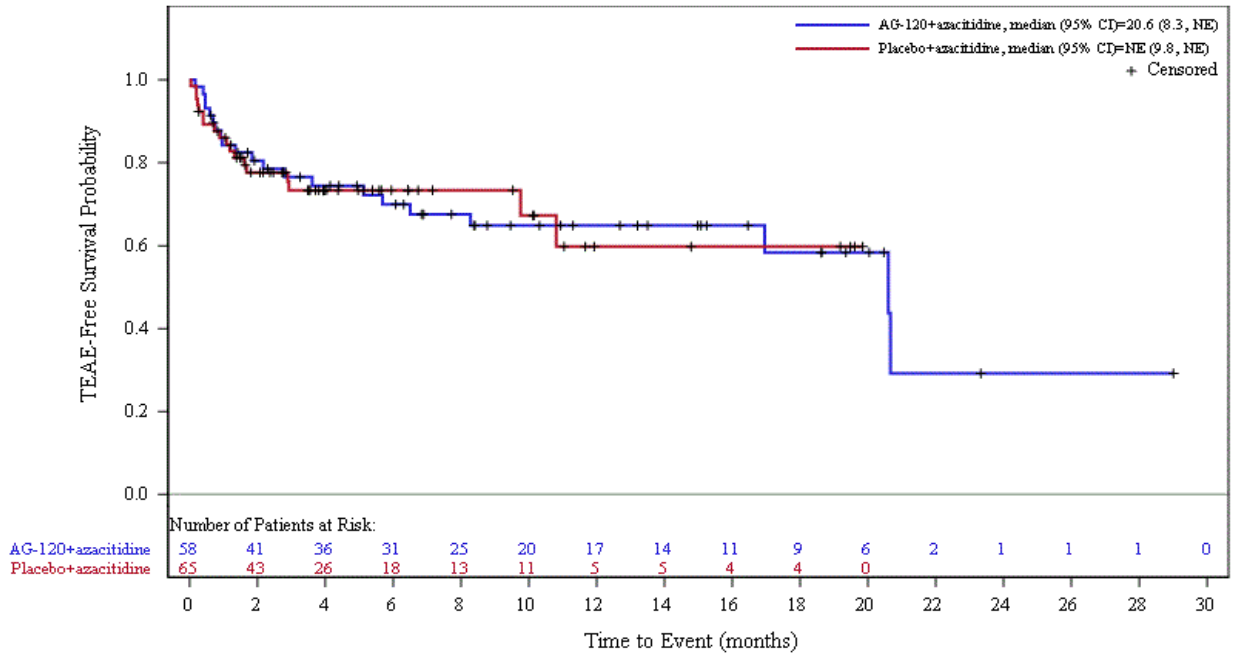

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

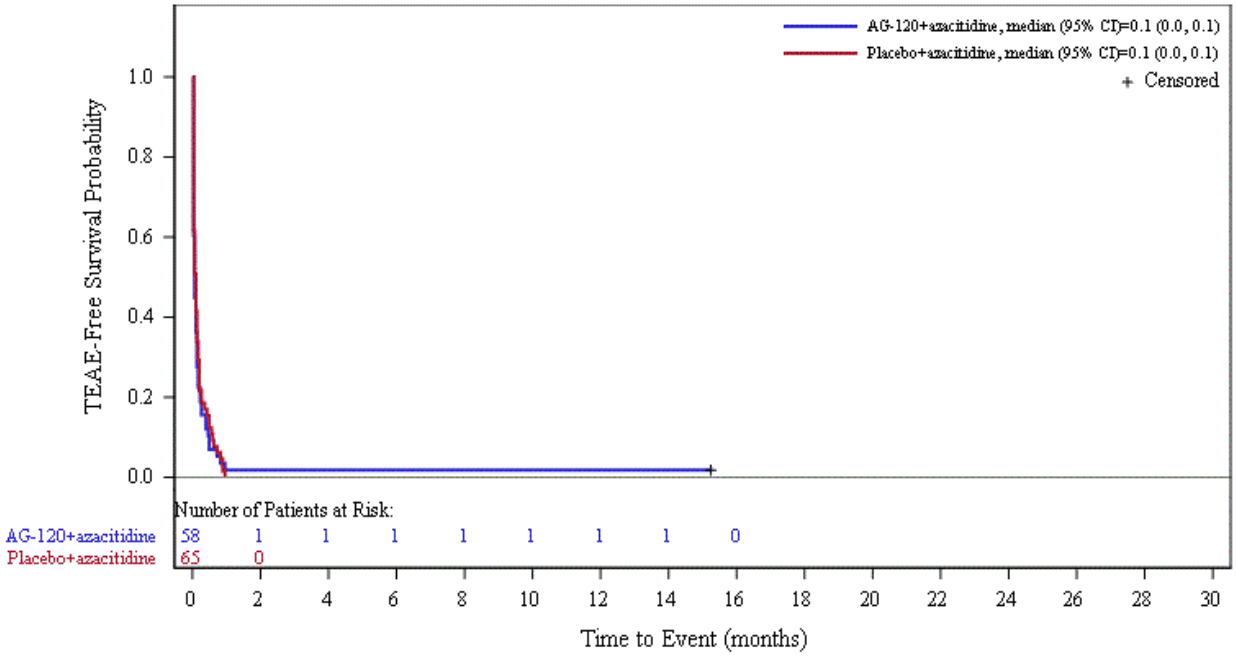

Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

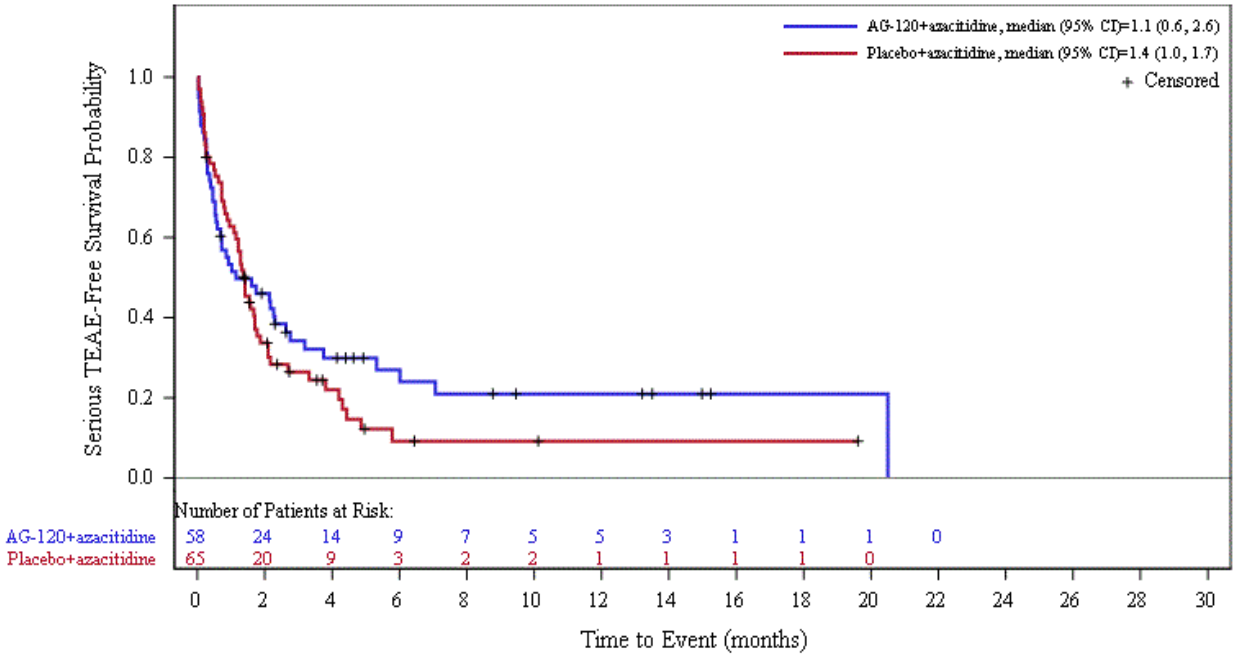

Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

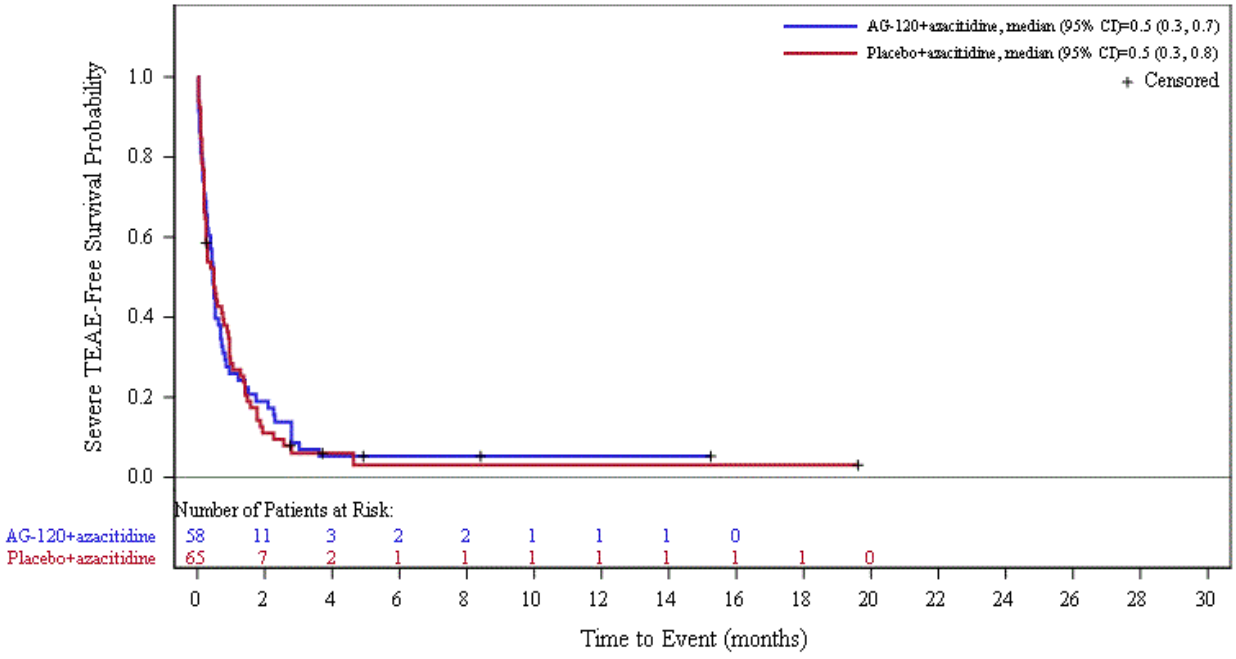

Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

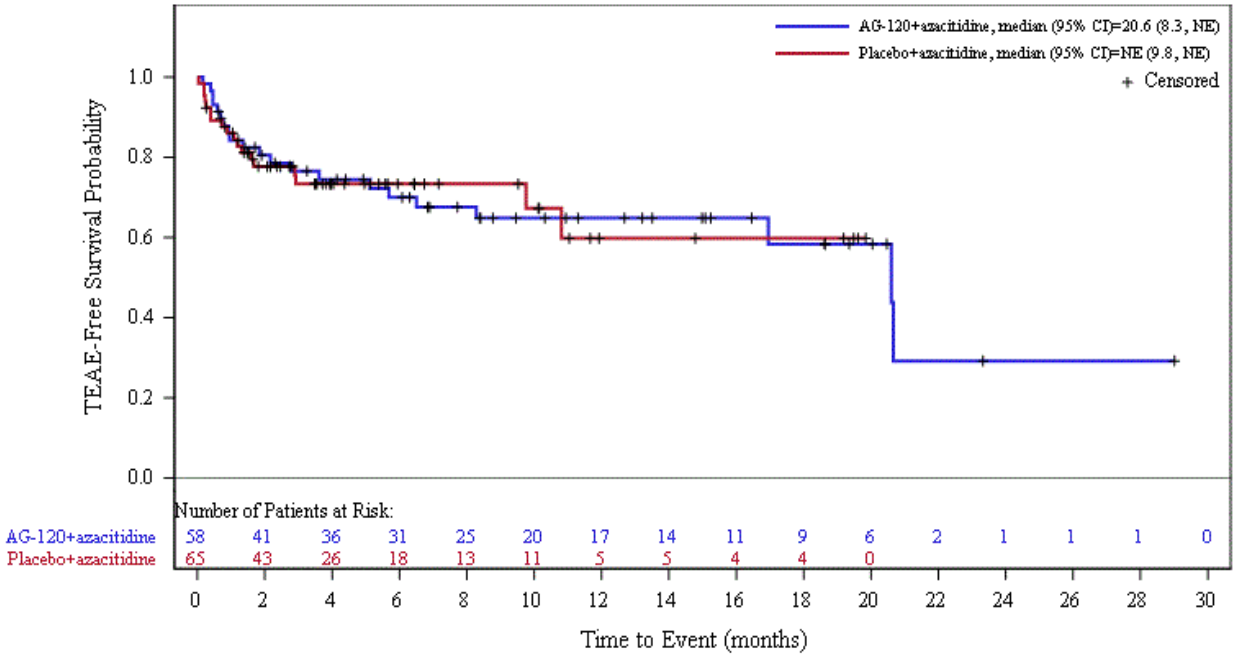

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

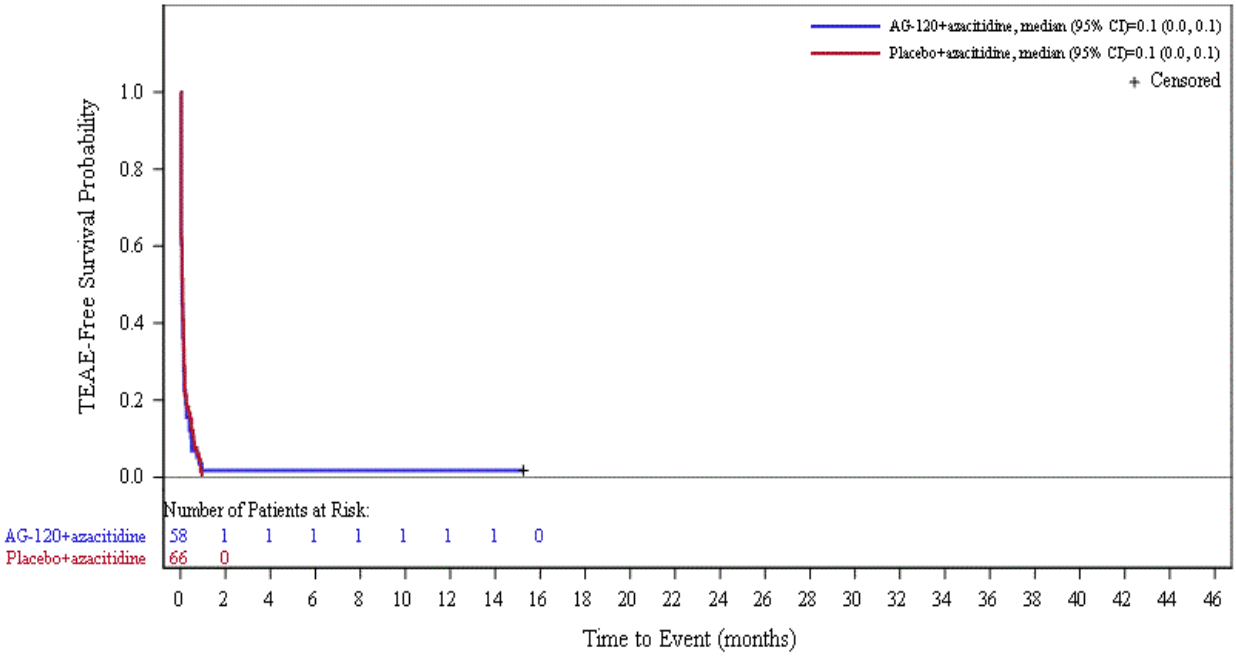

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

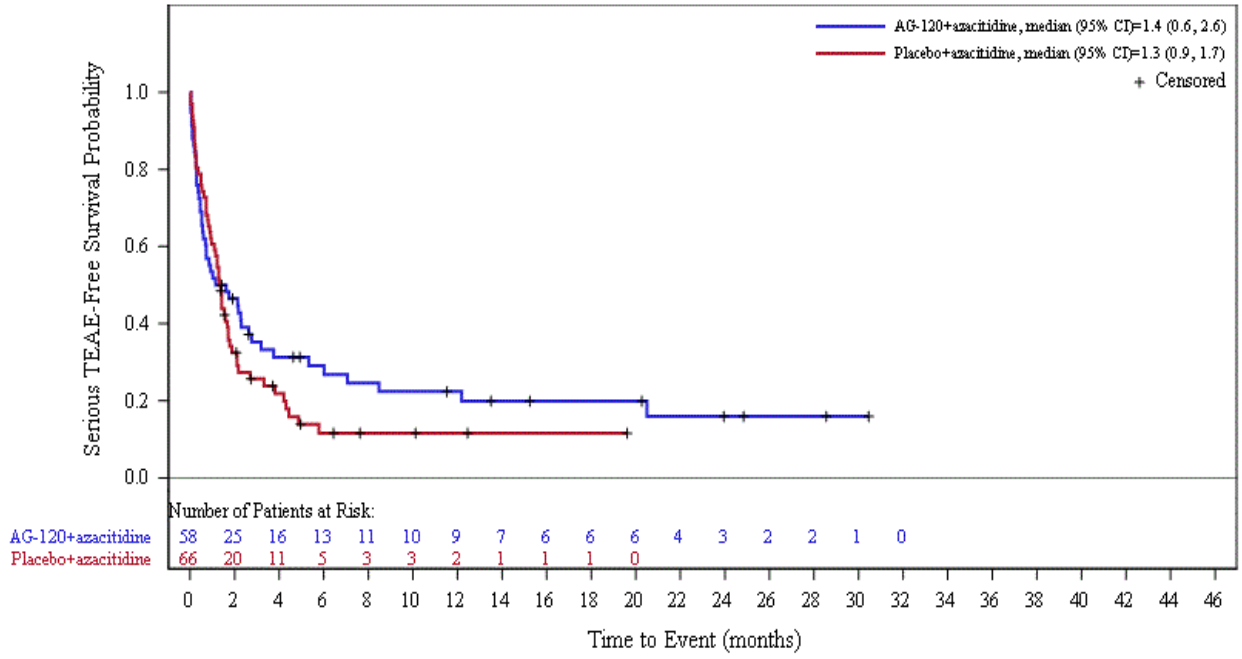

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

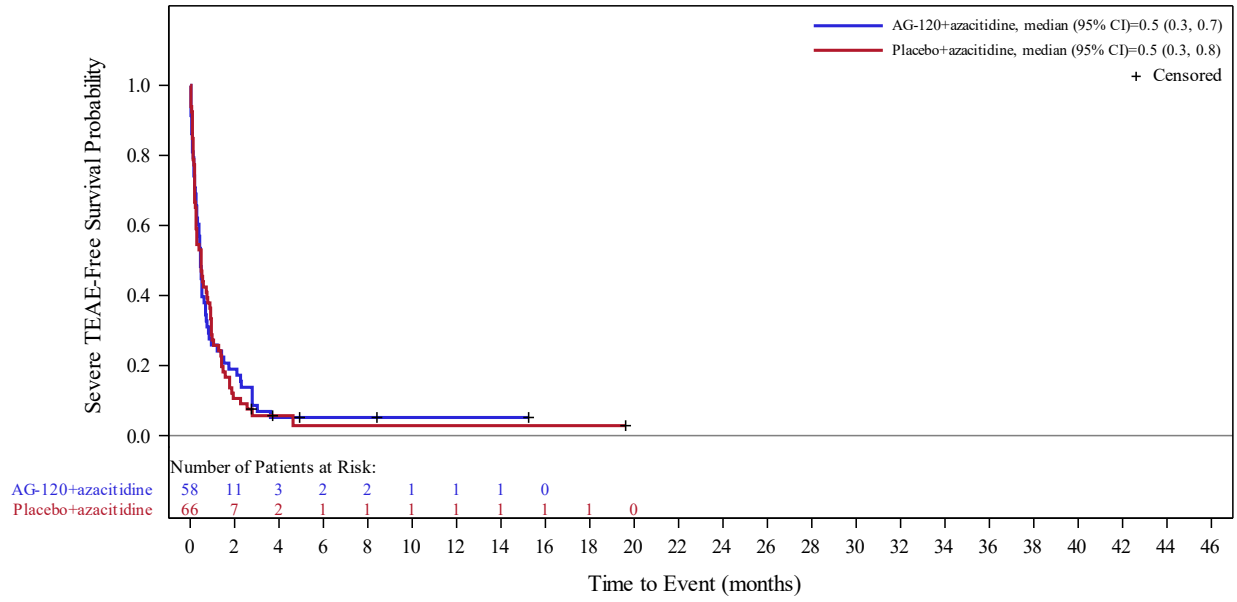

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

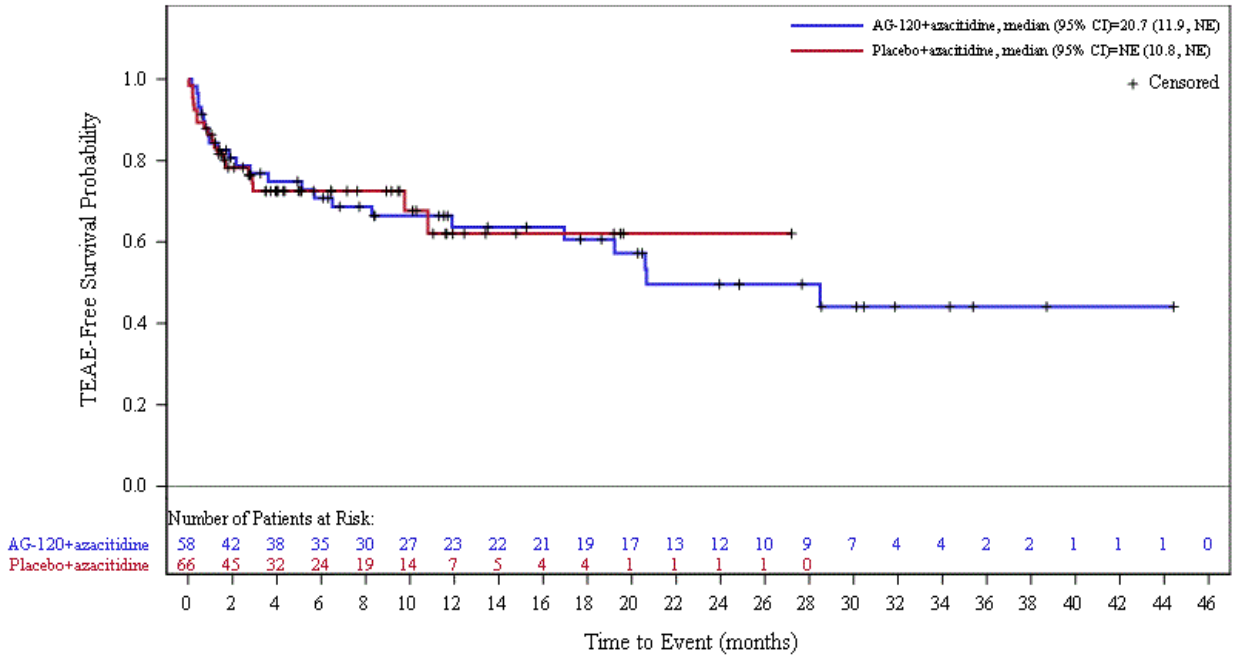

Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

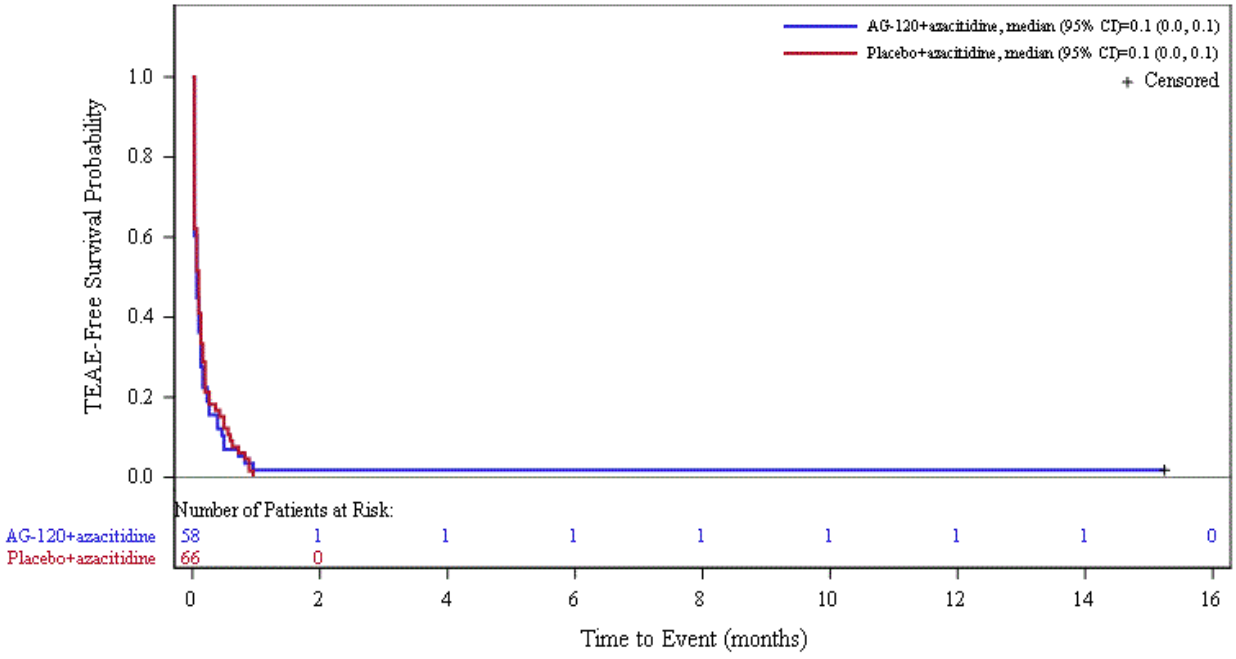

Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

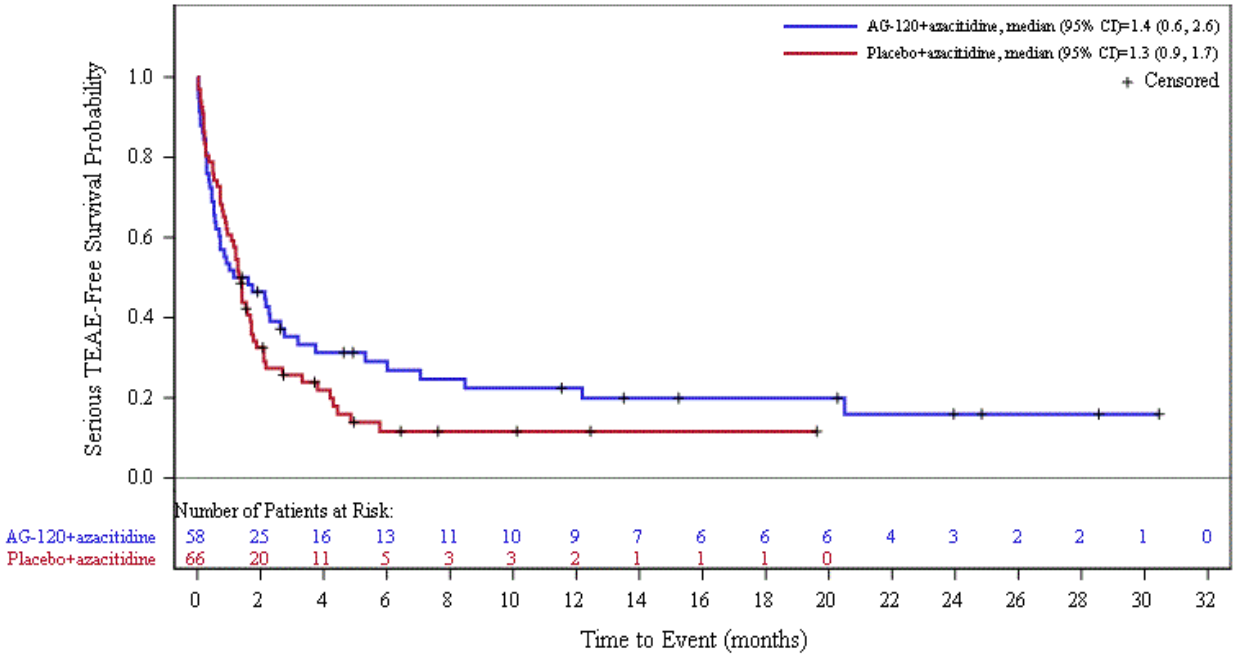

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

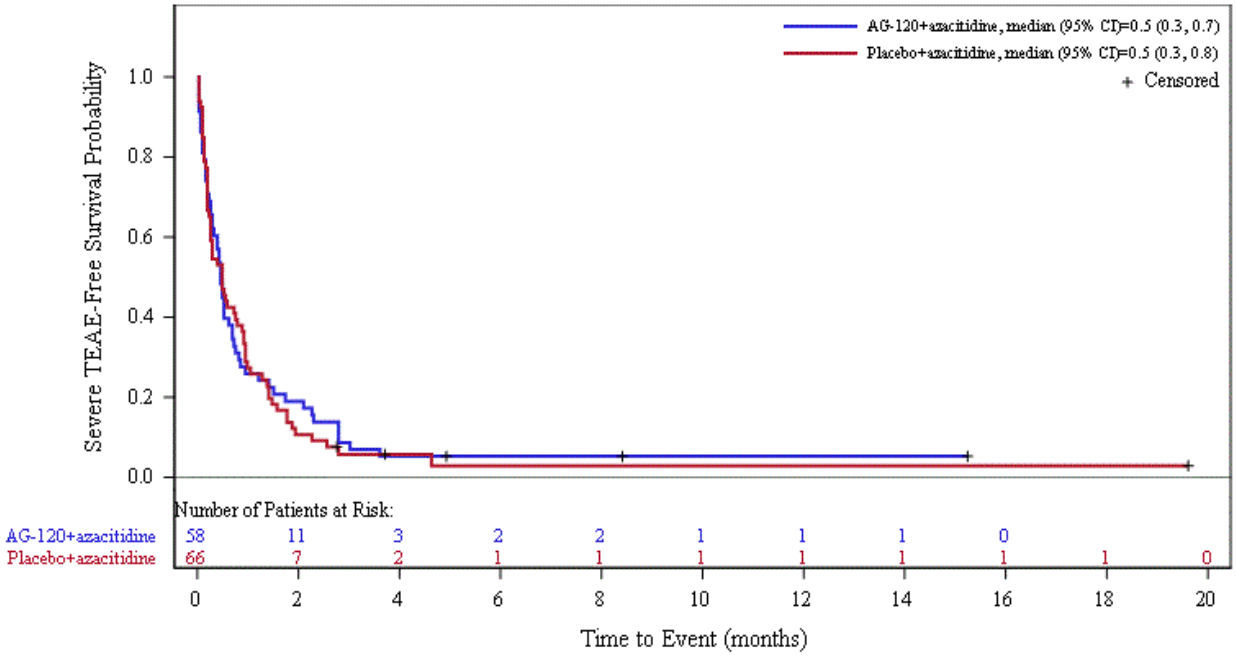

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

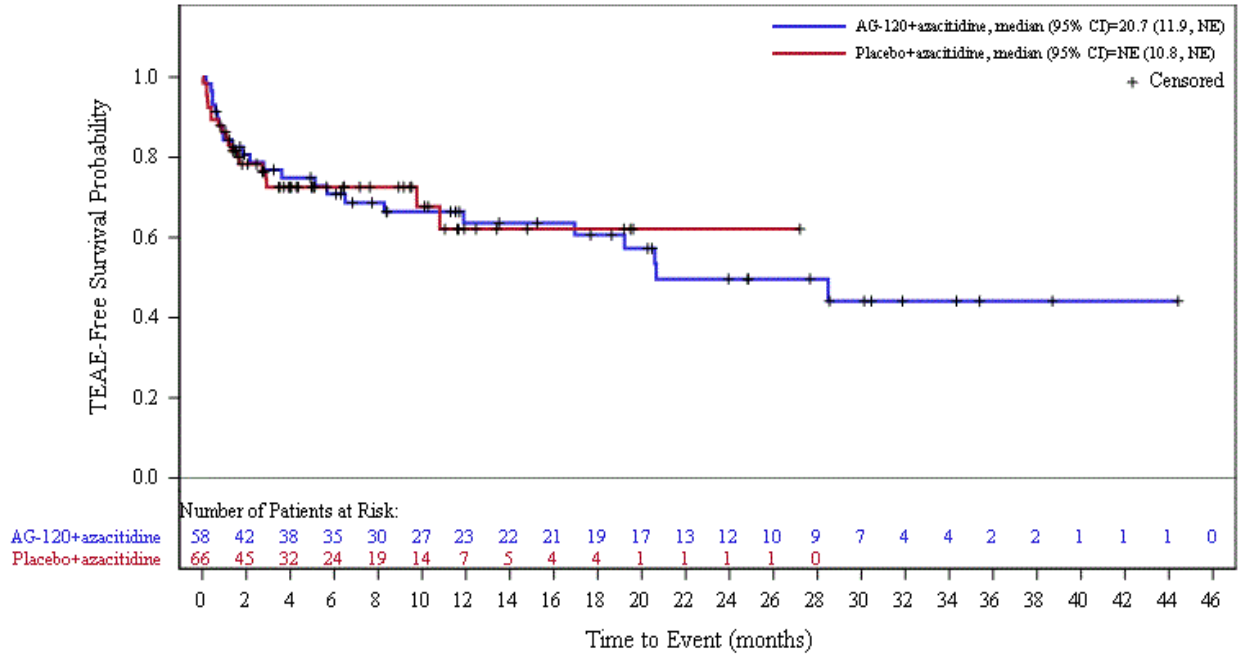

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-47: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse und weitere UE von Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ivosidenib + Azacitidin		**Placebo + Azacitidin**		**Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	
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					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
12/71 (16,9 %)	NE [NE; NE]	9/73 (12,3 %)	NE [NE; NE]	1,29 [0,54; 3,07]	0,5696
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7 %)	NE [NE; NE]	2,67 [0,53; 13,53]	0,2200
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit Grad 3 oder höher					
8/71 (11,3 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	1,12 [0,38; 3,26]	0,8423
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse					
42/71 (59,2 %)	2,8 [1,0; 15,1]	49/73 (67,1 %)	1,8 [1,0; 2,8]	0,77 [0,50; 1,18]	0,2301
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse					
15/71 (21,1 %)	NE [NE; NE]	21/73 (28,8 %)	NE [5,8; NE]	0,70 [0,36; 1,37]	0,2958
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse					
19/71 (26,8 %)	NE [NE; NE]	27/73 (37,0 %)	NE [3,5; NE]	0,66 [0,36; 1,21]	0,1746

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate) [a]**	**HR [95 %-KI] [b]**	**p-Wert [c]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher					
10/71 (14,1 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	1,66 [0,60; 4,58]	0,3236
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher					
6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4 %)	NE [NE; NE]	5,80 [0,69; 48,89]	0,0687
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 3 oder höher					
3/71 (4,2 %)	NE [NE; NE]	3/73 (4,1 %)	NE [NE; NE]	0,85 [0,17; 4,32]	0,8398
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher					
7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	3/73 (4,1 %)	NE [NE; NE]	1,84 [0,47; 7,27]	0,3745
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher					
7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7 %)	NE [NE; NE]	2,93 [0,60; 14,31]	0,1654
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher					
0/71 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher					
0/71 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher					
0/71 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher					
7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	3/73 (4,1 %)	NE [NE; NE]	1,84 [0,47; 7,27]	0,3745
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher					
7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7 %)	NE [NE; NE]	2,93 [0,60; 14,31]	0,1654
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher					
0/71 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen					
29/71 (40,8 %)	16,6 [2,8; NE]	21/73 (28,8 %)	17,1 [5,9; NE]	1,35 [0,75; 2,45]	0,3140
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen					
3/71 (4,2 %)	NE [NE; NE]	4/73 (5,5 %)	NE [NE; NE]	0,76 [0,15; 3,83]	0,7380
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen					
4/71 (5,6 %)	NE [NE; NE]	5/73 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,78 [0,19; 3,17]	0,7296
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
20/71 (28,2 %)	NE [NE; NE]	36/73 (49,3 %)	3,8 [1,7; NE]	0,46 [0,26; 0,81]	0,0054
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
12/71 (16,9 %)	NE [NE; NE]	17/73 (23,3 %)	NE [NE; NE]	0,68 [0,33; 1,44]	0,3150

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]**
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
15/71 (21,1 %)	NE [NE; NE]	22/73 (30,1 %)	NE [5,8; NE]	0,64 [0,32; 1,26]	0,1897
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
14/72 (19,4 %)	NE [NE; NE]	10/74 (13,5 %)	NE [19,4; NE]	1,17 [0,51; 2,70]	0,7104
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
7/72 (9,7 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [NE; NE]	2,86 [0,58; 14,14]	0,1803
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit Grad 3 oder höher					
10/72 (13,9 %)	NE [NE; NE]	7/74 (9,5 %)	NE [19,4; NE]	1,00 [0,37; 2,74]	0,9964
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse					
45/72 (62,5 %)	2,8 [1,0; 11,5]	50/74 (67,6 %)	1,8 [1,0; 2,8]	0,77 [0,50; 1,17]	0,2173
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse					
17/72 (23,6 %)	NE [NE; NE]	24/74 (32,4 %)	NE [4,5; NE]	0,67 [0,36; 1,26]	0,2128
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse					
21/72 (29,2 %)	NE [NE; NE]	28/74 (37,8 %)	NE [3,8; NE]	0,69 [0,38; 1,24]	0,2114
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher					
10/72 (13,9 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	1,65 [0,60; 4,55]	0,3296
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher					
6/72 (8,3 %)	NE [NE; NE]	1/74 (1,4 %)	NE [NE; NE]	5,76 [0,68; 48,52]	0,0699
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 3 oder höher					
3/72 (4,2 %)	NE [NE; NE]	3/74 (4,1 %)	NE [NE; NE]	0,82 [0,16; 4,19]	0,8121
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukozytose					
0/72 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/74 (1,4 %)	NE [19,4; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukozytose					
0/72 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/74 (1,4 %)	NE [19,4; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher					
9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	3/74 (4,1 %)	NE [NE; NE]	2,05 [0,53; 7,92]	0,2862
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher					
8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [NE; NE]	3,04 [0,62; 14,87]	0,1492
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher					
1/72 (1,4 %)	NE [NE; NE]	1/74 (1,4 %)	NE [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,53]	0,5127

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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 von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher					
1/72 (1,4 %)	NE [NE; NE]	1/74 (1,4 %)	NE [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,53]	0,5127
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher					
1/72 (1,4 %)	NE [NE; NE]	1/74 (1,4 %)	NE [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,53]	0,5127
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher					
9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	3/74 (4,1 %)	NE [NE; NE]	2,05 [0,53; 7,92]	0,2862
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher					
8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [NE; NE]	3,04 [0,62; 14,87]	0,1492
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher					
1/72 (1,4 %)	NE [NE; NE]	1/74 (1,4 %)	NE [NE; NE]	0,41 [0,03; 6,53]	0,5127
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen					
31/72 (43,1 %)	21,7 [4,6; NE]	23/74 (31,1 %)	17,1 [4,5; NE]	1,22 [0,69; 2,17]	0,4866
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen					
4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	5/74 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,73 [0,18; 2,96]	0,6533
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen					
5/72 (6,9 %)	NE [NE; NE]	7/74 (9,5 %)	NE [NE; NE]	0,63 [0,19; 2,10]	0,4488
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
25/72 (34,7 %)	NE [10,6; NE]	38/74 (51,4 %)	3,8 [1,7; NE]	0,48 [0,28; 0,82]	0,0058
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
13/72 (18,1 %)	NE [NE; NE]	20/74 (27,0 %)	NE [NE; NE]	0,61 [0,30; 1,24]	0,1711
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
16/72 (22,2 %)	NE [NE; NE]	23/74 (31,1 %)	NE [5,8; NE]	0,64 [0,33; 1,23]	0,1766
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
11/58 (19,0 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	1,61 [0,62; 4,19]	0,3215
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	2/65 (3,1 %)	NE [NE; NE]	2,30 [0,43; 12,24]	0,3156
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit Grad 3 oder höher					
8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	4/65 (6,2 %)	NE [NE; NE]	1,76 [0,52; 5,95]	0,3551
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse					
33/58 (56,9 %)	2,8 [1,1; 16,6]	46/65 (70,8 %)	1,5 [0,9; 2,3]	0,65 [0,40; 1,03]	0,0665

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]**
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse					
14/58 (24,1 %)	NE [NE; NE]	19/65 (29,2 %)	NE [5,8; NE]	0,79 [0,39; 1,59]	0,5040
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse					
18/58 (31,0 %)	NE [NE; NE]	25/65 (38,5 %)	NE [2,3; NE]	0,73 [0,39; 1,38]	0,3316
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher					
9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	1,91 [0,64; 5,73]	0,2379
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher					
5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	5,06 [0,58; 44,21]	0,1052
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 3 oder höher					
3/58 (5,2 %)	NE [NE; NE]	2/65 (3,1 %)	NE [NE; NE]	1,32 [0,21; 8,23]	0,7628
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher					
7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	2/65 (3,1 %)	NE [NE; NE]	2,90 [0,59; 14,24]	0,1713
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher					
7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	6,15 [0,74; 50,74]	0,0556
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher					
0/58 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [10,3; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher					
0/58 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [10,3; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher					
0/58 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [10,3; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher					
7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	2/65 (3,1 %)	NE [NE; NE]	2,90 [0,59; 14,24]	0,1713
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher					
7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	6,15 [0,74; 50,74]	0,0556
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher					
0/58 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [10,3; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen					
22/58 (37,9 %)	16,6 [5,6; NE]	20/65 (30,8 %)	17,1 [5,9; NE]	1,05 [0,55; 2,01]	0,8730
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen					
3/58 (5,2 %)	NE [NE; NE]	4/65 (6,2 %)	NE [NE; NE]	0,81 [0,16; 4,12]	0,7971
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen					
4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	0,83 [0,20; 3,41]	0,7998

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]**
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
18/58 (31,0 %)	NE [NE; NE]	33/65 (50,8 %)	3,8 [1,5; NE]	0,48 [0,27; 0,88]	0,0143
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
11/58 (19,0 %)	NE [NE; NE]	15/65 (23,1 %)	NE [NE; NE]	0,77 [0,35; 1,69]	0,5175
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
14/58 (24,1 %)	NE [NE; NE]	20/65 (30,8 %)	NE [5,8; NE]	0,71 [0,35; 1,44]	0,3416
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
13/58 (22,4 %)	NE [27,2; NE]	7/66 (10,6 %)	NE [NE; NE]	1,71 [0,67; 4,41]	0,2578
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	2/66 (3,0 %)	NE [NE; NE]	2,52 [0,49; 12,97]	0,2554
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit Grad 3 oder höher					
10/58 (17,2 %)	NE [27,2; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,95 [0,59; 6,46]	0,2690
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse					
35/58 (60,3 %)	2,8 [1,1; 15,1]	47/66 (71,2 %)	1,5 [0,9; 2,3]	0,65 [0,41; 1,03]	0,0641
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse					
16/58 (27,6 %)	NE [NE; NE]	22/66 (33,3 %)	NE [4,3; NE]	0,76 [0,39; 1,47]	0,4099
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse					
20/58 (34,5 %)	NE [11,4; NE]	26/66 (39,4 %)	NE [2,3; NE]	0,78 [0,43; 1,43]	0,4253
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher					
9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	5/66 (7,6 %)	NE [NE; NE]	1,95 [0,65; 5,85]	0,2225
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher					
5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	5,14 [0,59; 44,86]	0,1010
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 3 oder höher					
3/58 (5,2 %)	NE [NE; NE]	2/66 (3,0 %)	NE [NE; NE]	1,32 [0,21; 8,23]	0,7628
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher					
9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	2/66 (3,0 %)	NE [NE; NE]	3,27 [0,68; 15,82]	0,1206
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher					
8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	6,62 [0,80; 54,65]	0,0443
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher					
1/58 (1,7 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	0,39 [0,02; 6,33]	0,4943

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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 von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher					
1/58 (1,7 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	0,39 [0,02; 6,33]	0,4943
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher					
1/58 (1,7 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	0,39 [0,02; 6,33]	0,4943
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher					
9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	2/66 (3,0 %)	NE [NE; NE]	3,27 [0,68; 15,82]	0,1206
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher					
8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	6,62 [0,80; 54,65]	0,0443
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher					
1/58 (1,7 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	0,39 [0,02; 6,33]	0,4943
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen					
24/58 (41,4 %)	21,7 [5,6; NE]	22/66 (33,3 %)	17,1 [4,3; NE]	0,97 [0,52; 1,81]	0,9218
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen					
4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	5/66 (7,6 %)	NE [NE; NE]	0,76 [0,18; 3,12]	0,6971
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen					
5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	7/66 (10,6 %)	NE [NE; NE]	0,67 [0,20; 2,24]	0,5115
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
22/58 (37,9 %)	31,5 [9,0; NE]	35/66 (53,0 %)	3,8 [1,5; 7,4]	0,49 [0,28; 0,87]	0,0125
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
12/58 (20,7 %)	NE [NE; NE]	18/66 (27,3 %)	NE [NE; NE]	0,70 [0,33; 1,46]	0,3351
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
15/58 (25,9 %)	NE [NE; NE]	21/66 (31,8 %)	NE [4,5; NE]	0,73 [0,36; 1,44]	0,3576

UE von besonderem Interesse und weitere UE von Interesse werden im Fall von 0 Ereignissen in beiden Armen nicht dargestellt.

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; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).

AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; QTc: QT Intervall; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Überwiegend zeigten sich zu beiden Datenschnitten (primärer Datenschnitt vom 18.03.2021, Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die UE von besonderem Interesse (Differenzierungssyndrom, Leukozytose, QT-Verlängerung, Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert und Synkope) und weitere UE von Interesse: Blutungen.

Für die Zeit bis zum Auftreten eines weiteren unerwünschten Ereignisses von Interesse: Infektionen zeigte sich in der Gesamtpopulation der Studie AGILE sowohl zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,26; 0,81], p-Wert: 0,0054) als auch zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,28; 0,82], p-Wert: 0,0058) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der Behandlung mit Placebo +Azacitidin. In den Kategorien SUE und schwere UE ergaben sich weder für UE von besonderem Interesse noch für weitere UE von Interesse statistisch signifikante Unterschiede. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation war in beiden Datenschnitten konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Kaplan-Meier-Kurven für UE von besonderem Interesse und weitere UE von Interesse sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

Die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin zeigt damit im Vergleich zur Azacitidin Monotherapie ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So war das Risiko für das Auftreten einer Infektion unter der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin um mehr als 50 % reduziert. Dies ist von besonderer Bedeutung, da es sich bei Infektionen um eine der Hauptkomplikationen einer AML-Erkrankung handelt und diese häufig potenziell lebensbedrohlich verlaufen. Das reduzierte Risiko von Infektionen führt daher potenziell zu weniger lebensbedrohlichen Komplikationen.

Das durch den Wirkmechanismus denkbare Auftreten eines Differenzierungssyndroms oder einer QT-Verlängerung war in der Studie AGILE nicht statistisch signifikant erhöht. Um den sicheren Einsatz von Ivosidenib zu gewähren, wurden in Abstimmung mit der EMA Vorsichtsmaßnahmen für Behandler in die Fachinformation aufgenommen sowie eine spezielle Patienteninformation als Packungsbeilage beigelegt (EMA 2023a; Servier Deutschland GmbH 2023).

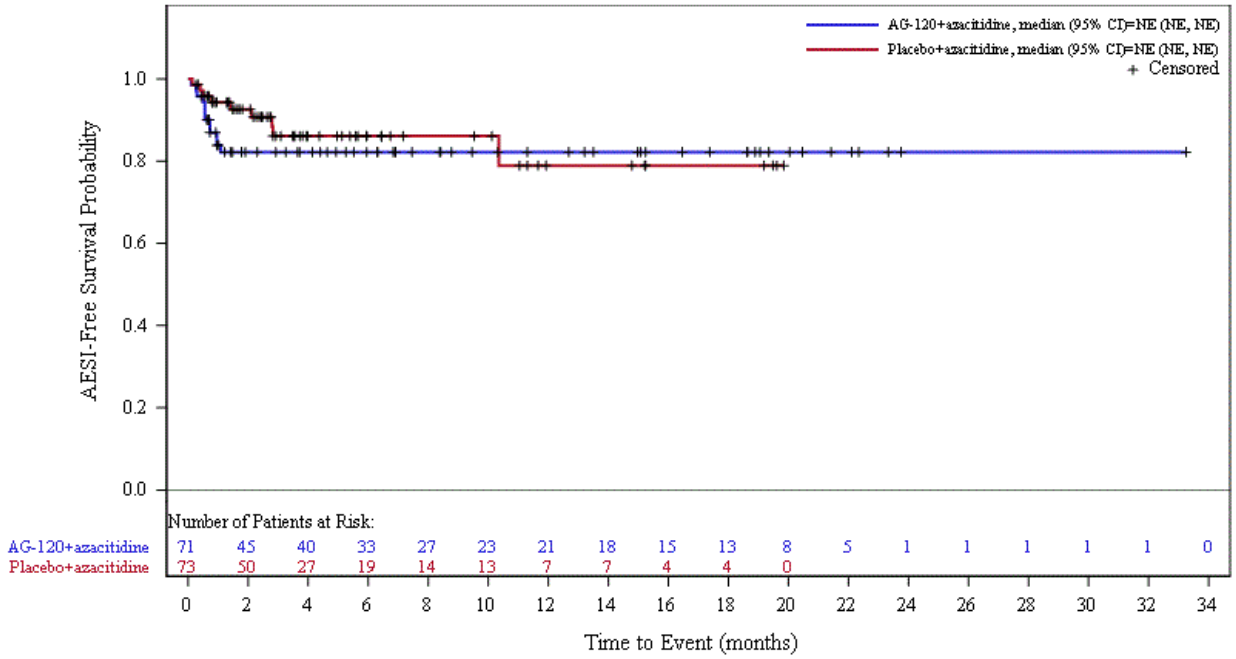

Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

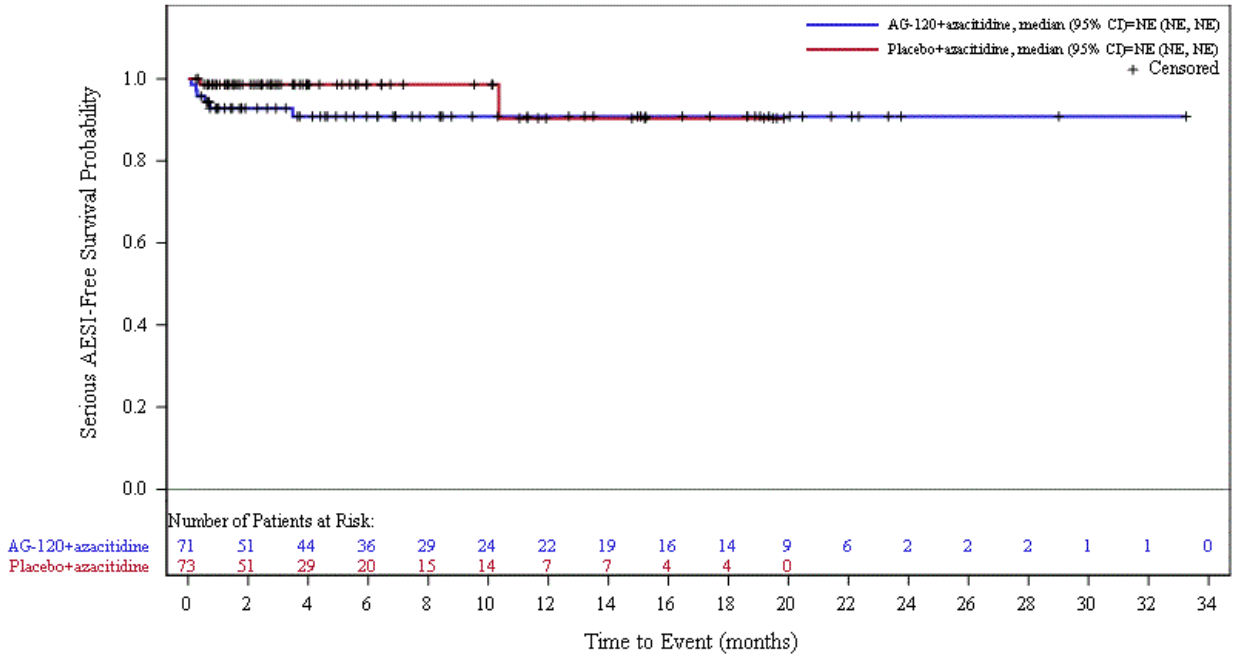

Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

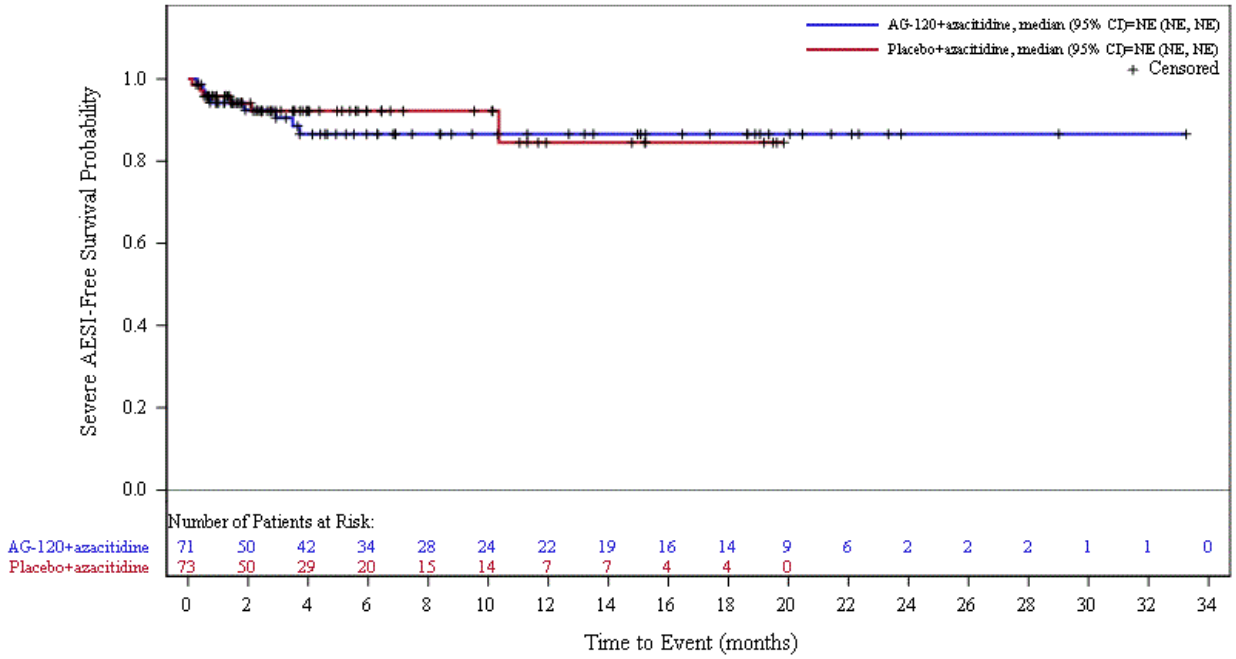

Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

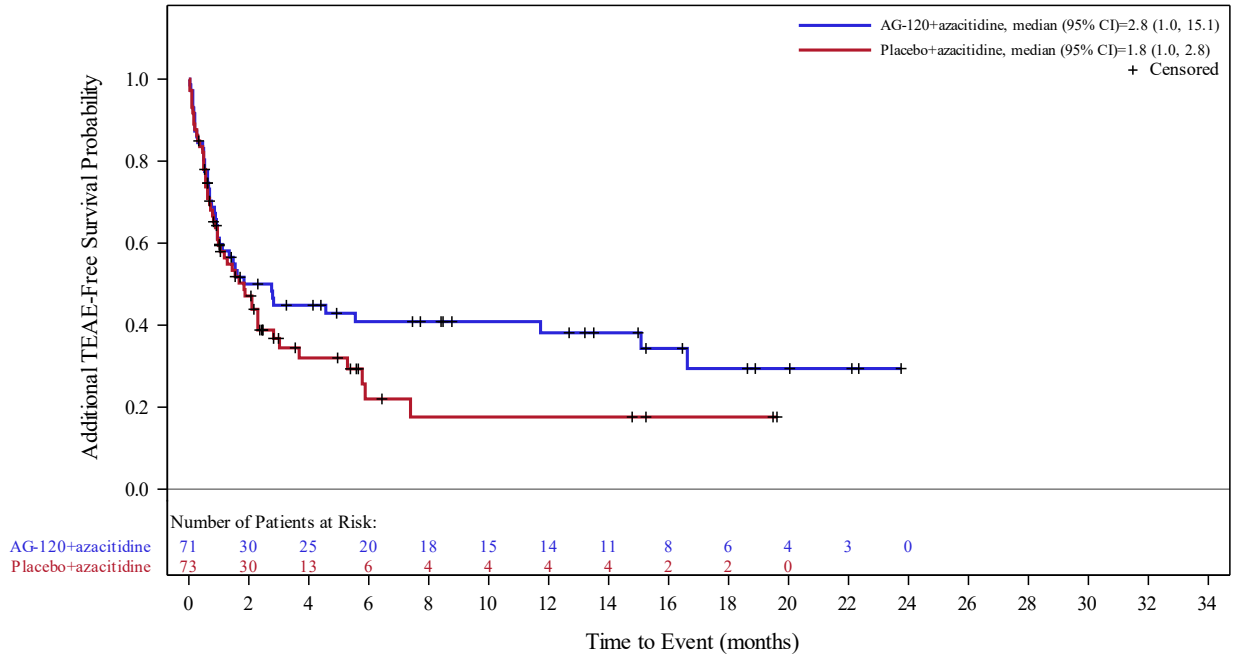

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

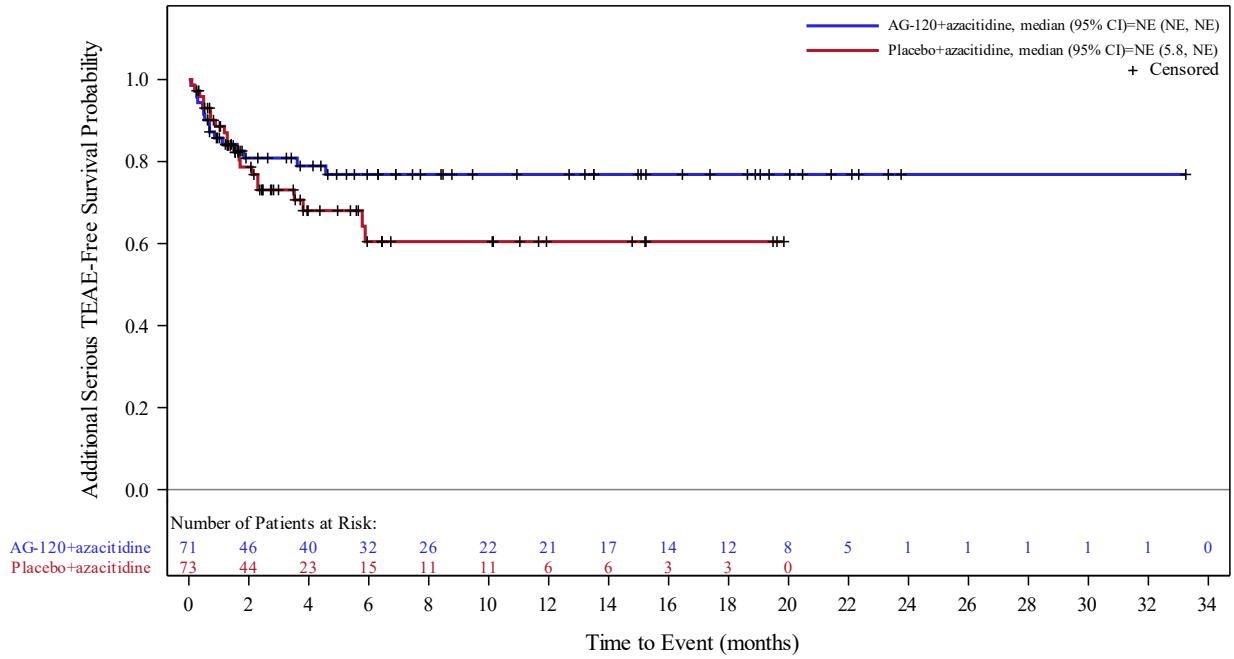

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

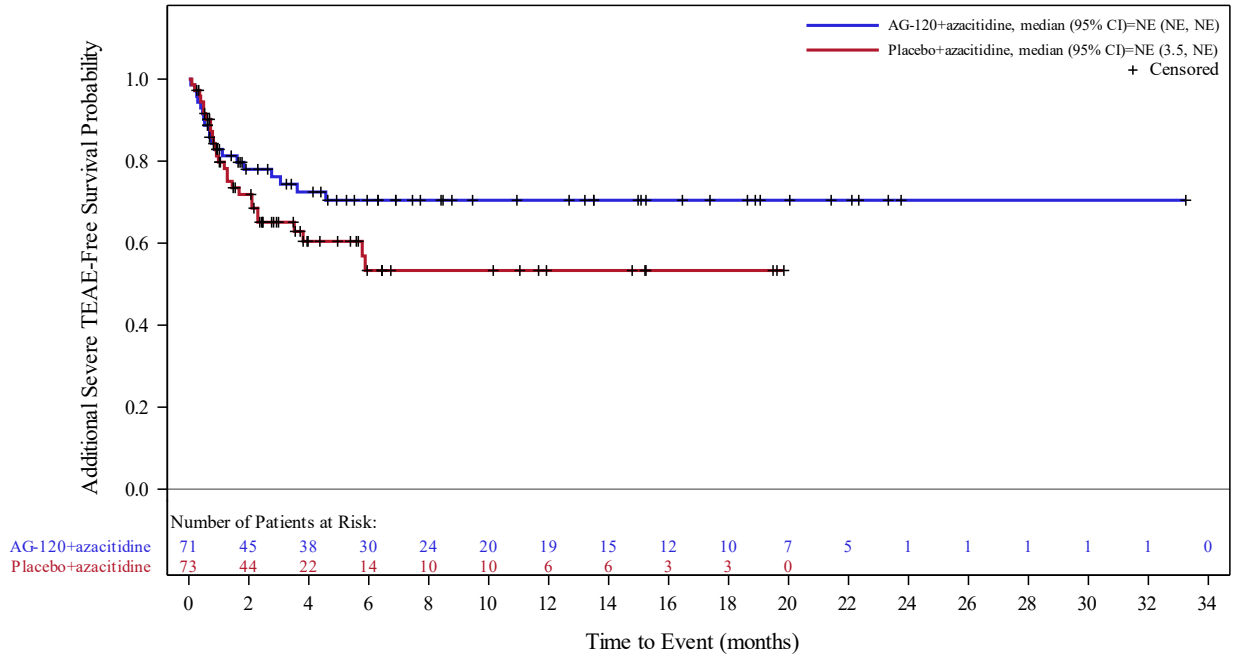

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

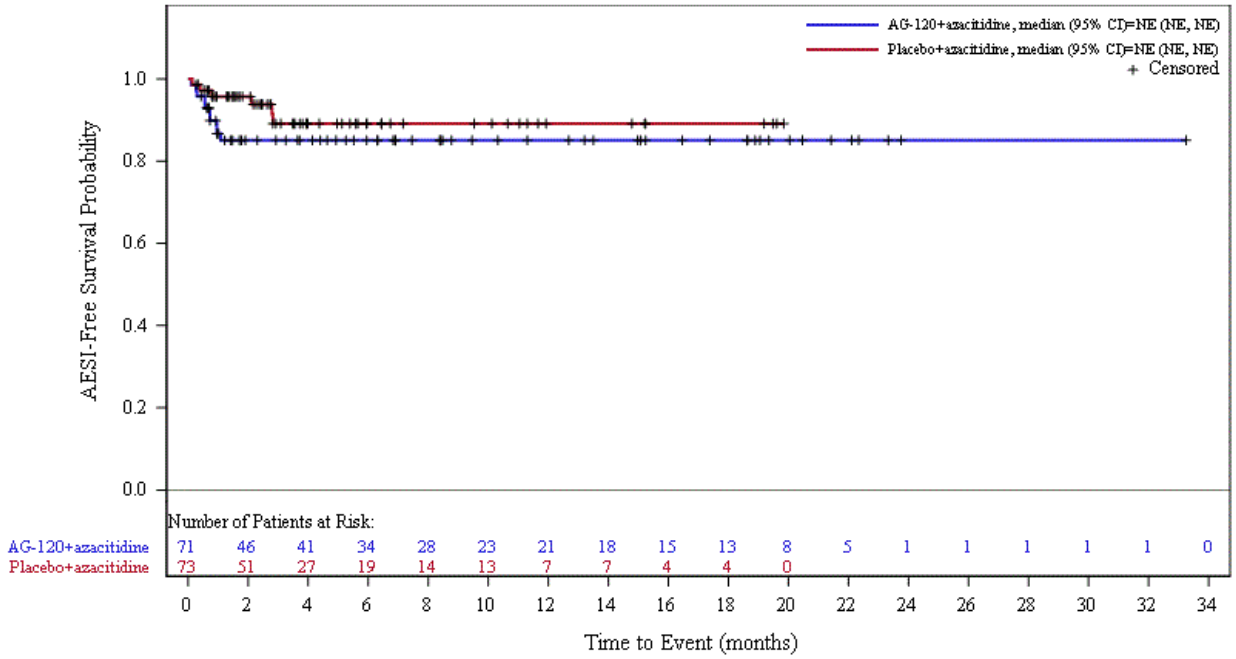

Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

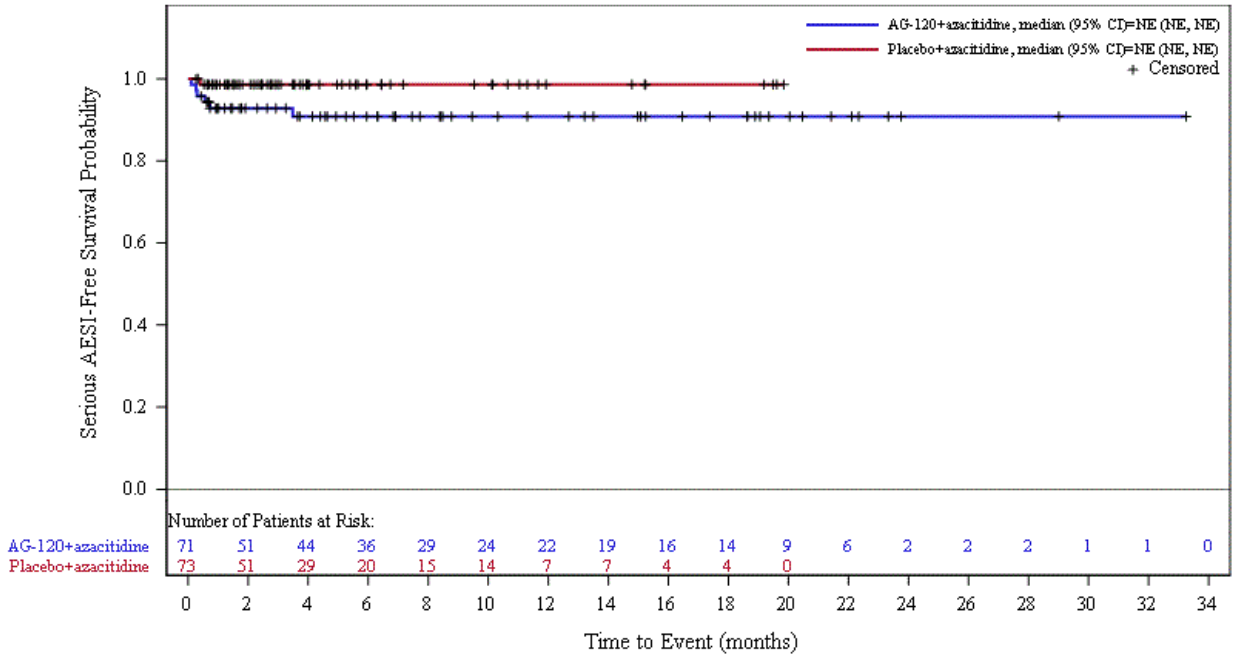

Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

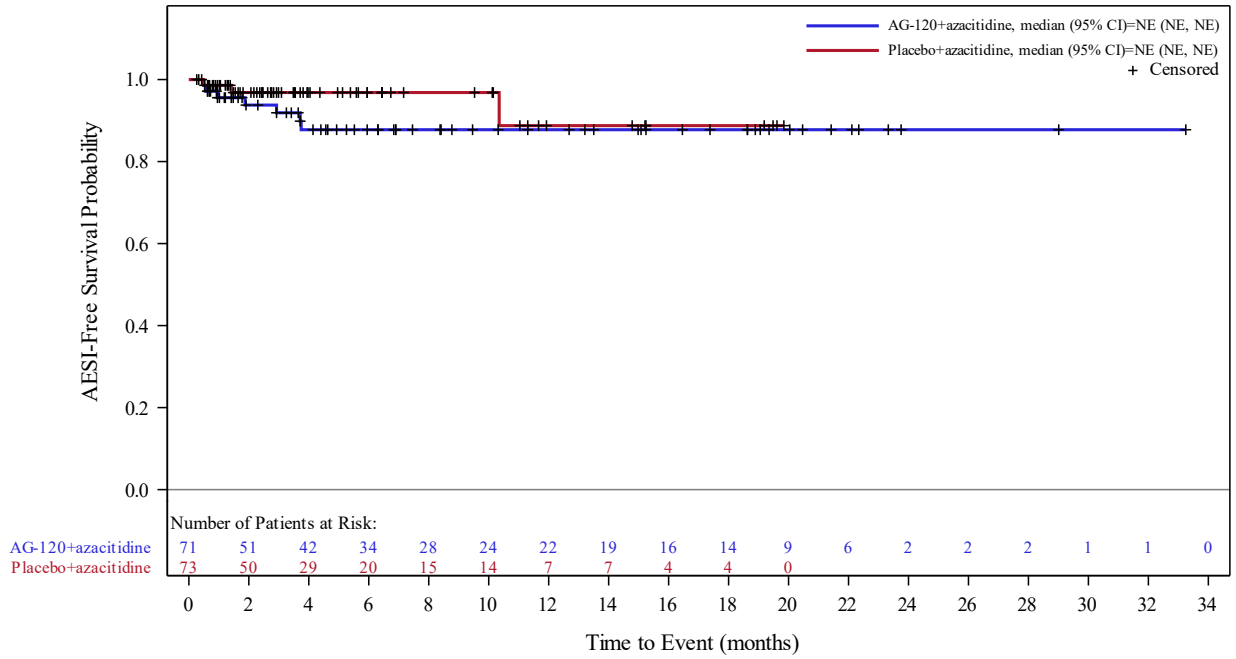

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

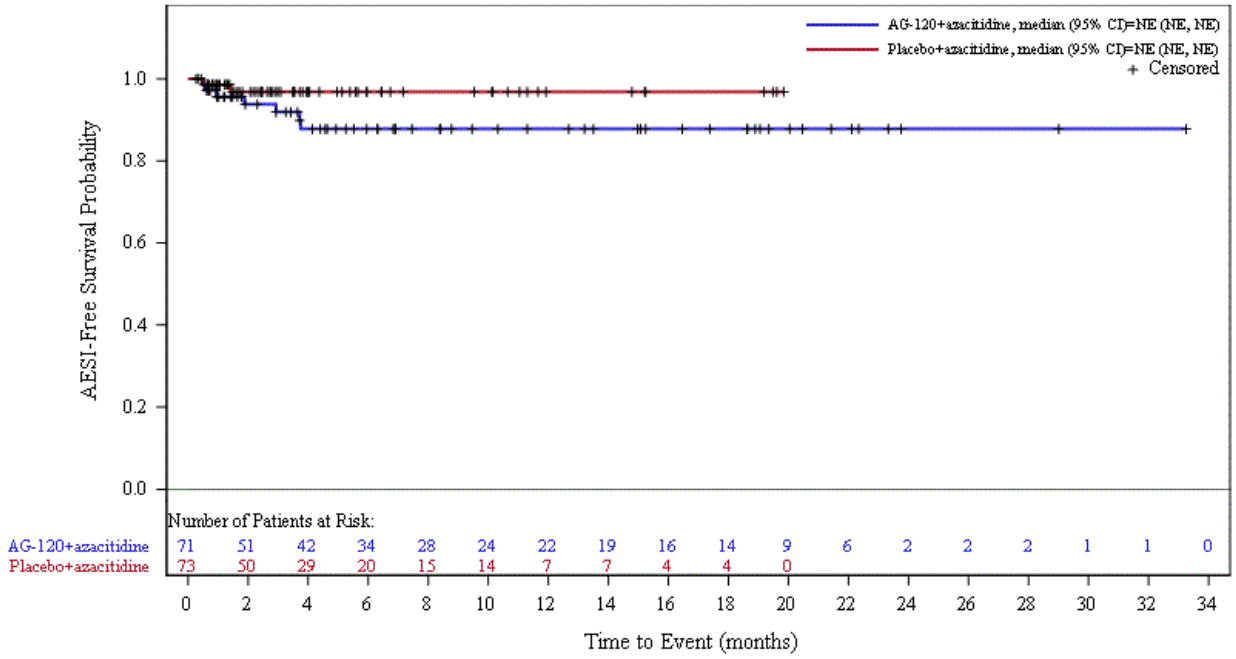

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

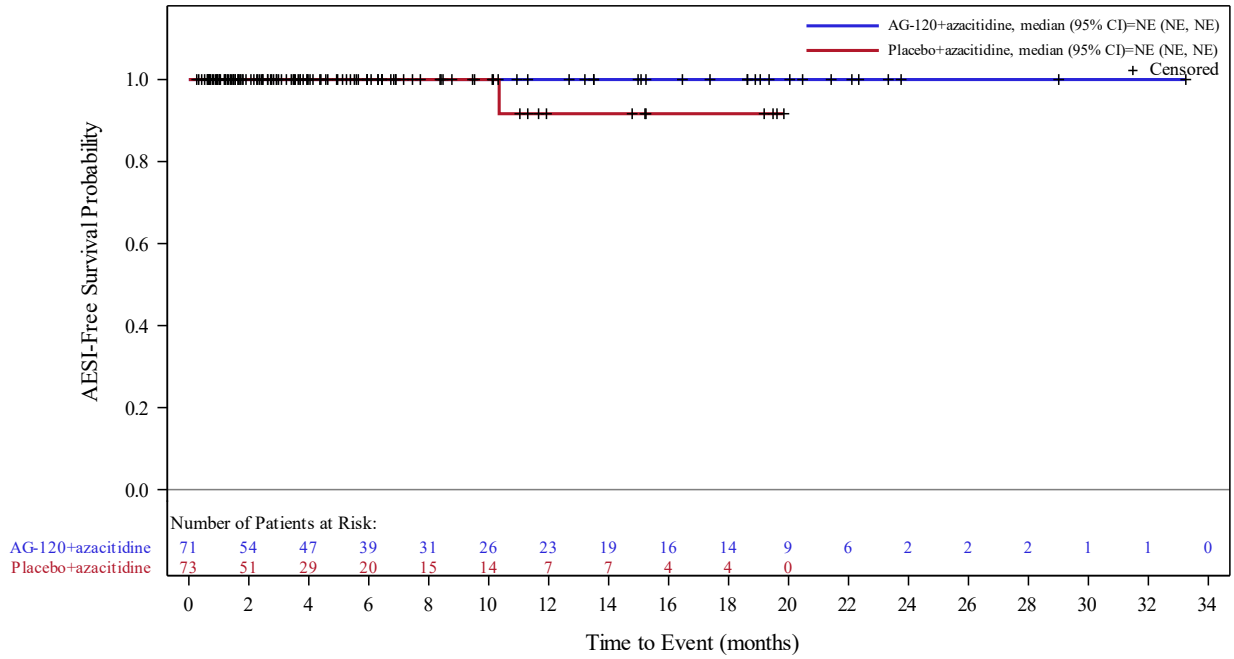

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

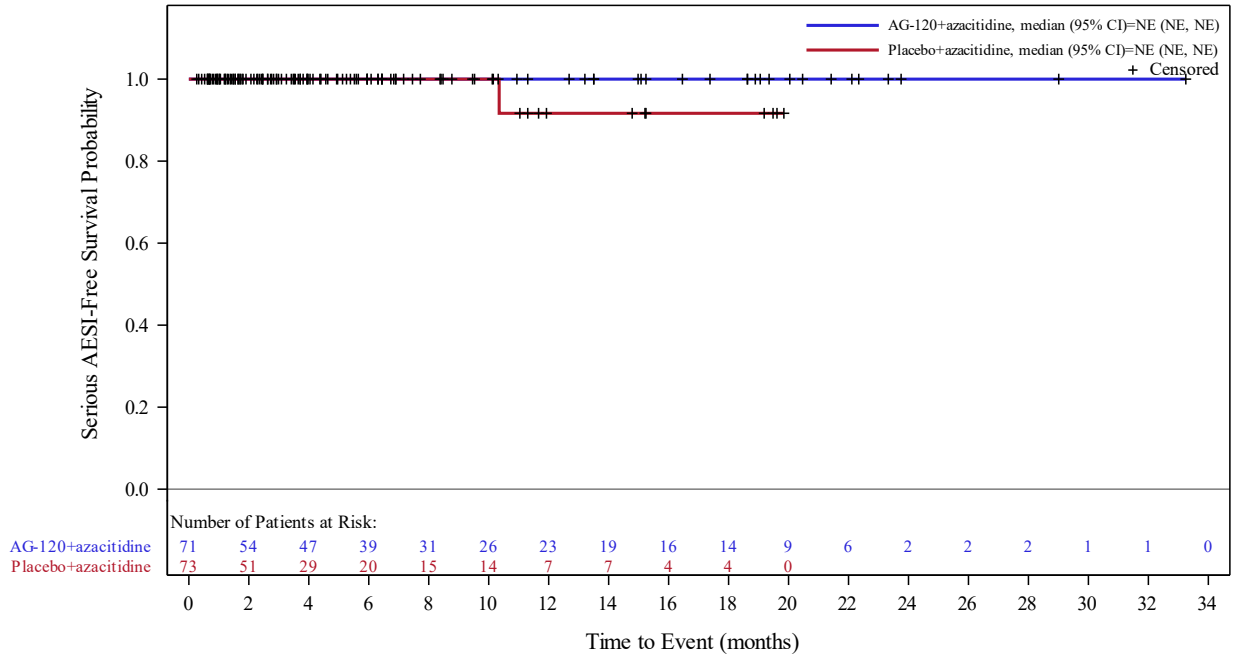

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

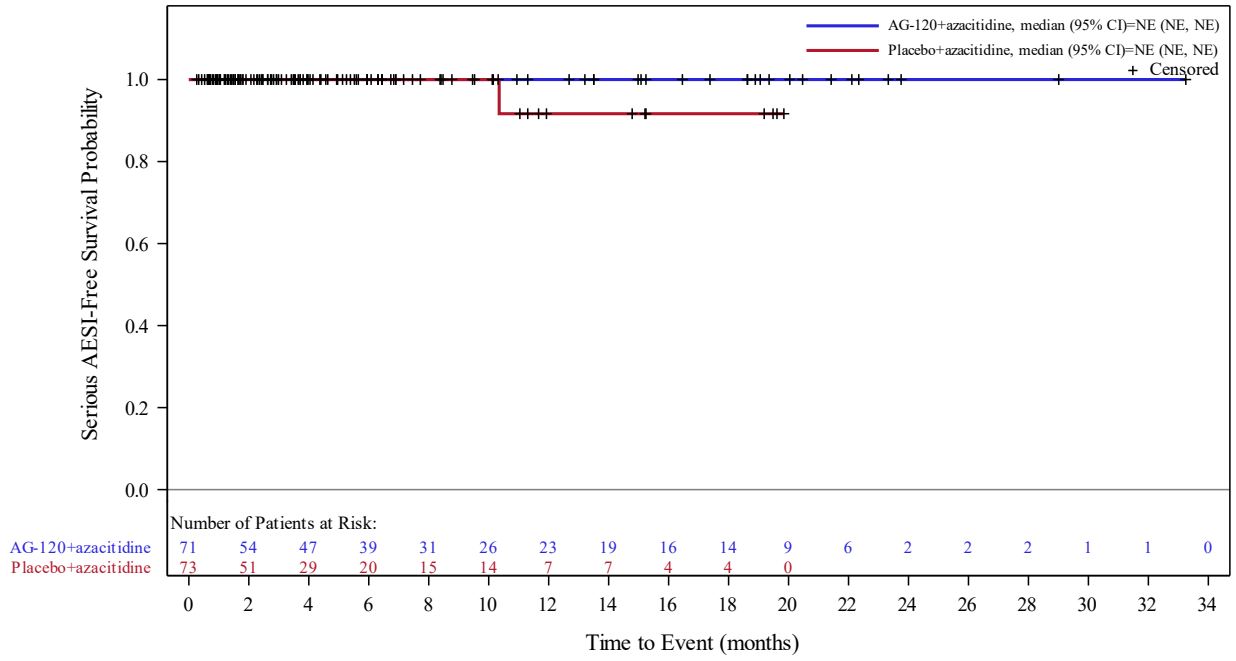

Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

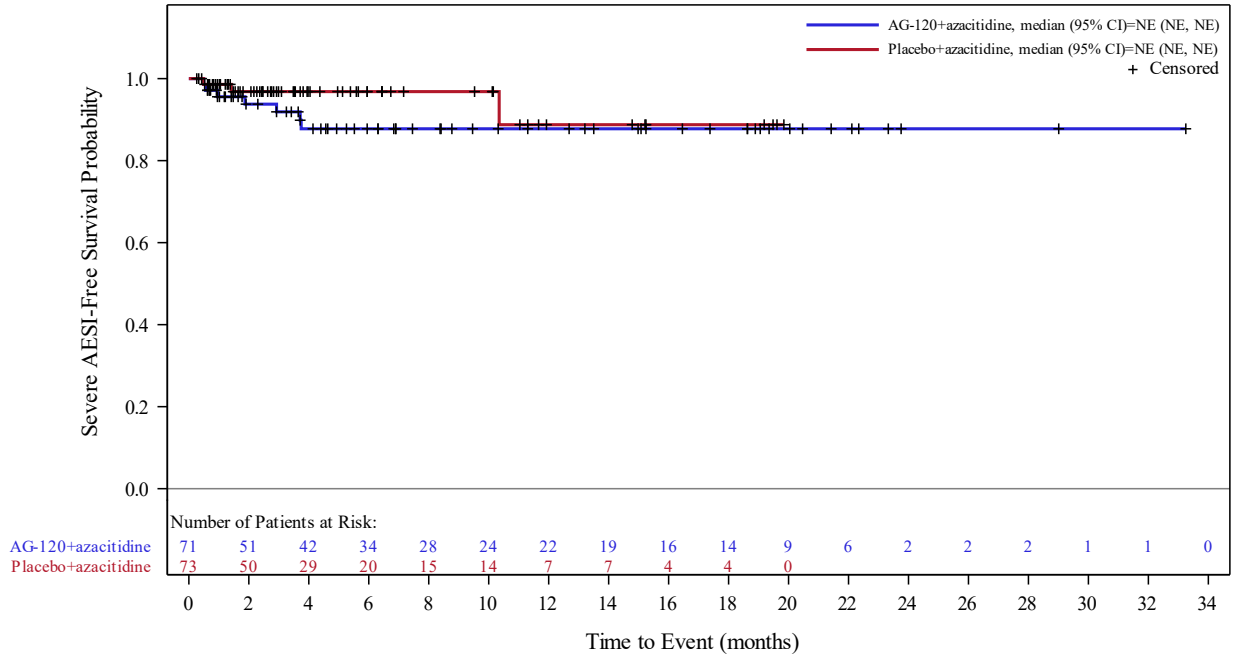

Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

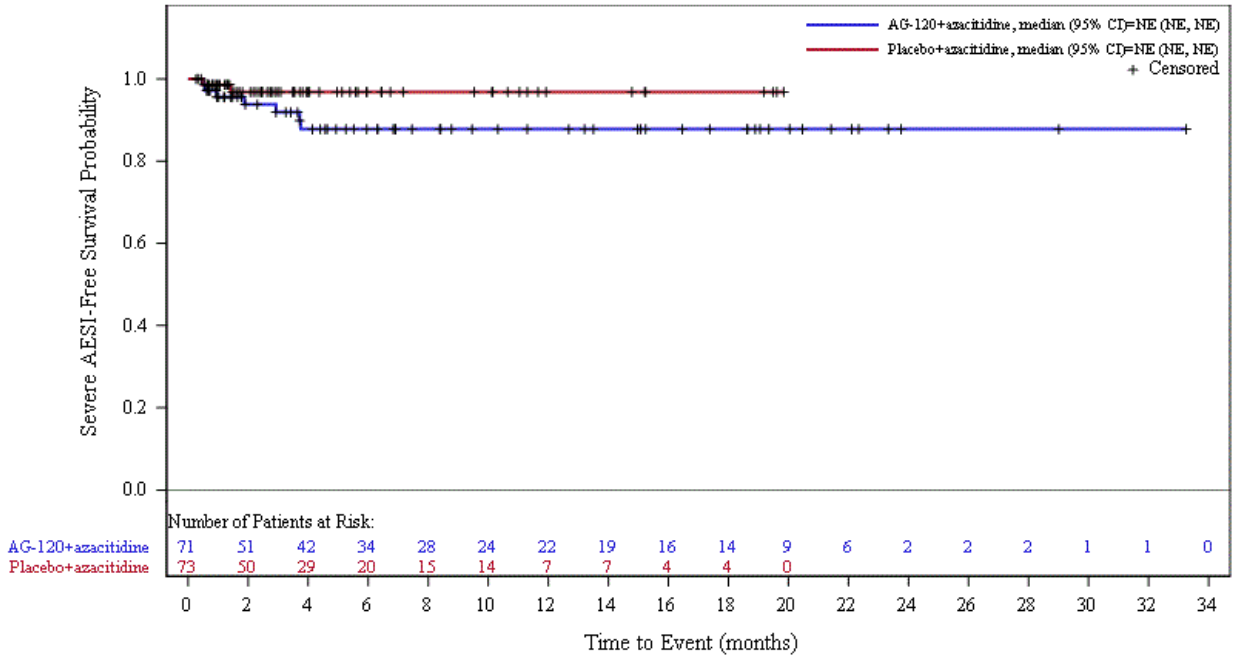

Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

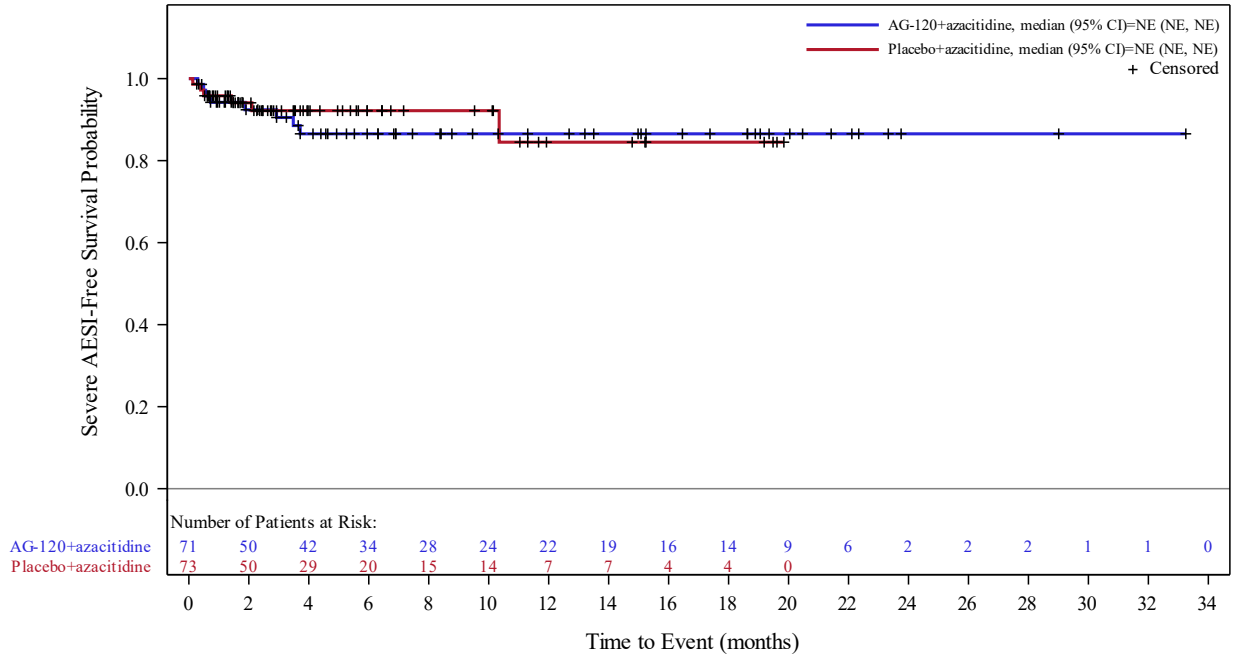

Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

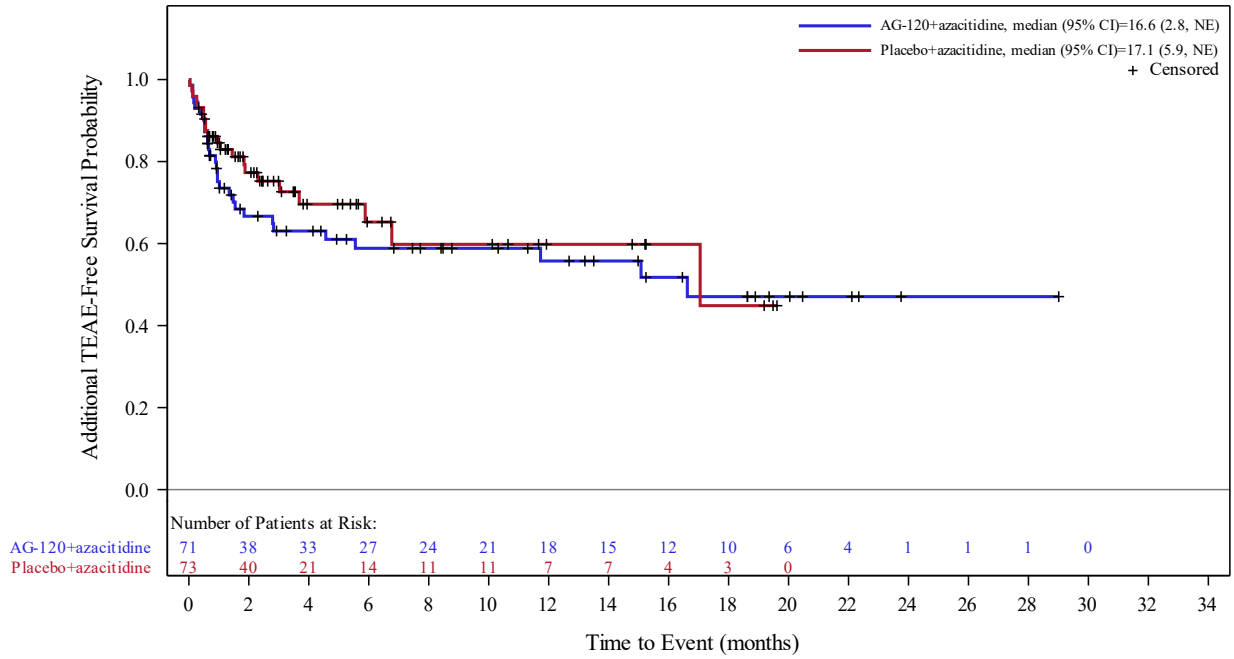

Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

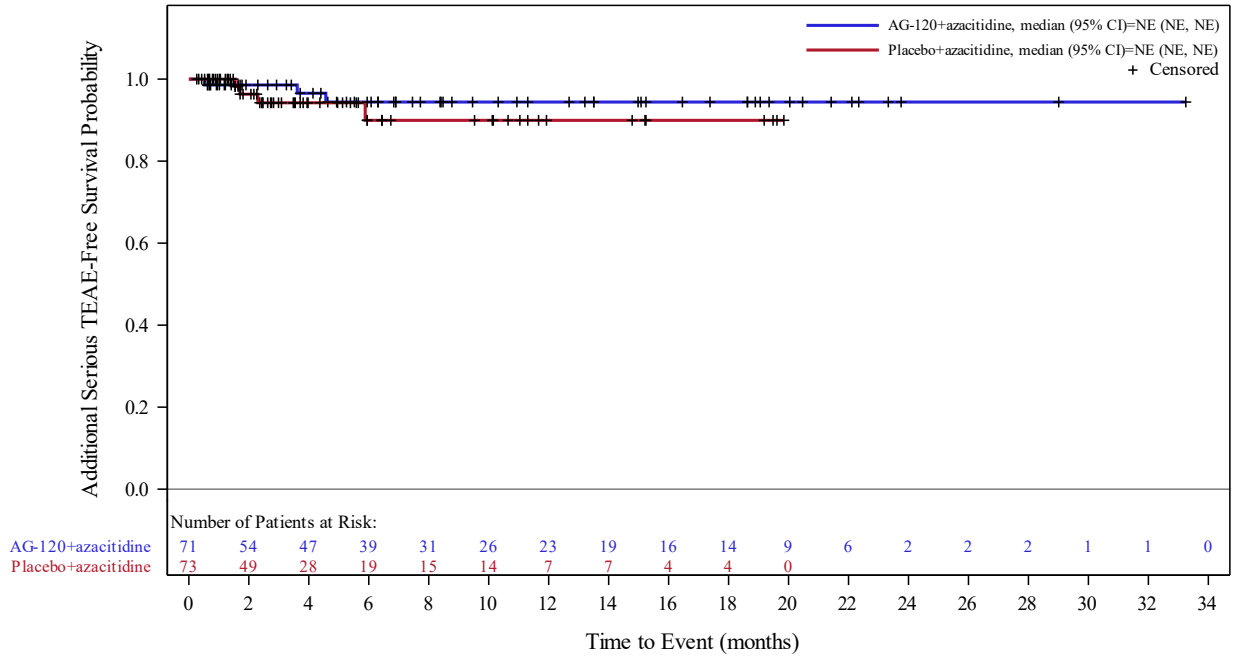

Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

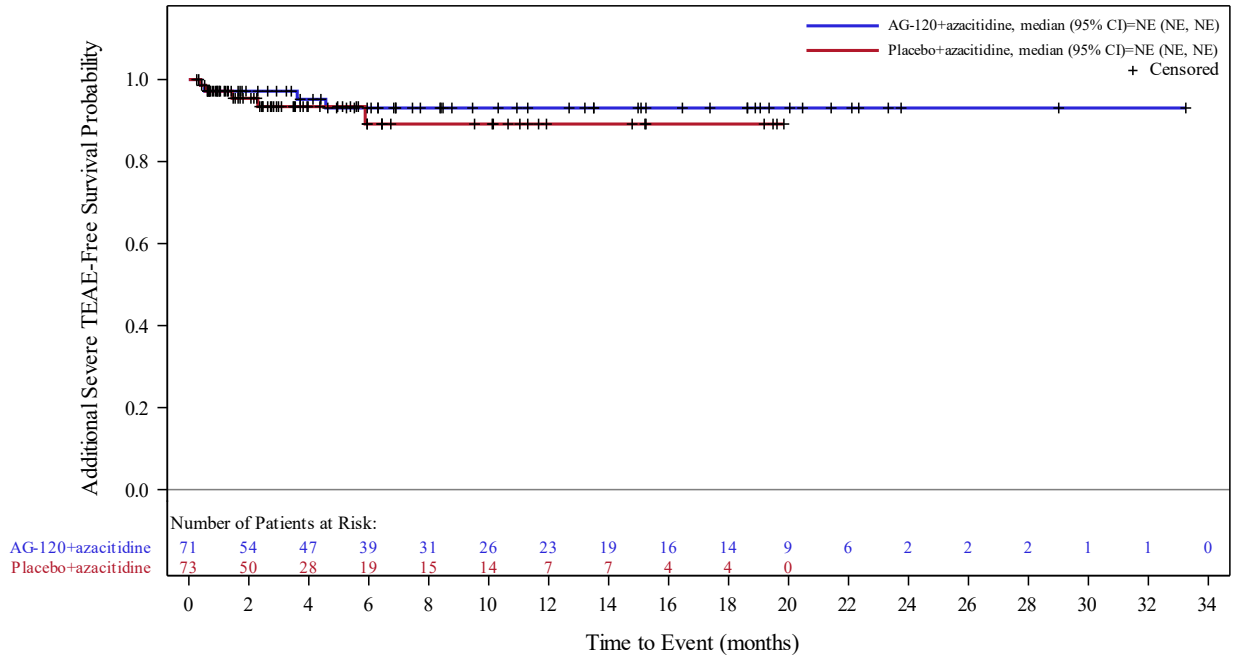

Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

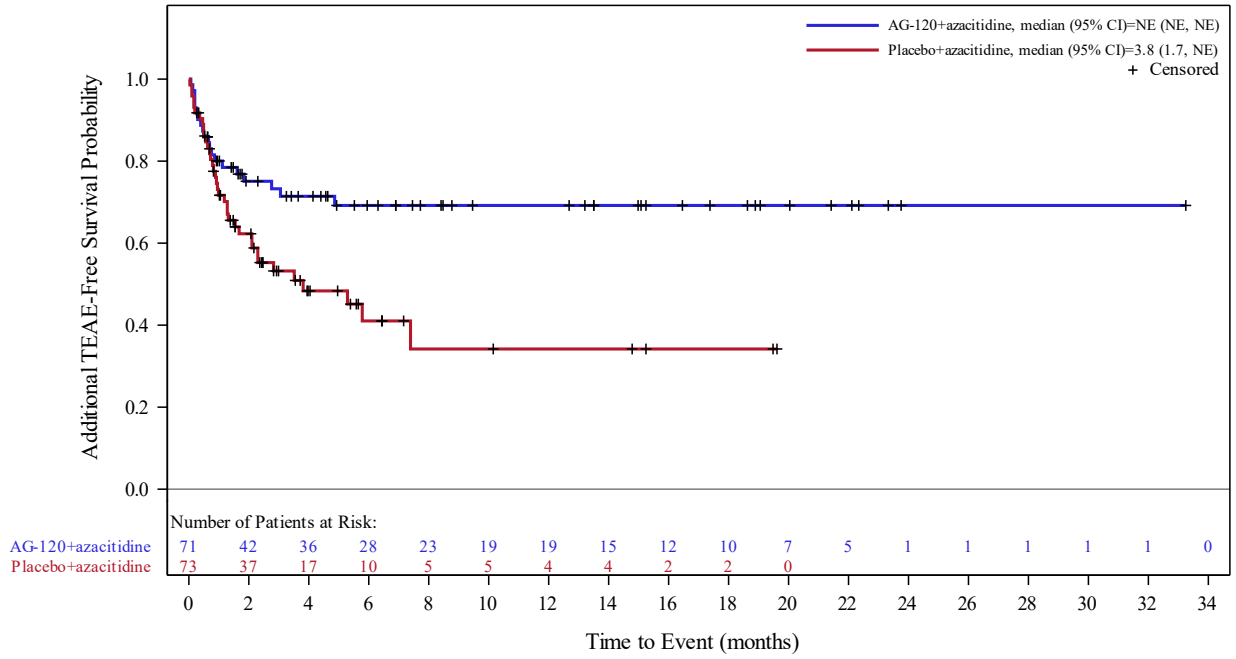

Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

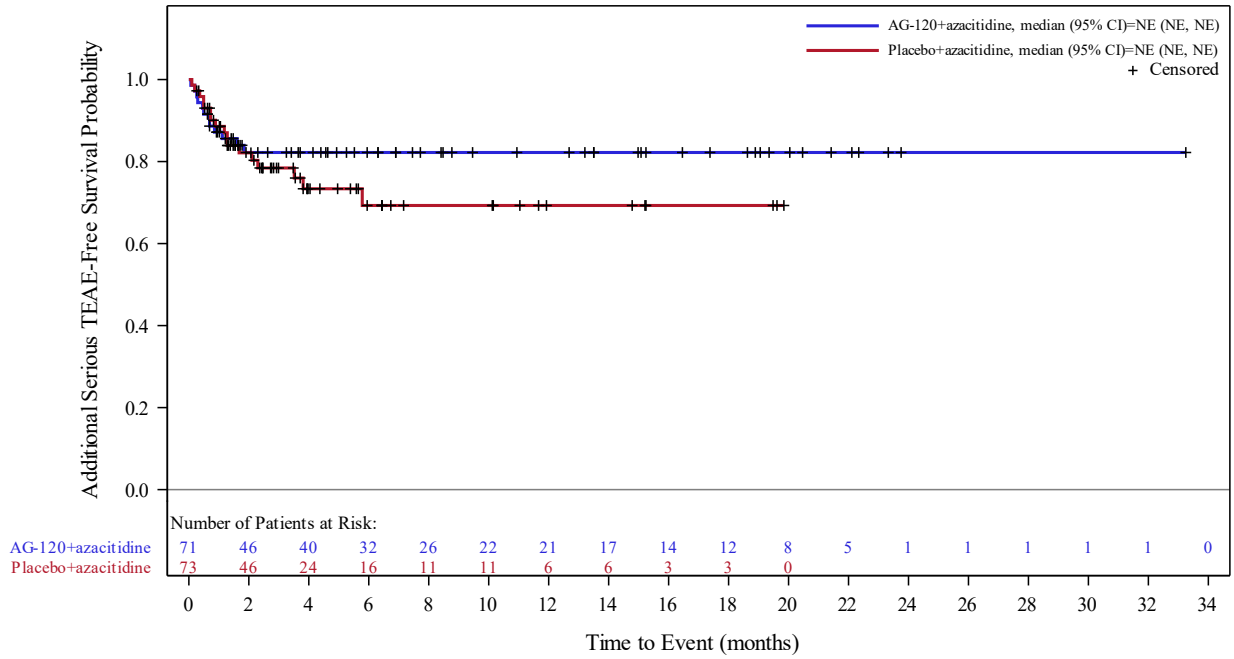

Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

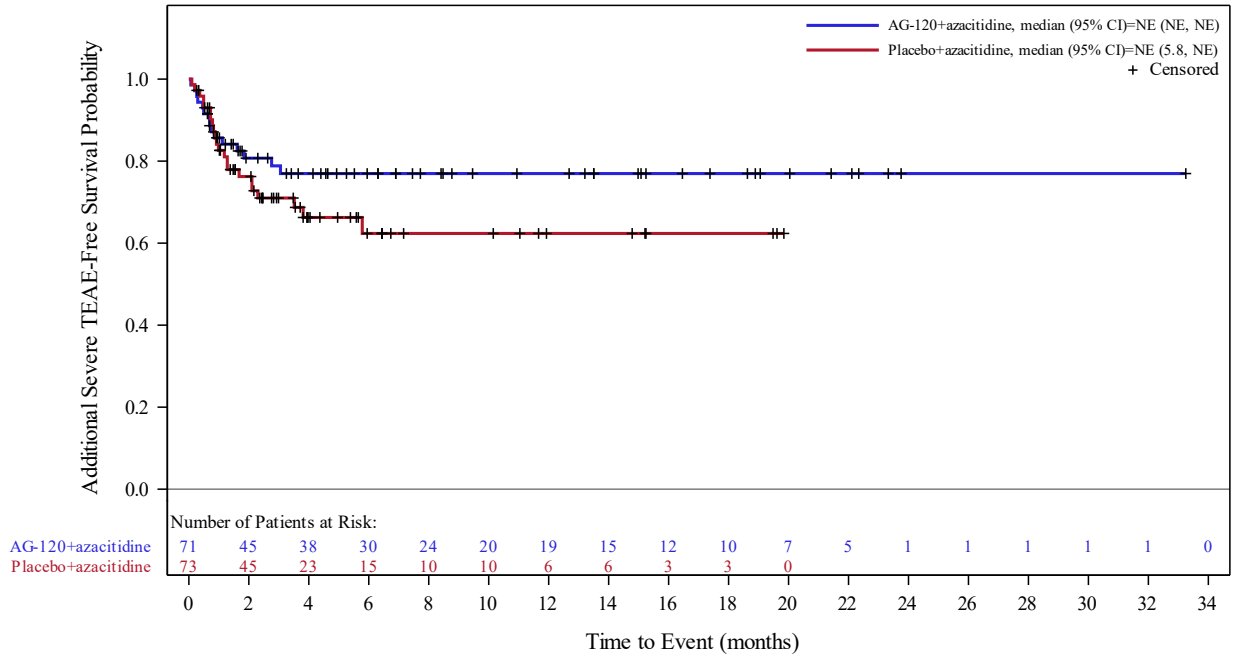

Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

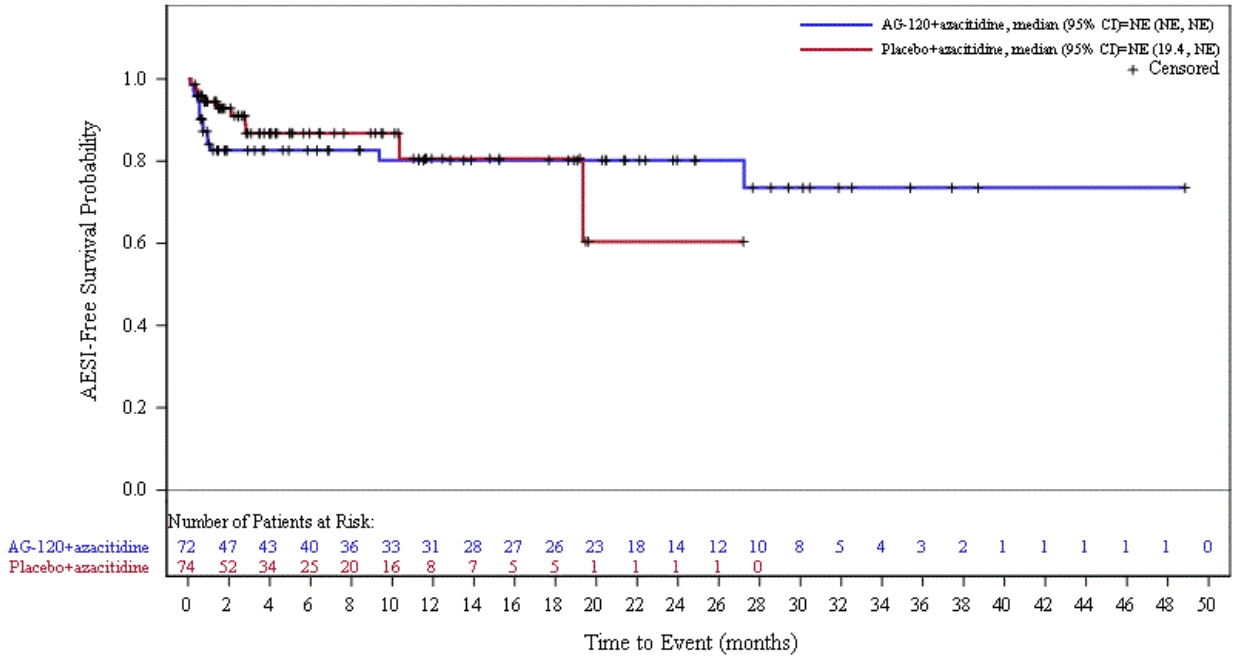

Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

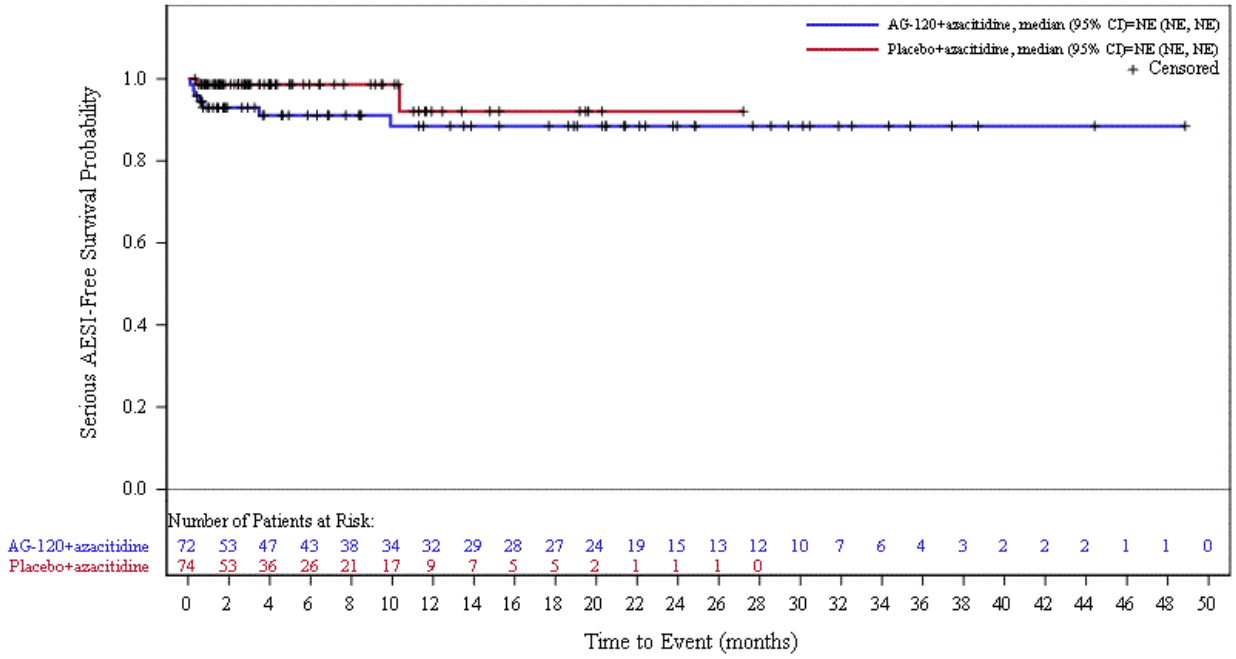

Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

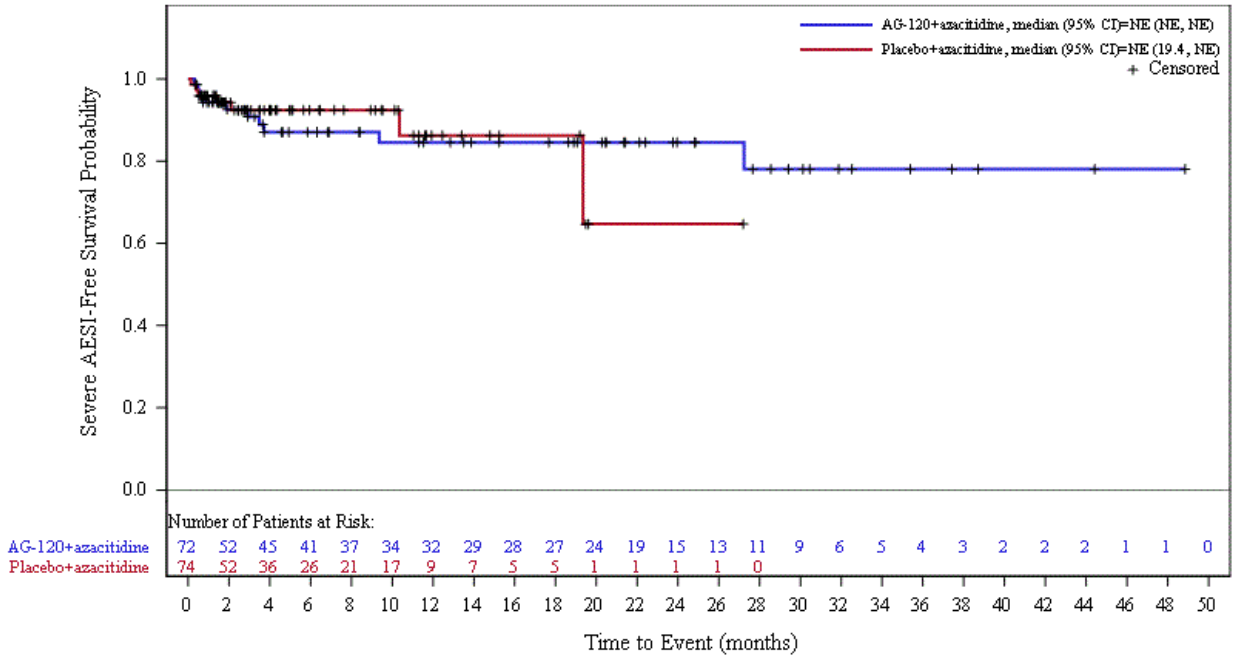

Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

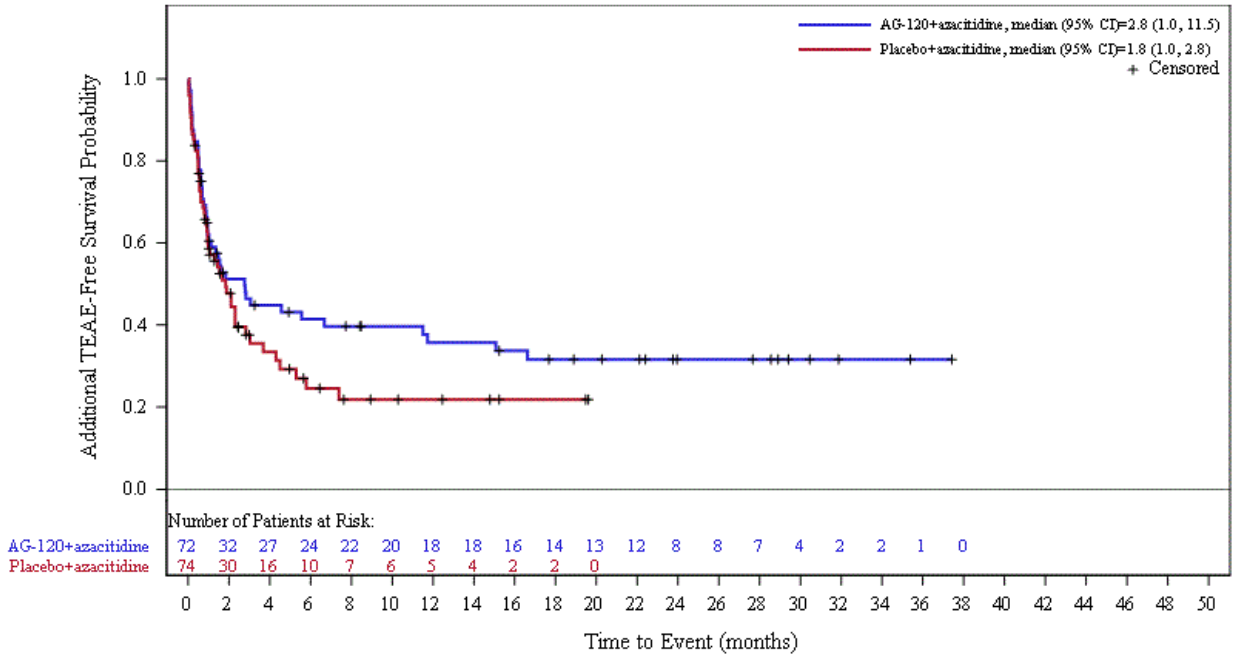

Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

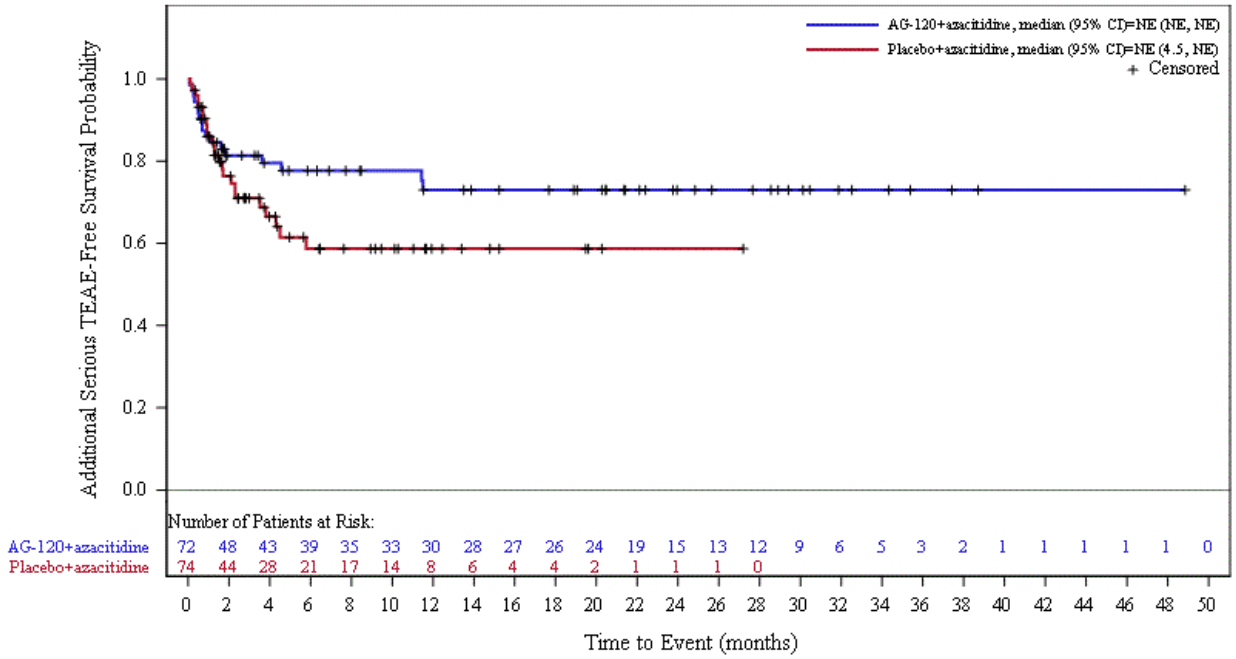

Abbildung 104: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

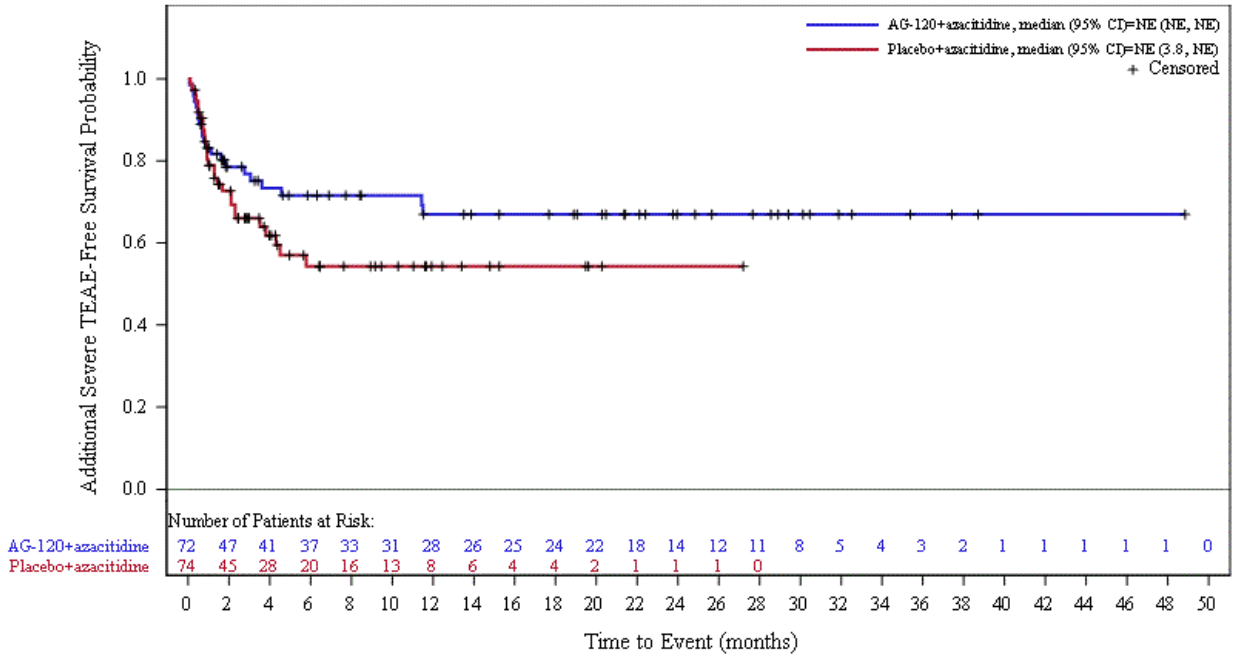

Abbildung 105: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

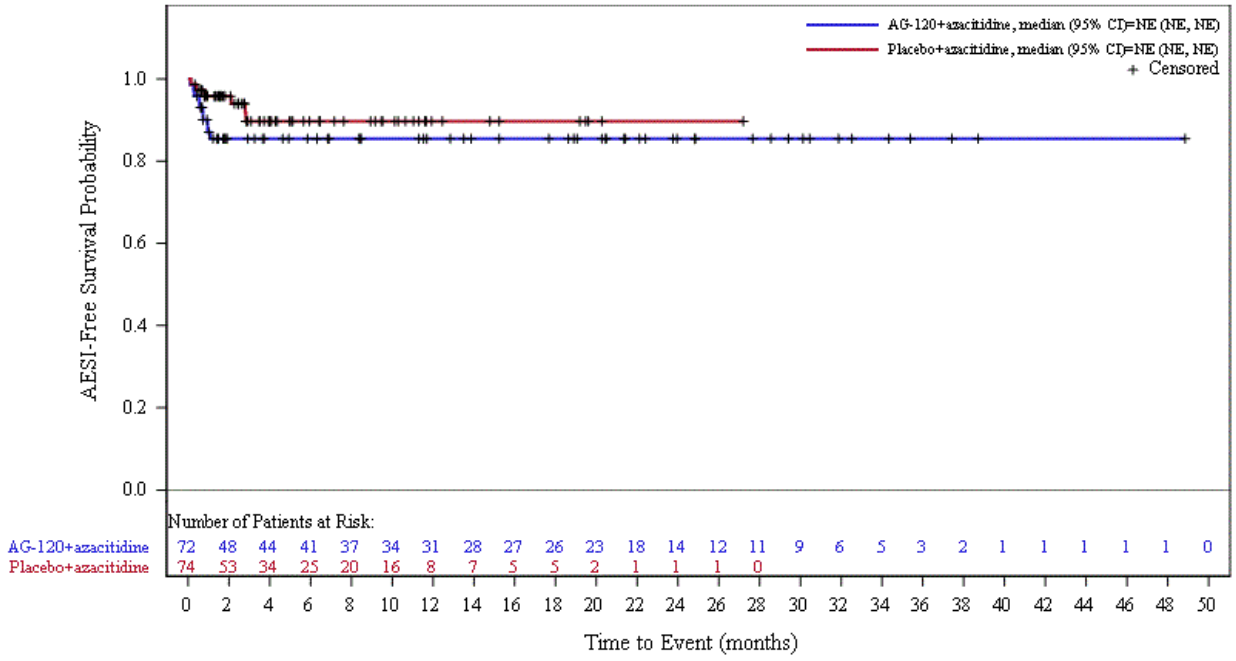

Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

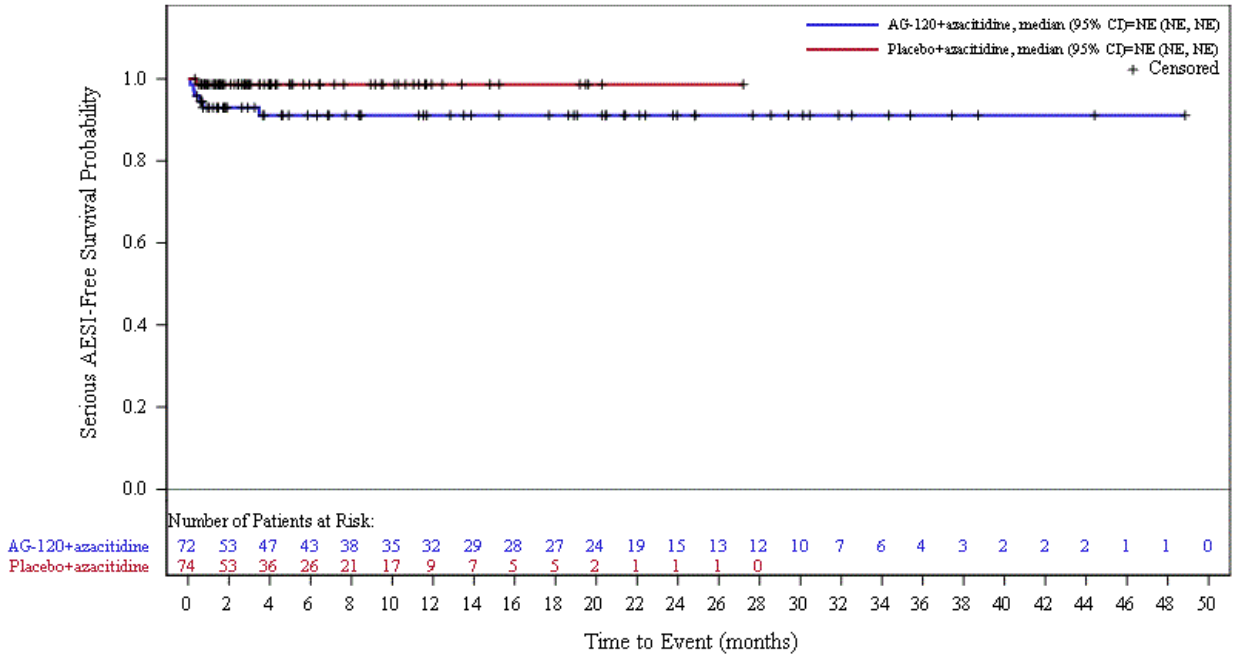

Abbildung 107: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

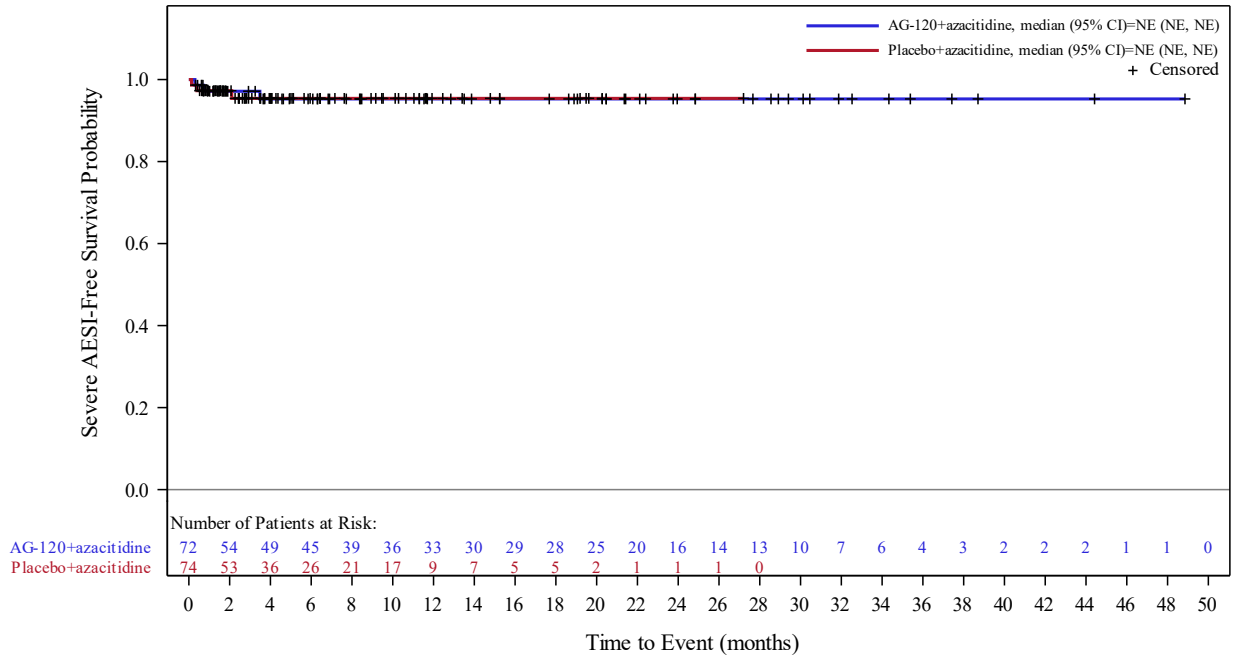

Abbildung 108: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

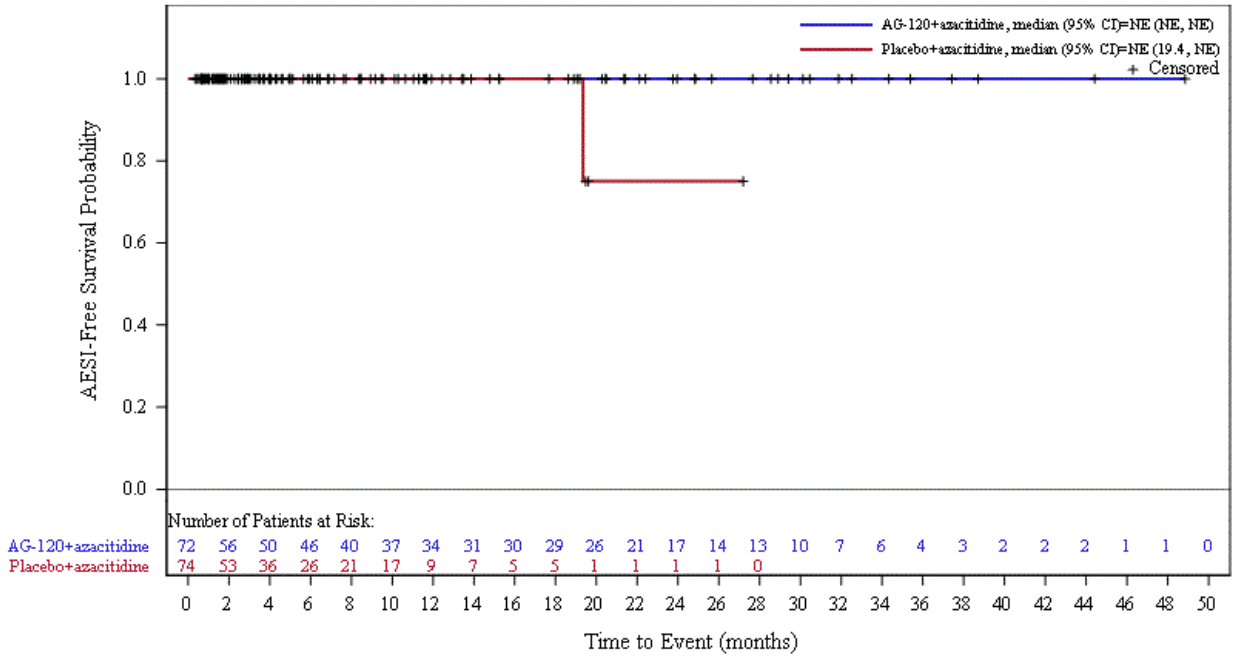

Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukozytose zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

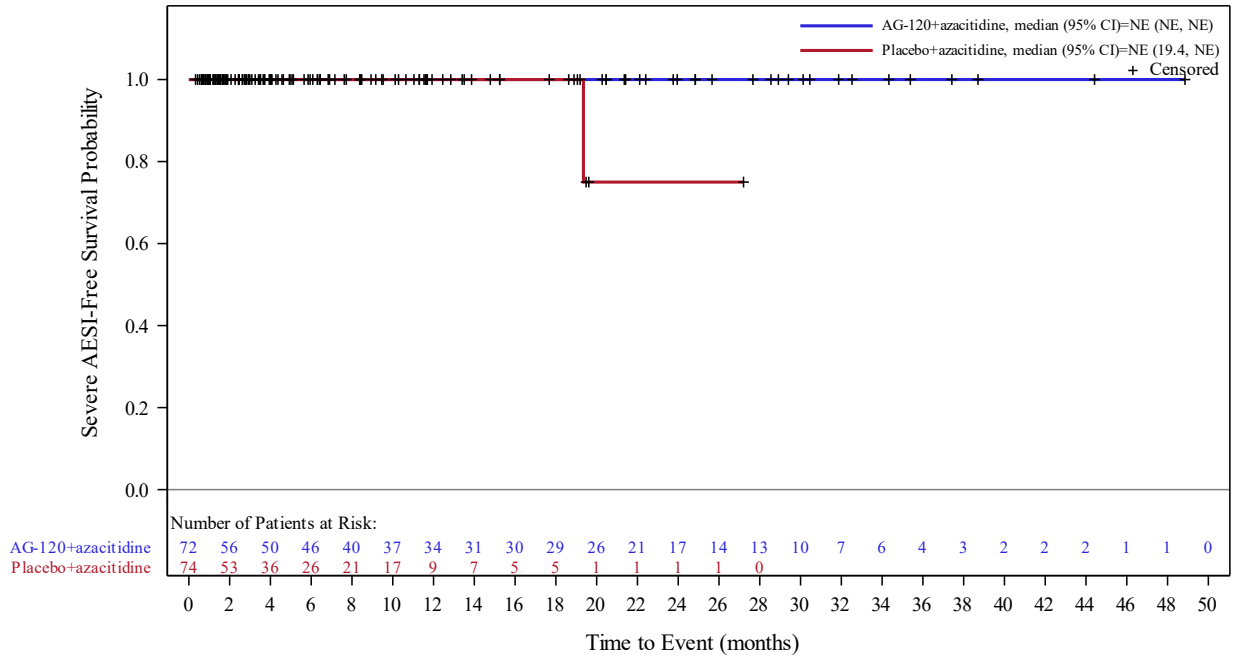

Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukozytose zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

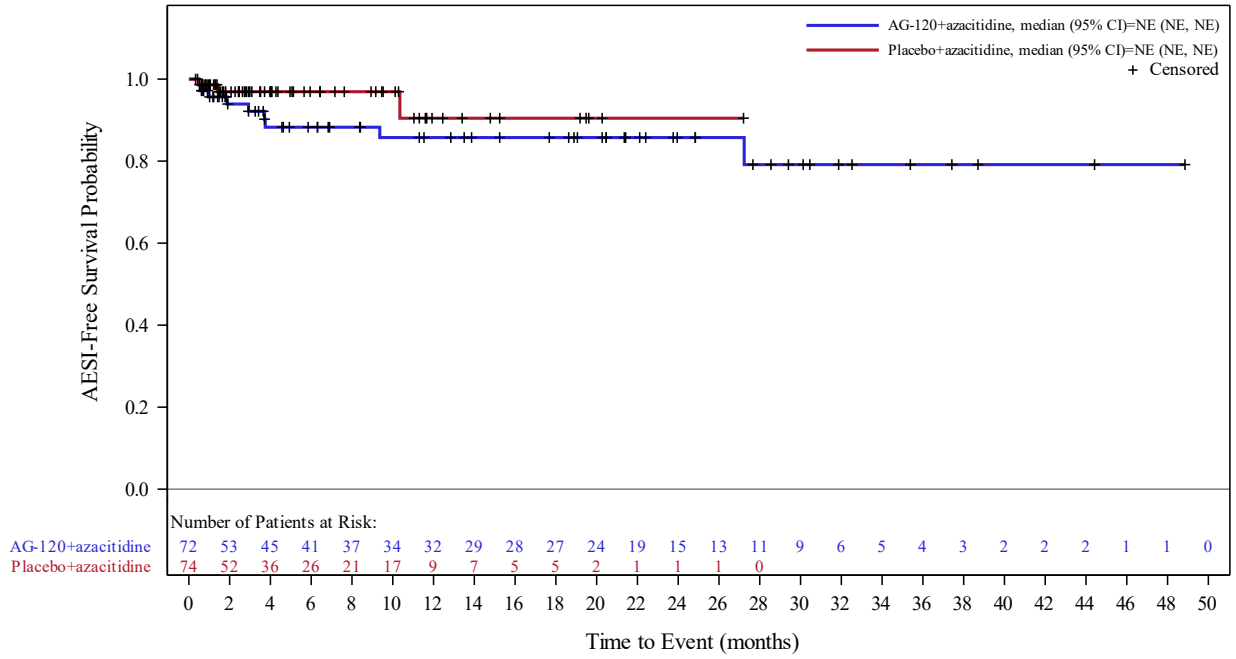

Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

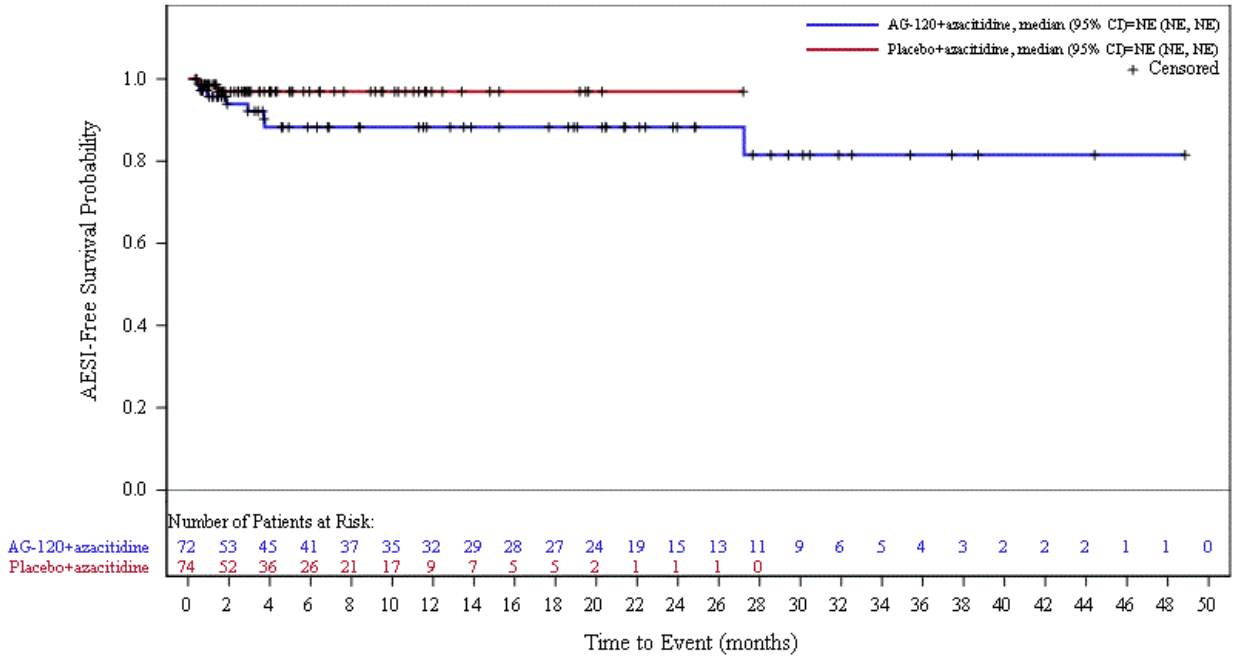

Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

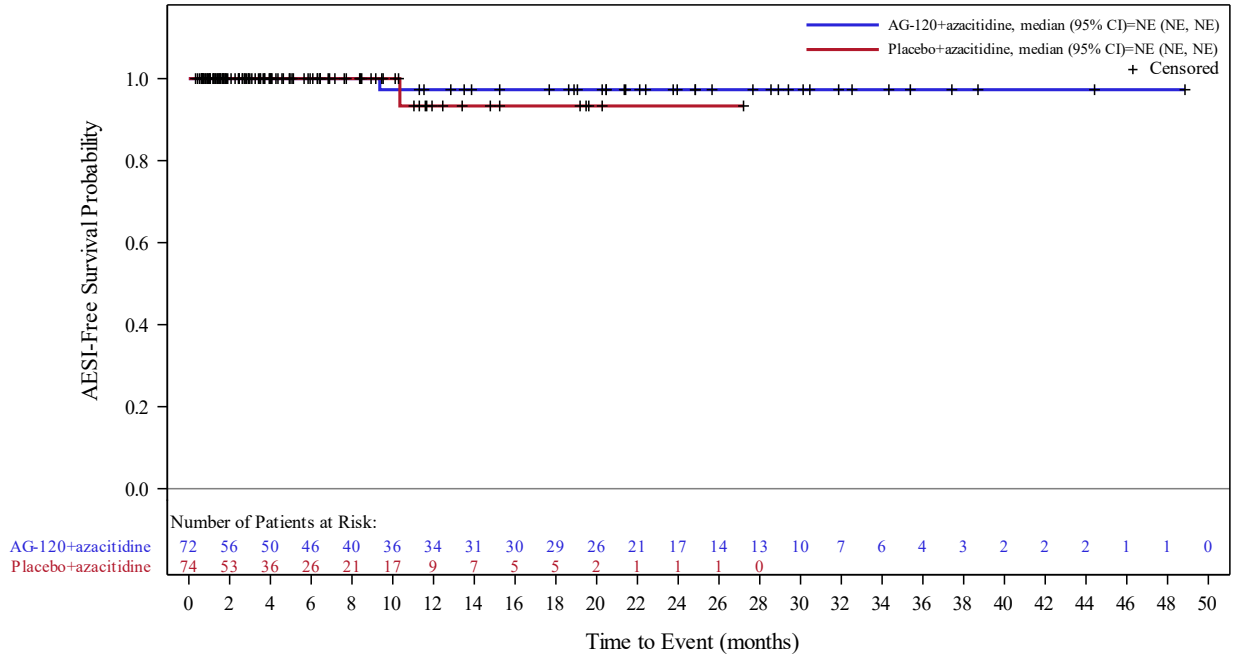

Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

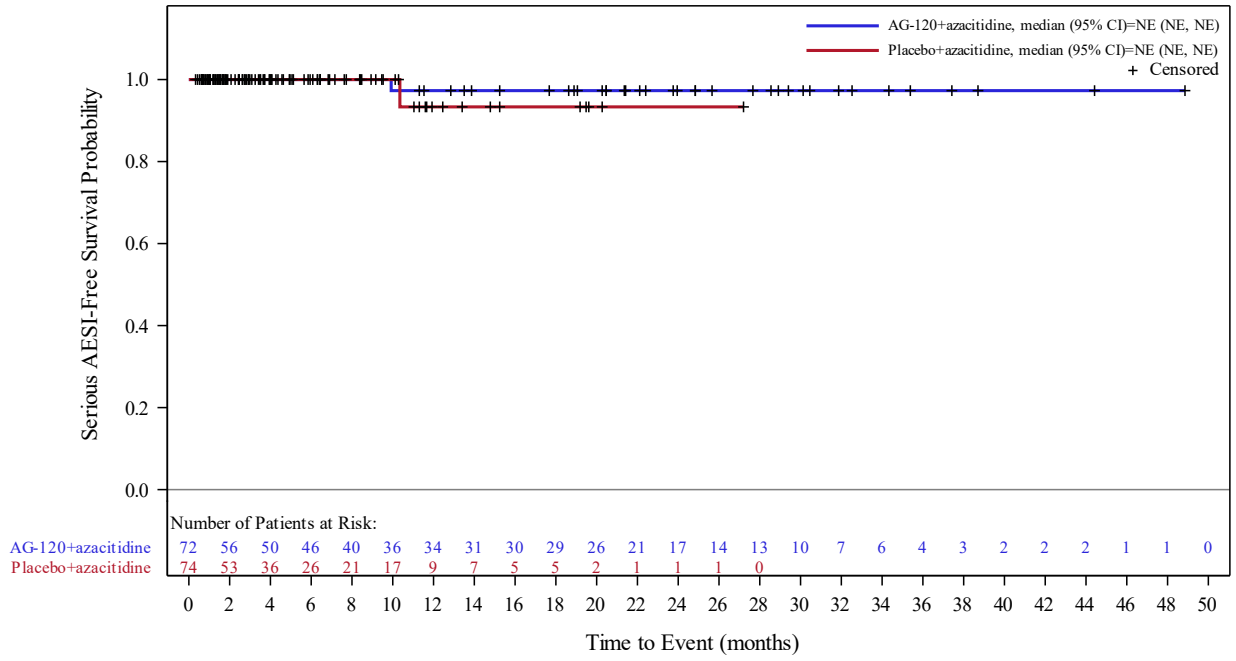

Abbildung 114: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

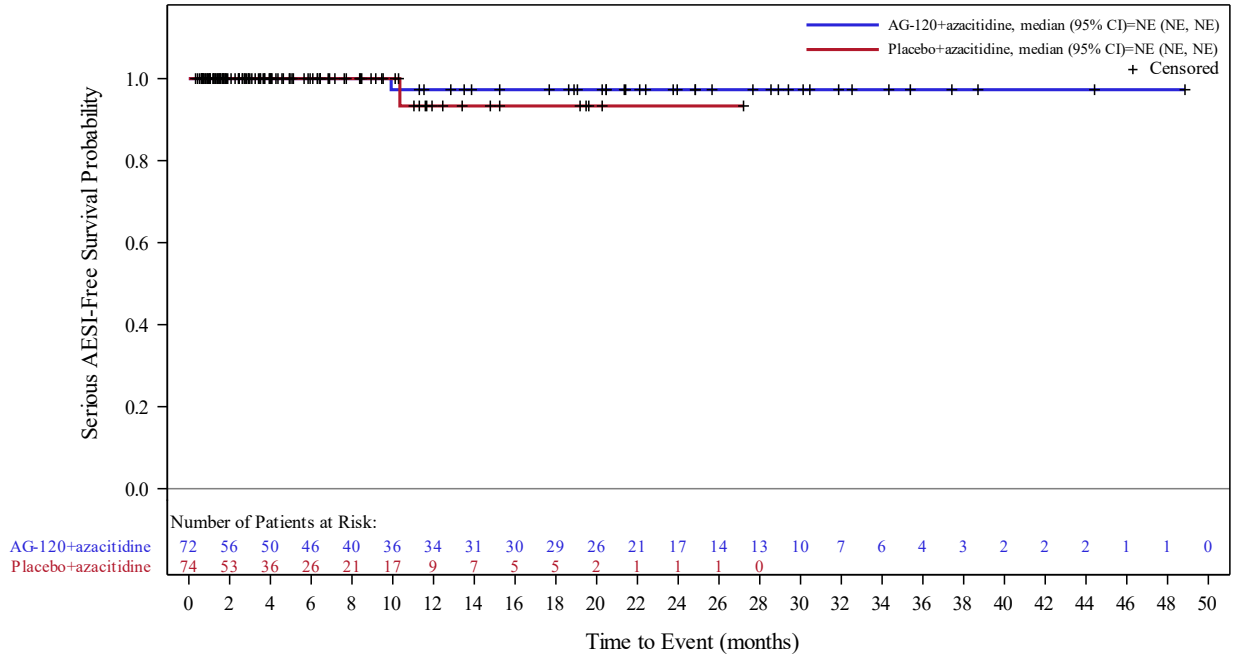

Abbildung 115: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

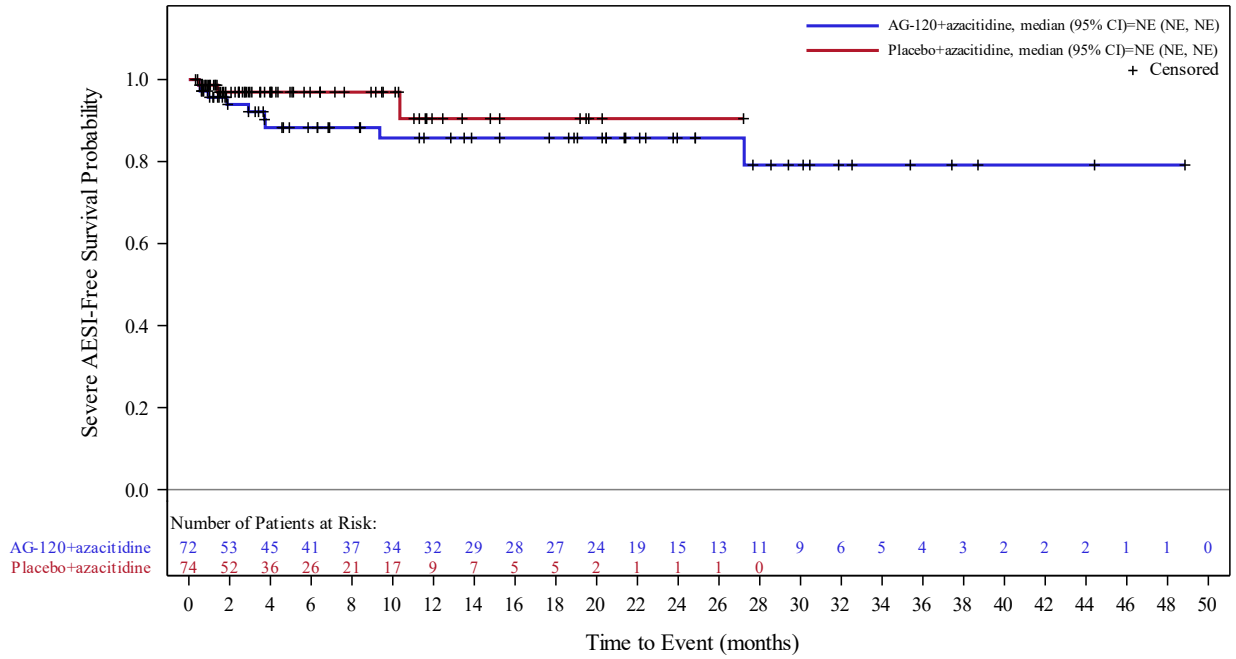

Abbildung 116: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

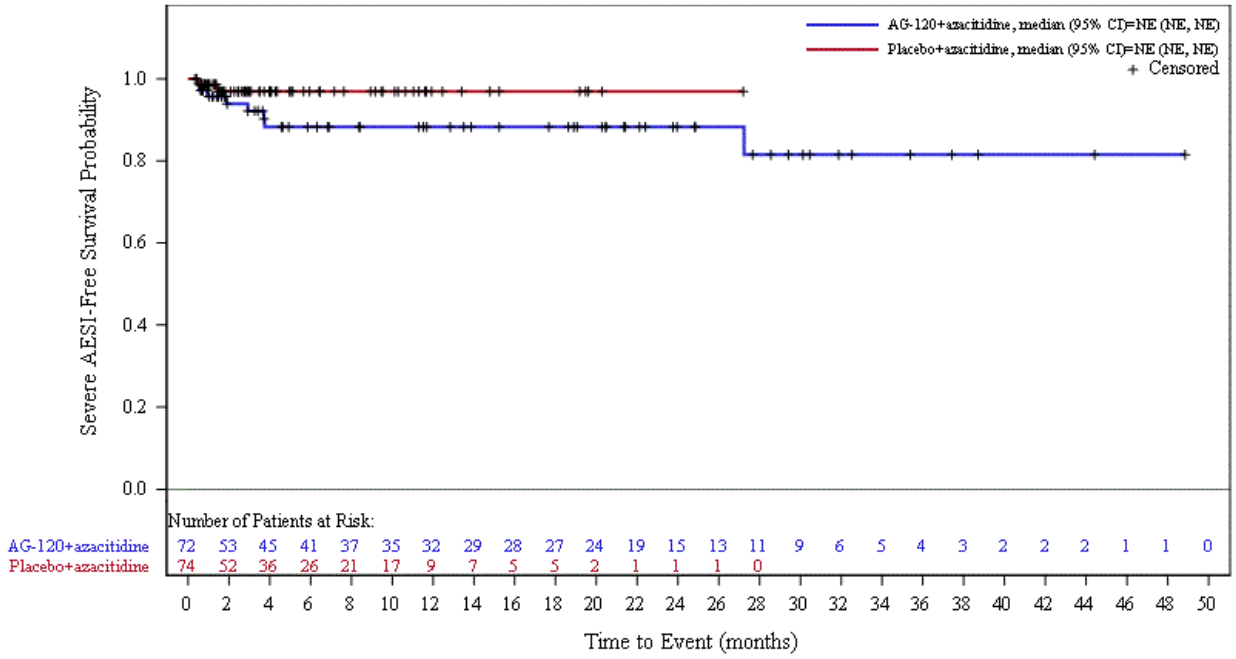

Abbildung 117: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

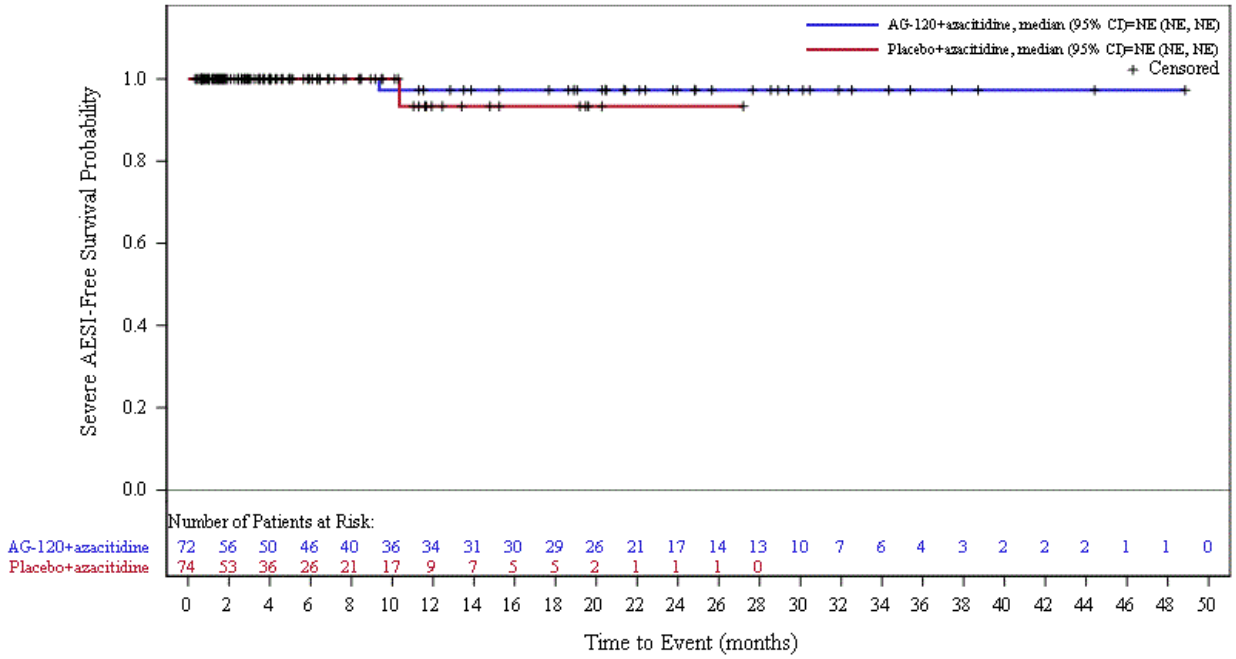

Abbildung 118: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

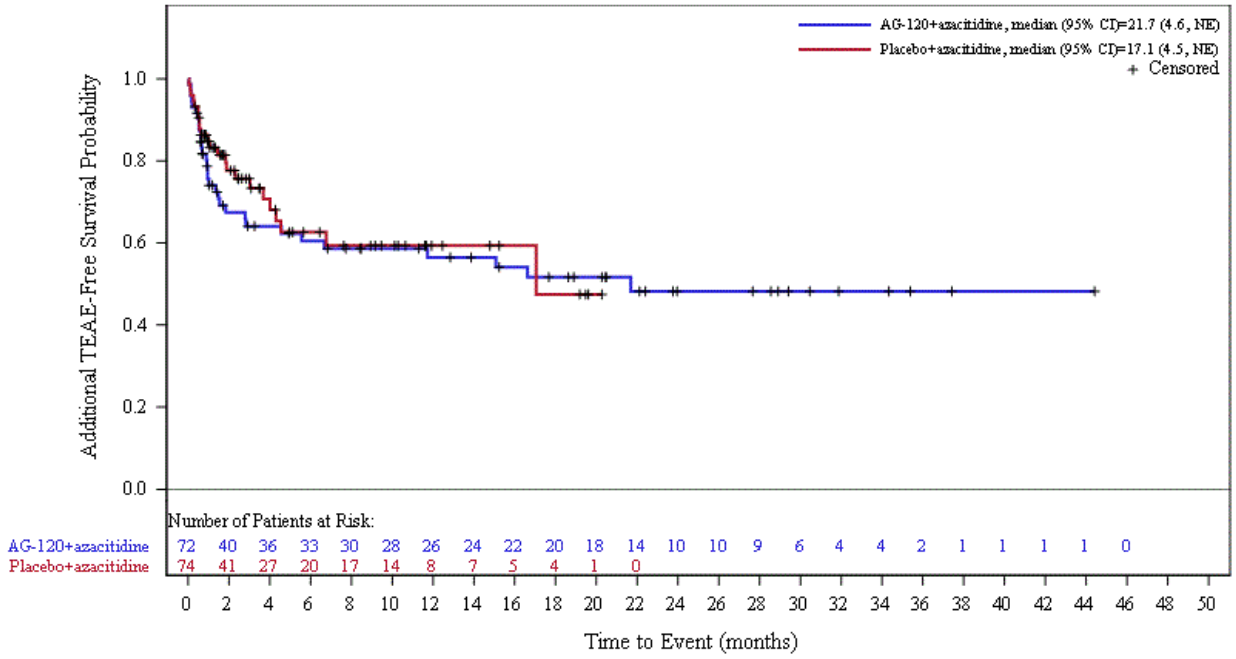

Abbildung 119: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

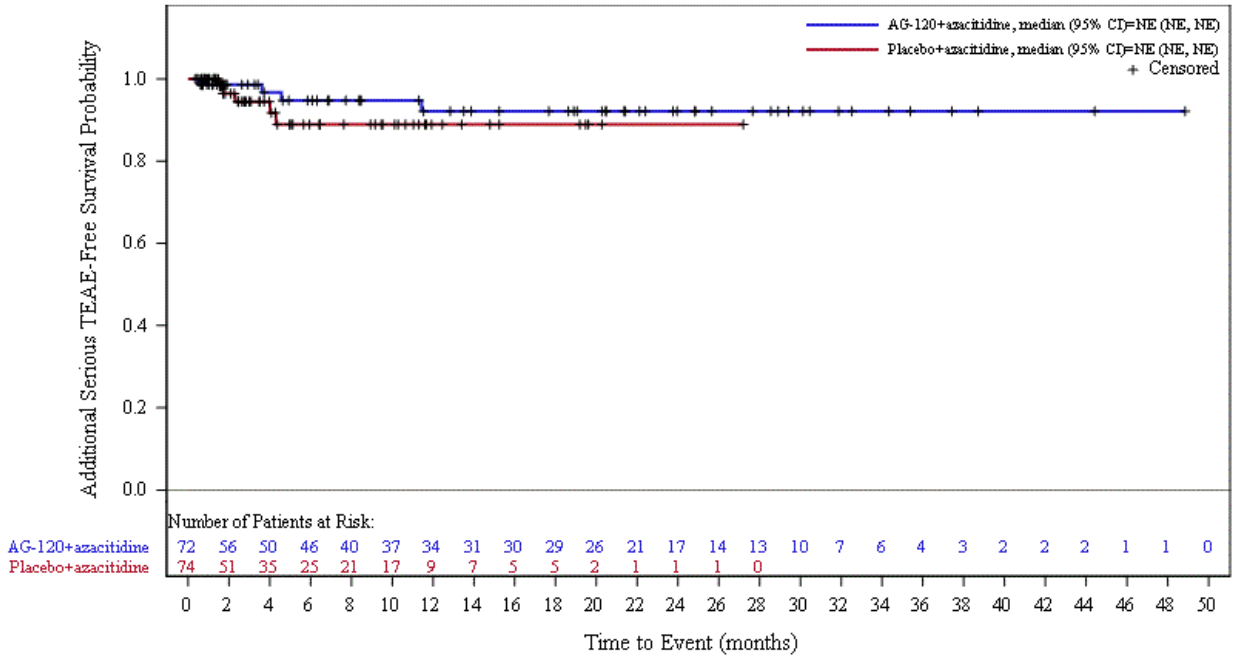

Abbildung 120: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

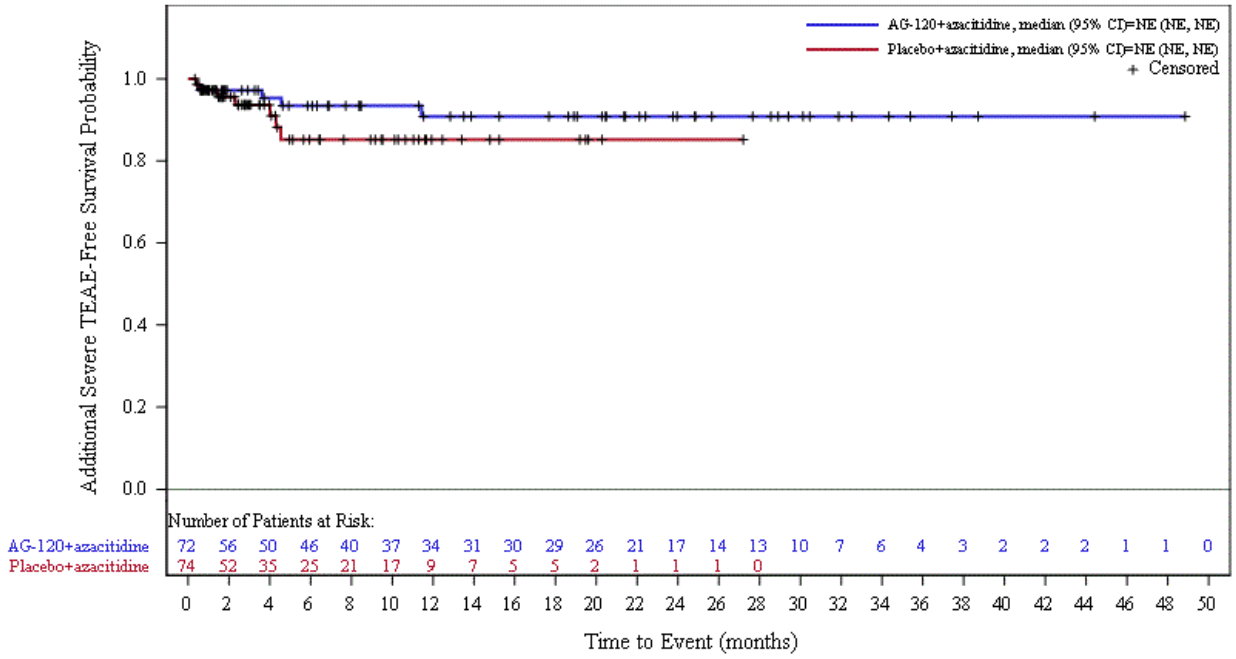

Abbildung 121: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

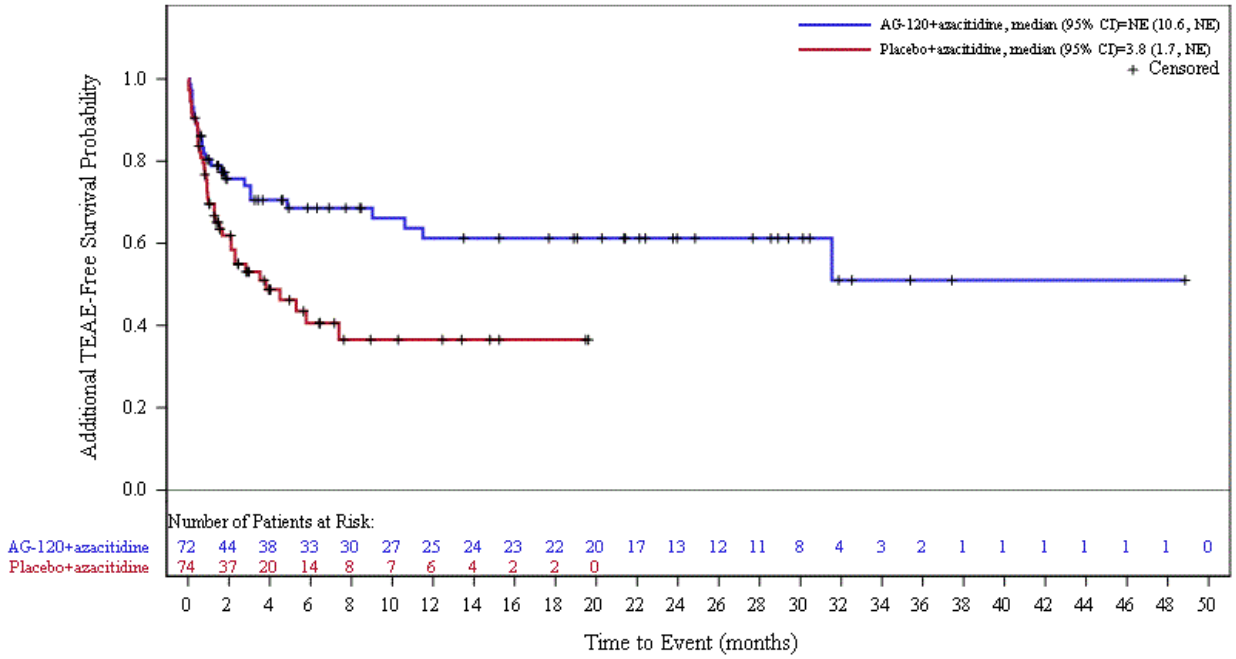

Abbildung 122: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

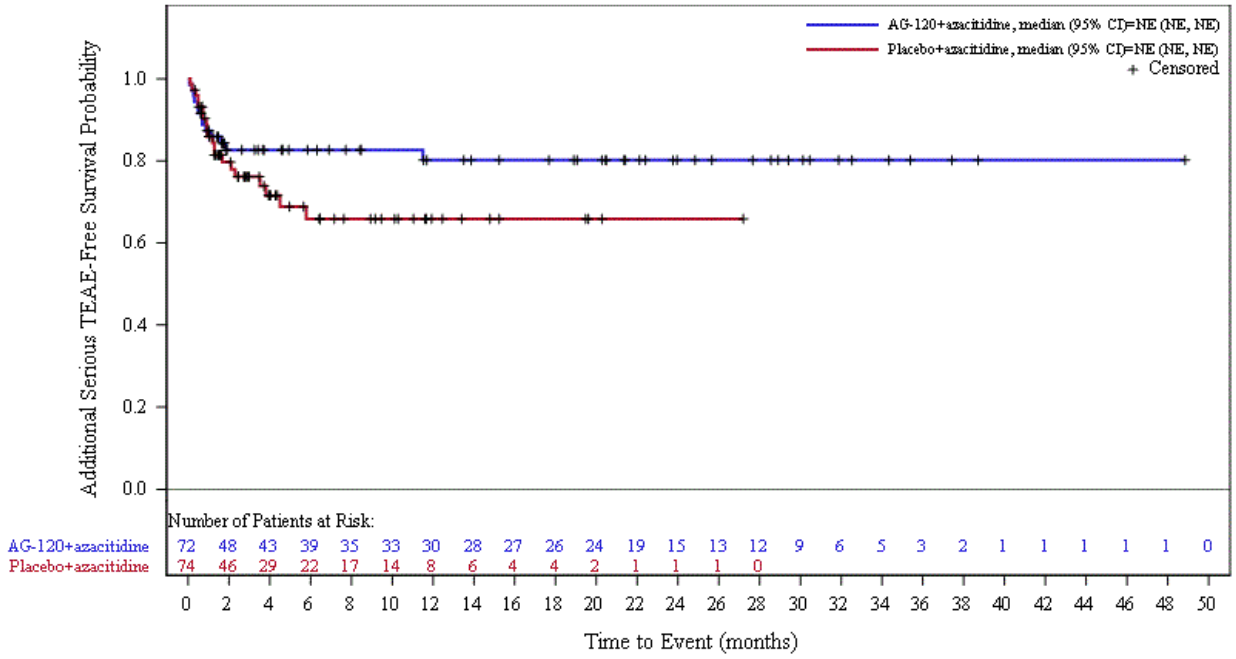

Abbildung 123: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

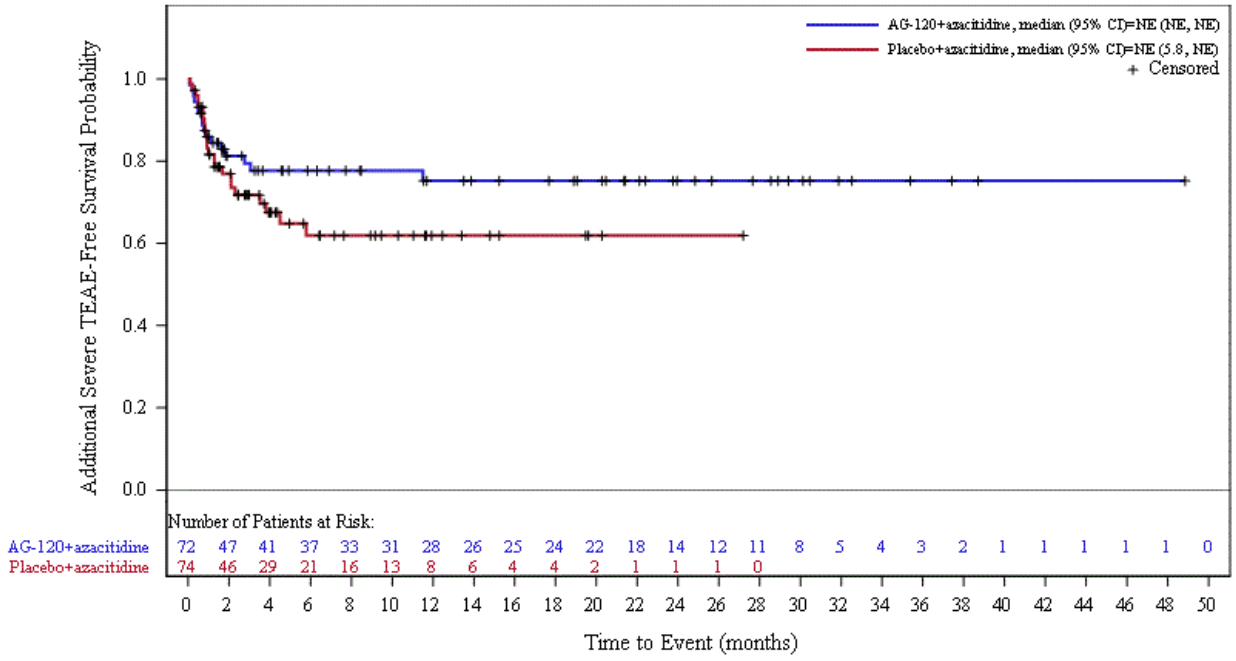

Abbildung 124: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

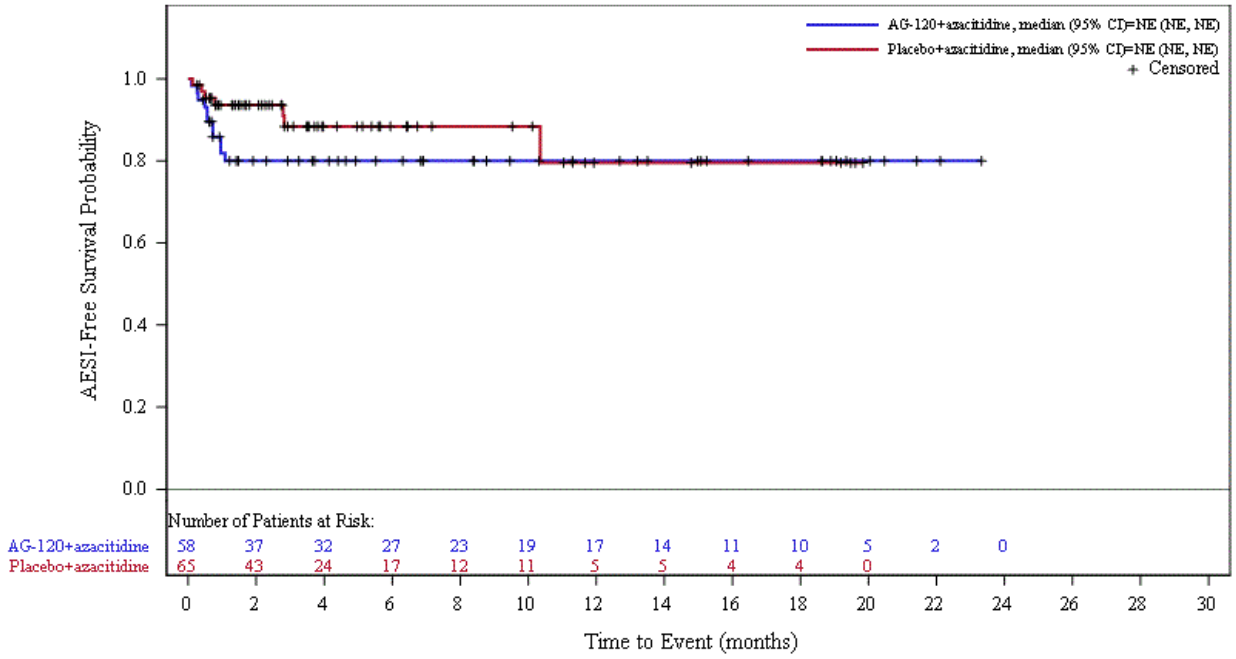

Abbildung 125: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

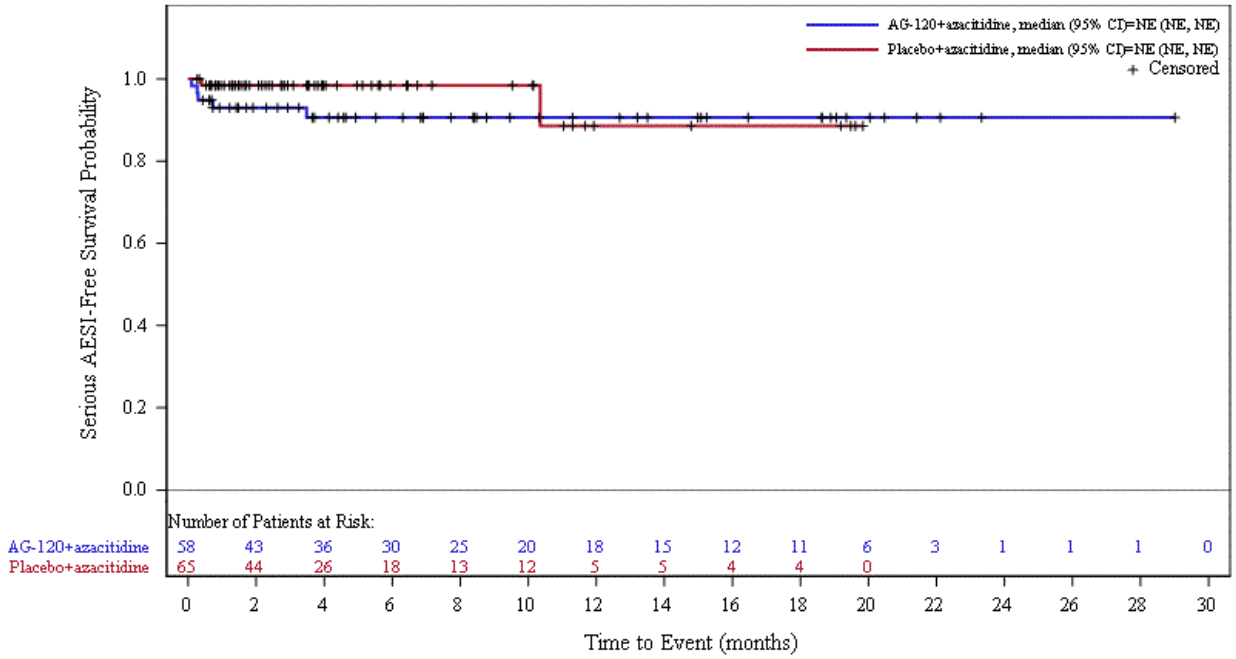

Abbildung 126: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

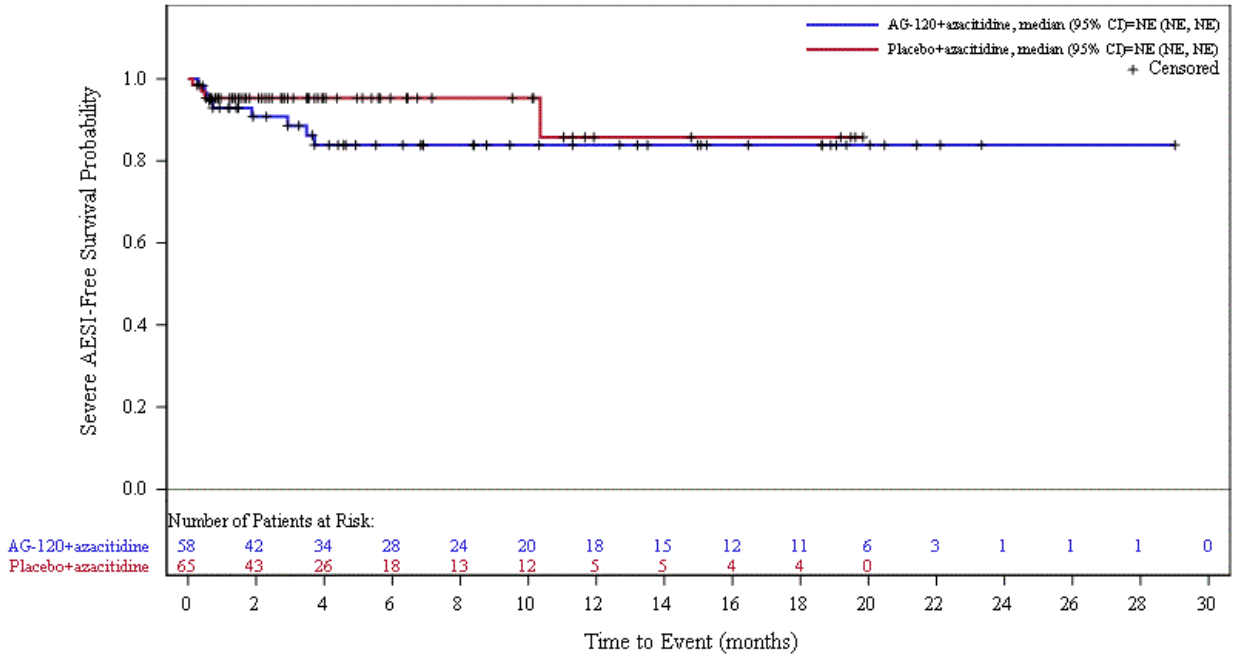

Abbildung 127: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

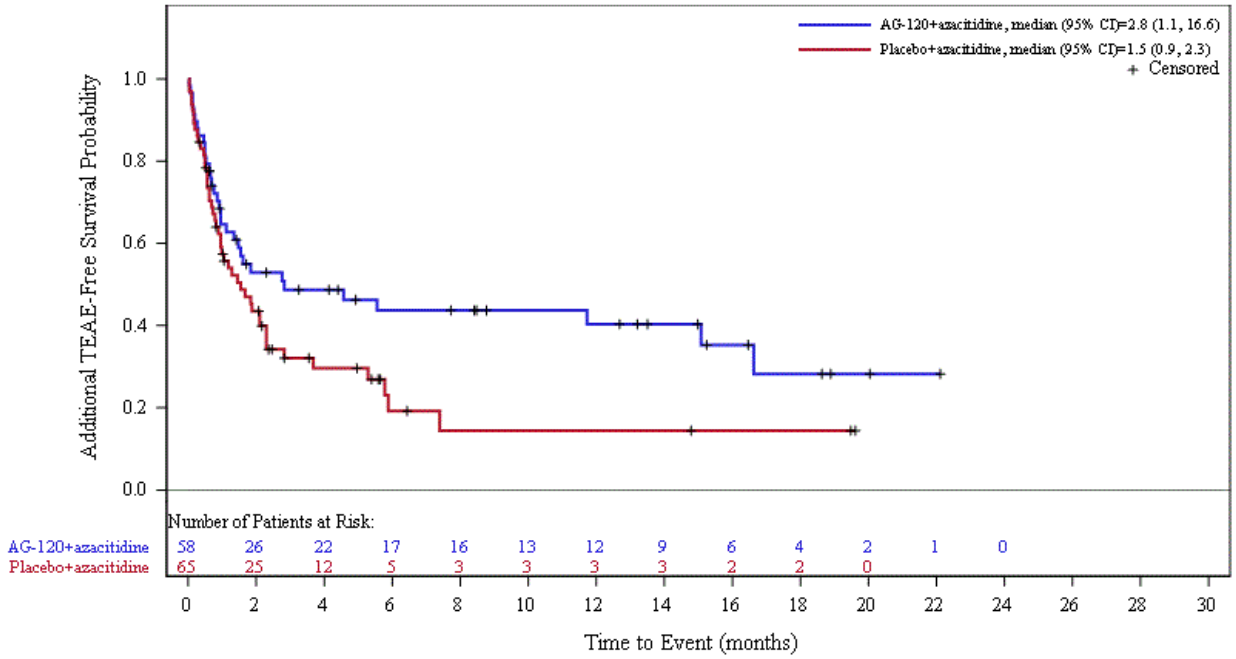

Abbildung 128: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

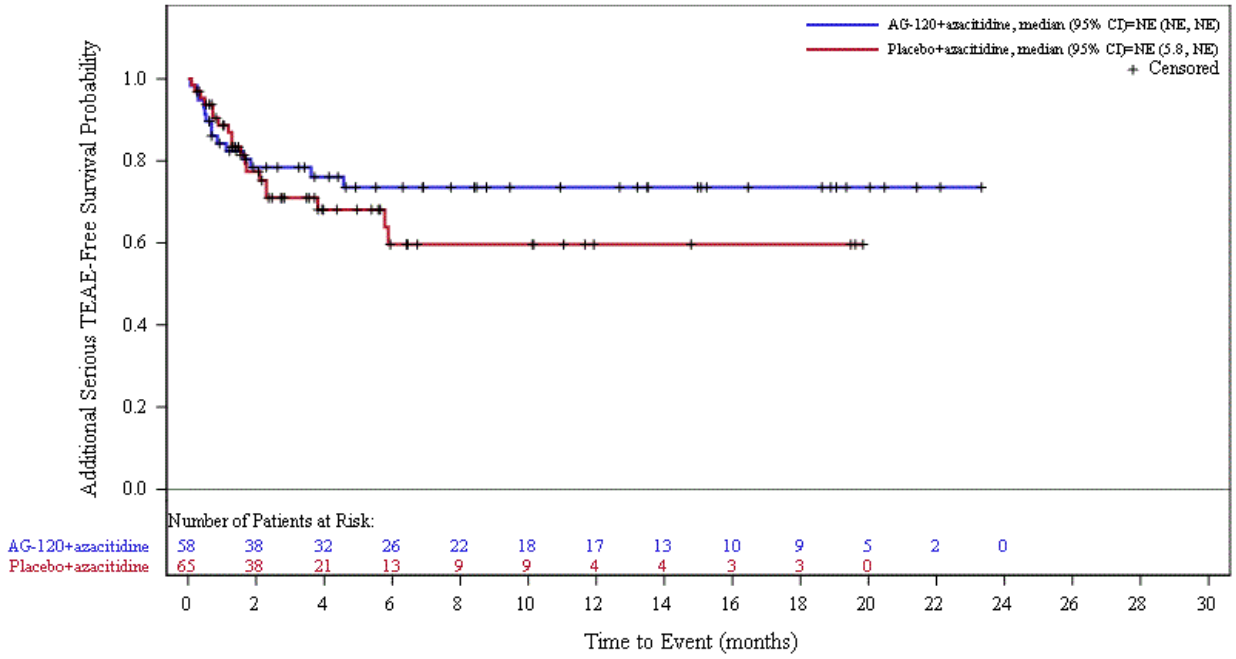

Abbildung 129: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

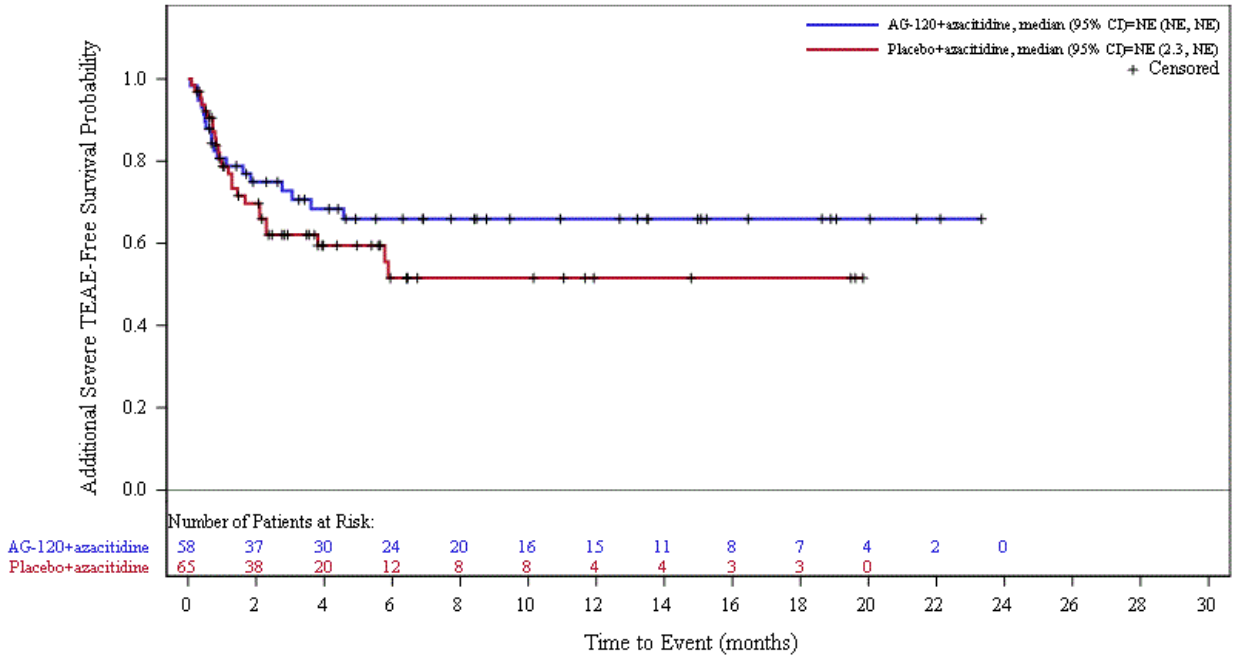

Abbildung 130: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

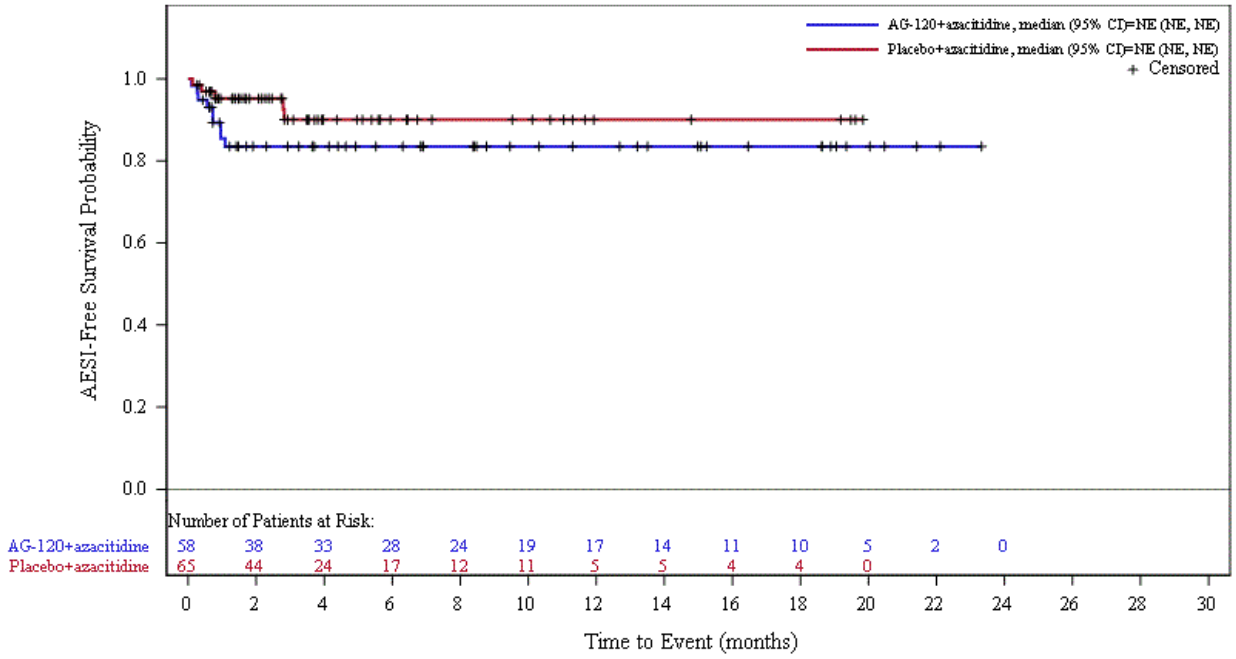

Abbildung 131: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

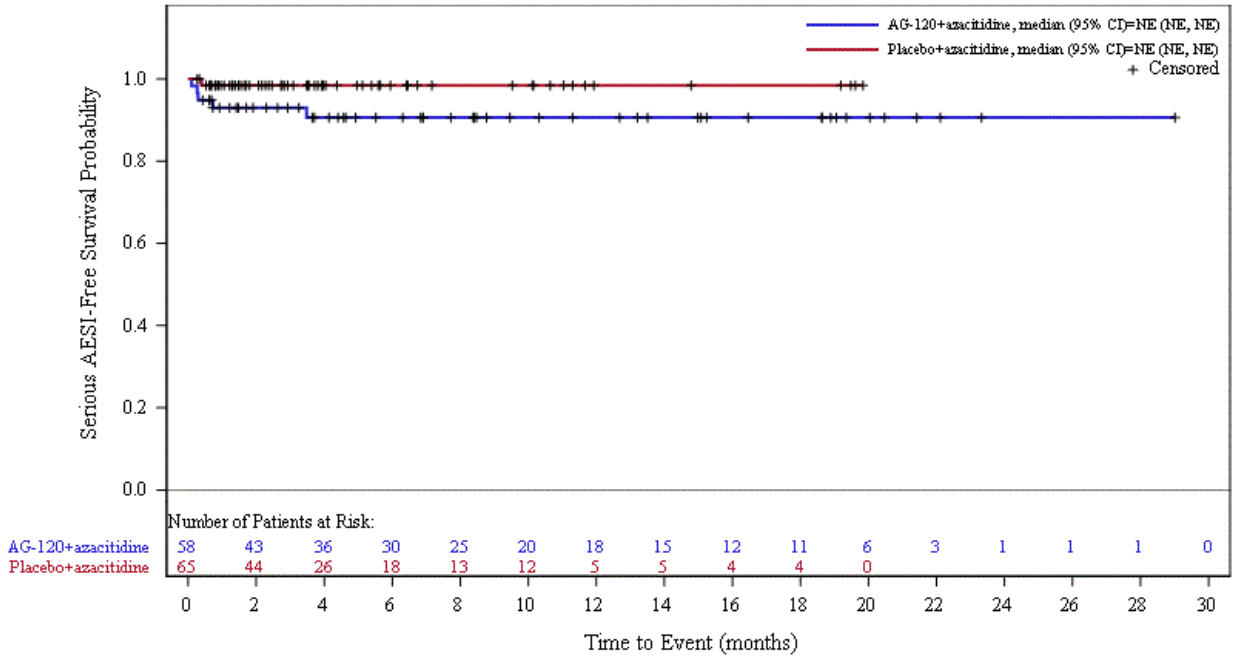

Abbildung 132: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

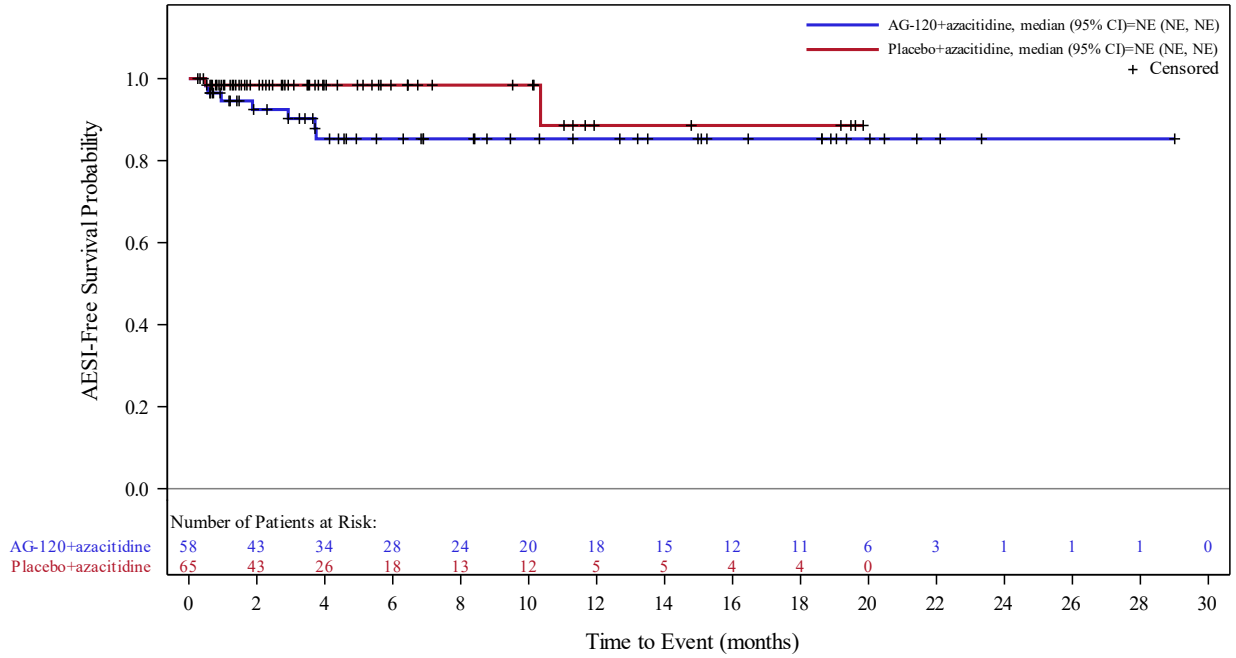

Abbildung 133: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

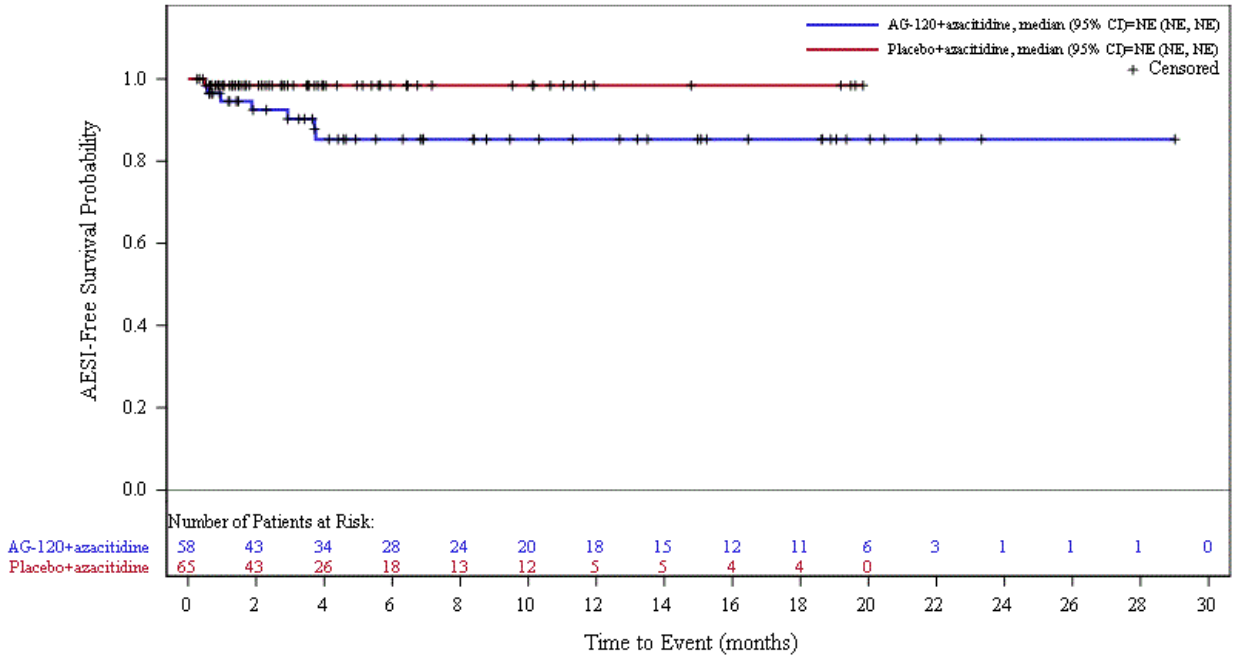

Abbildung 134: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

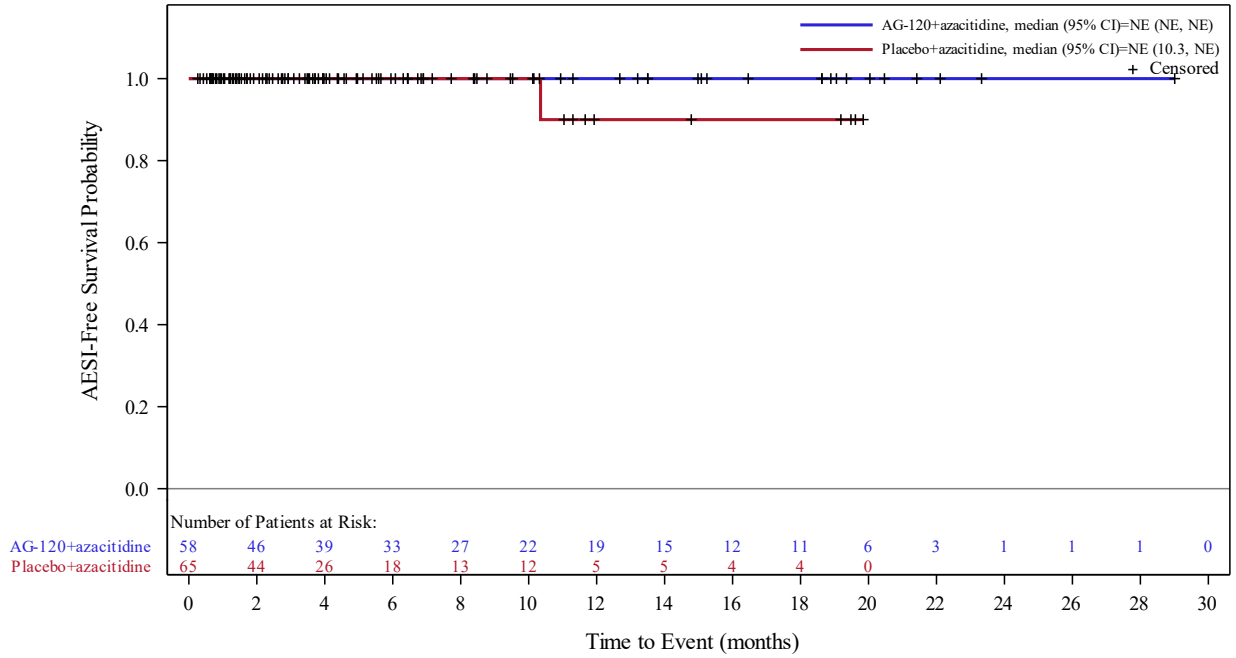

Abbildung 135: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

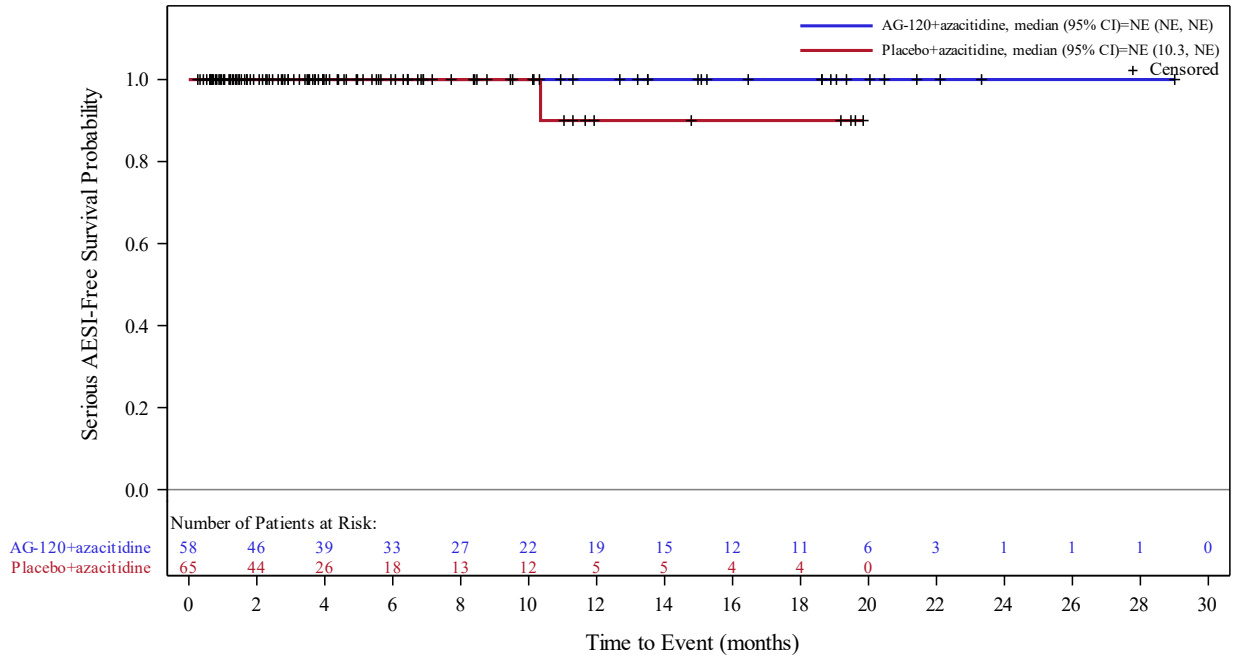

Abbildung 136: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

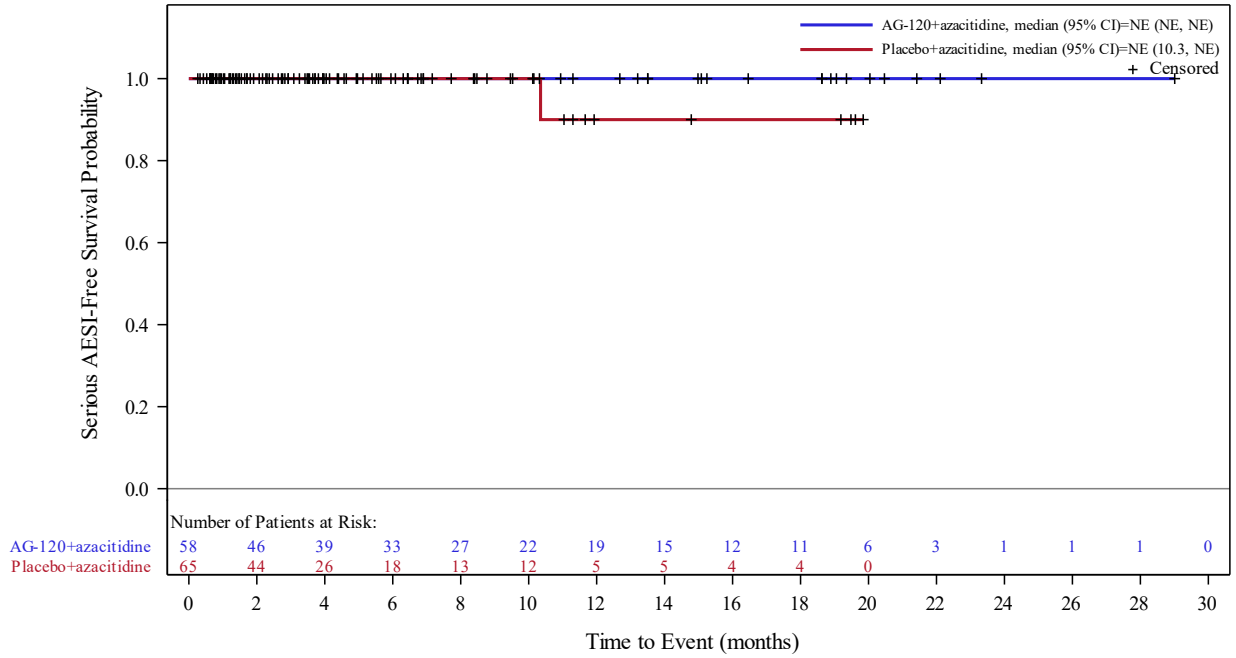

Abbildung 137: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

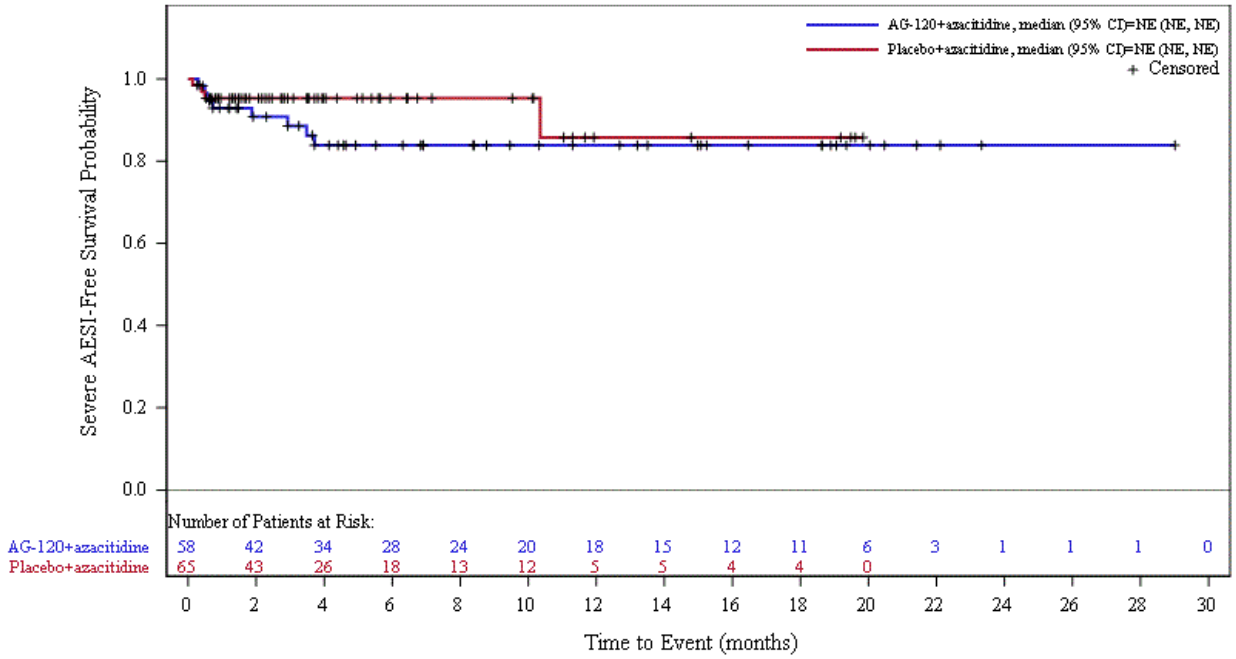

Abbildung 138: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

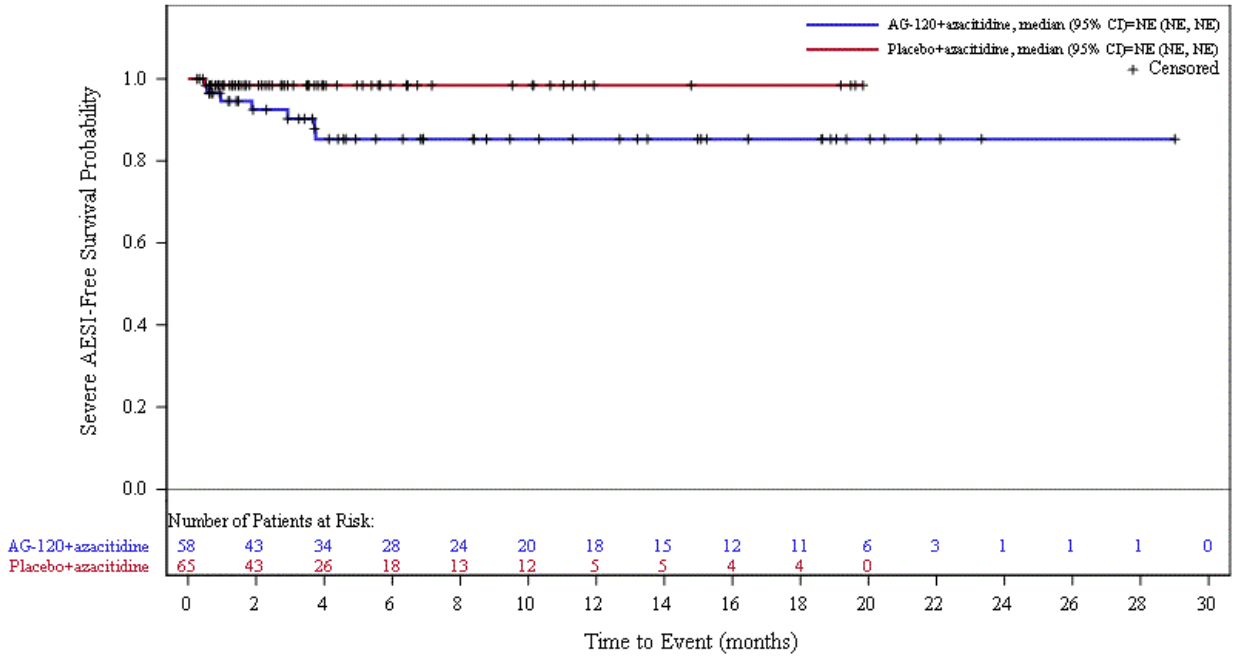

Abbildung 139: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

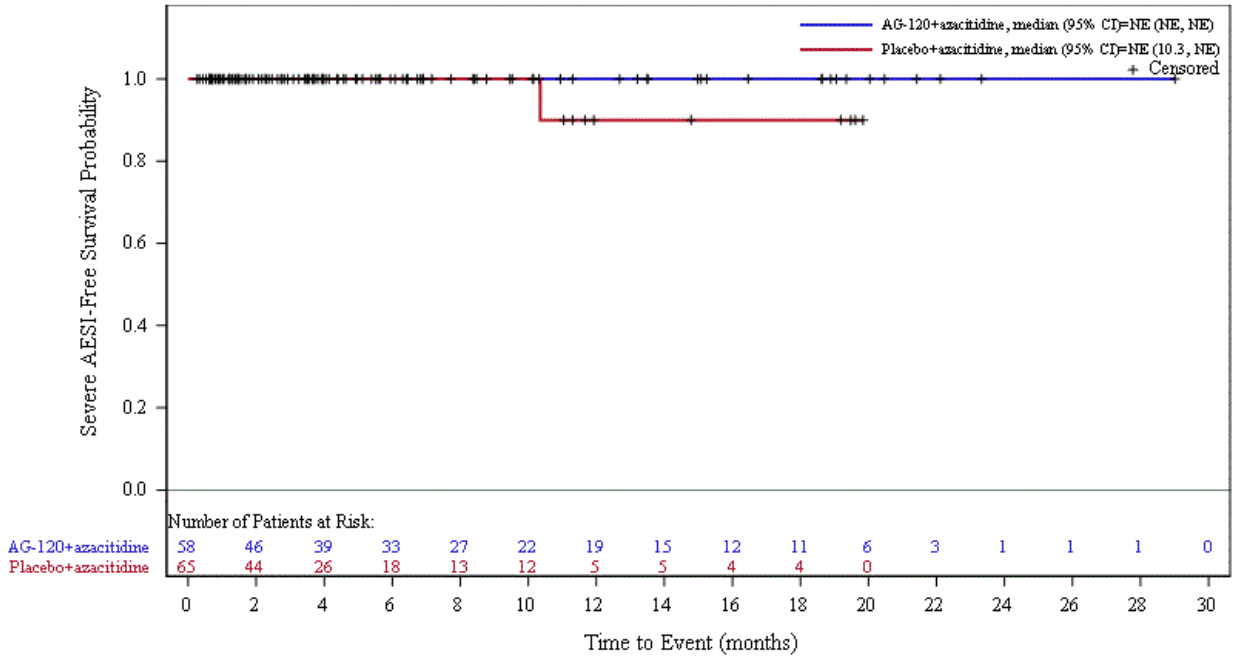

Abbildung 140: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

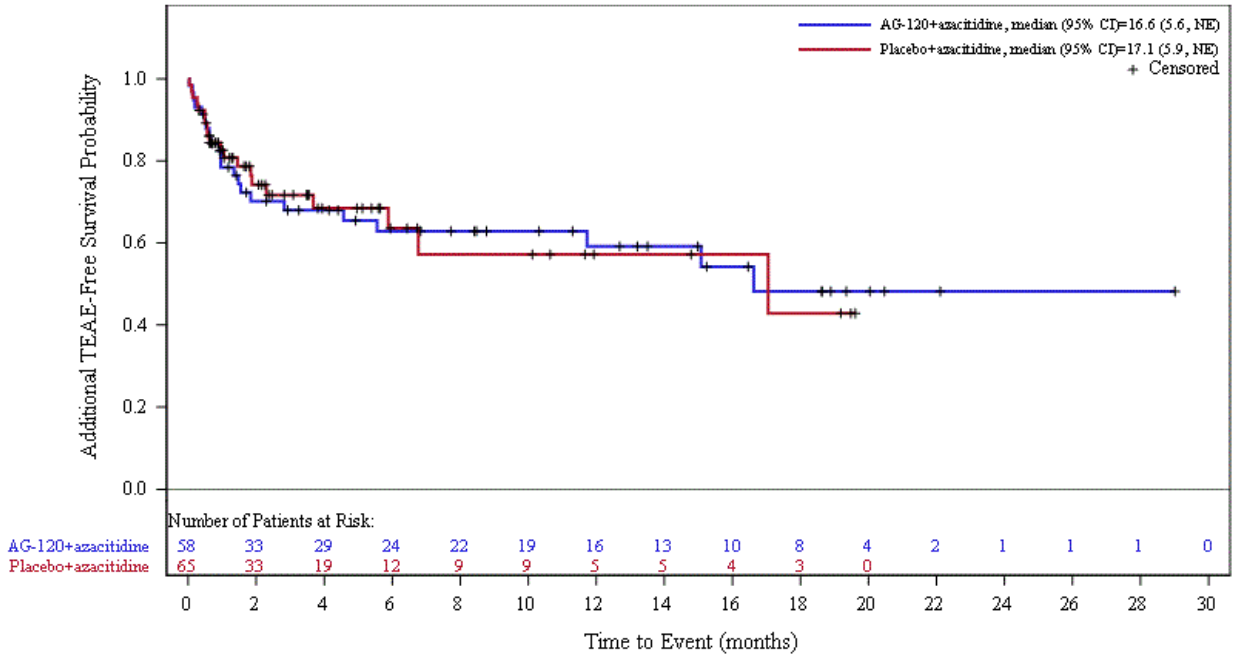

Abbildung 141: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

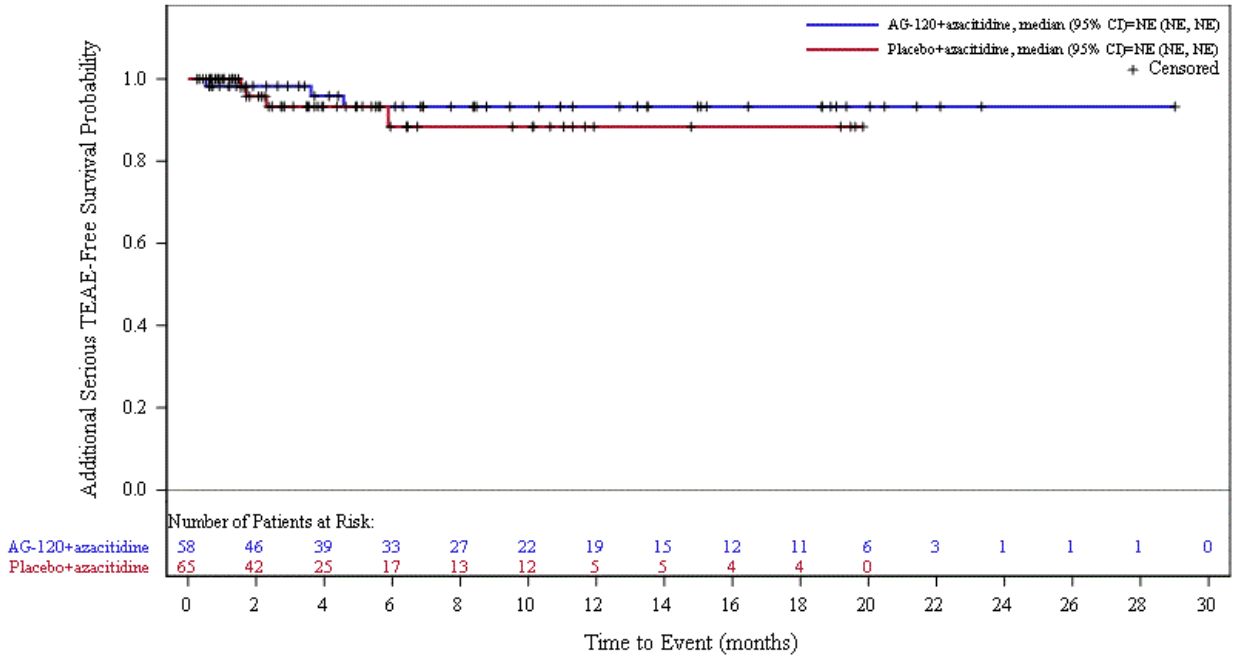

Abbildung 142: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

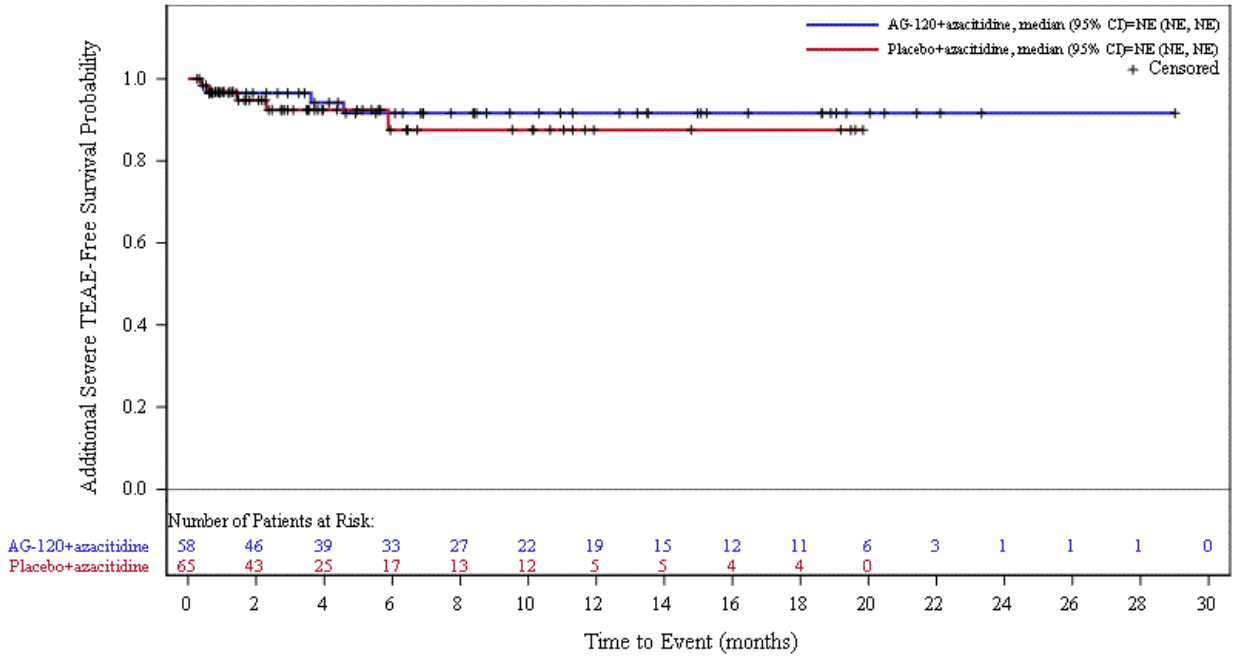

Abbildung 143: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

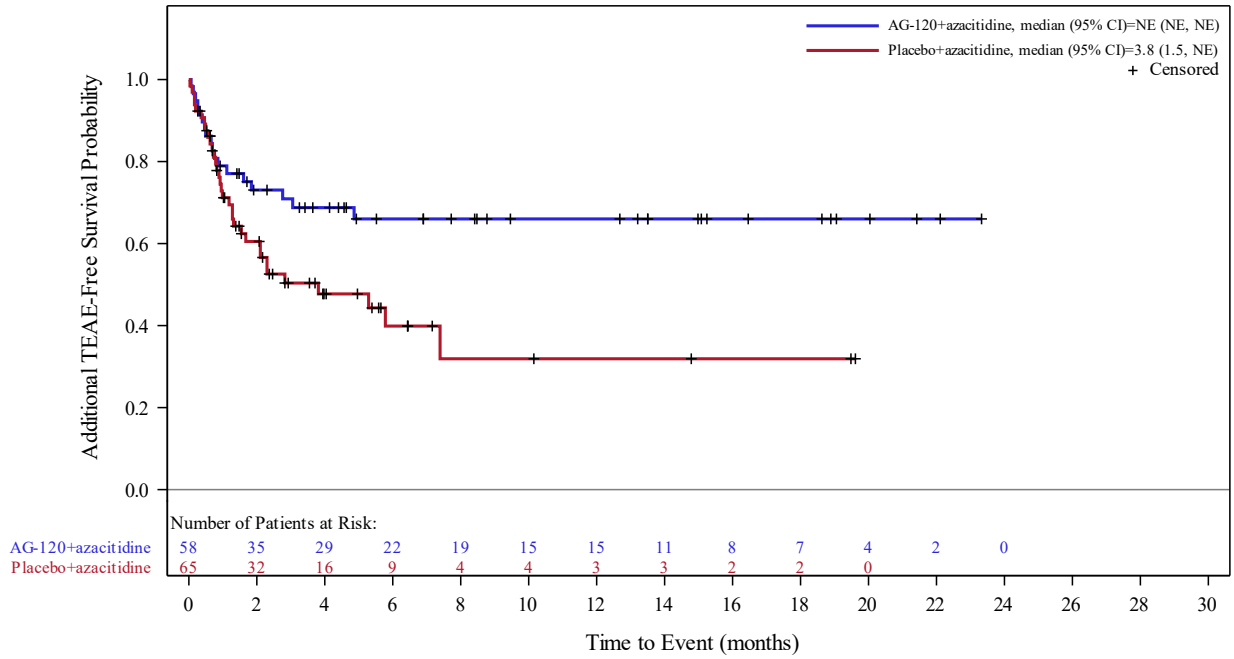

Abbildung 144: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

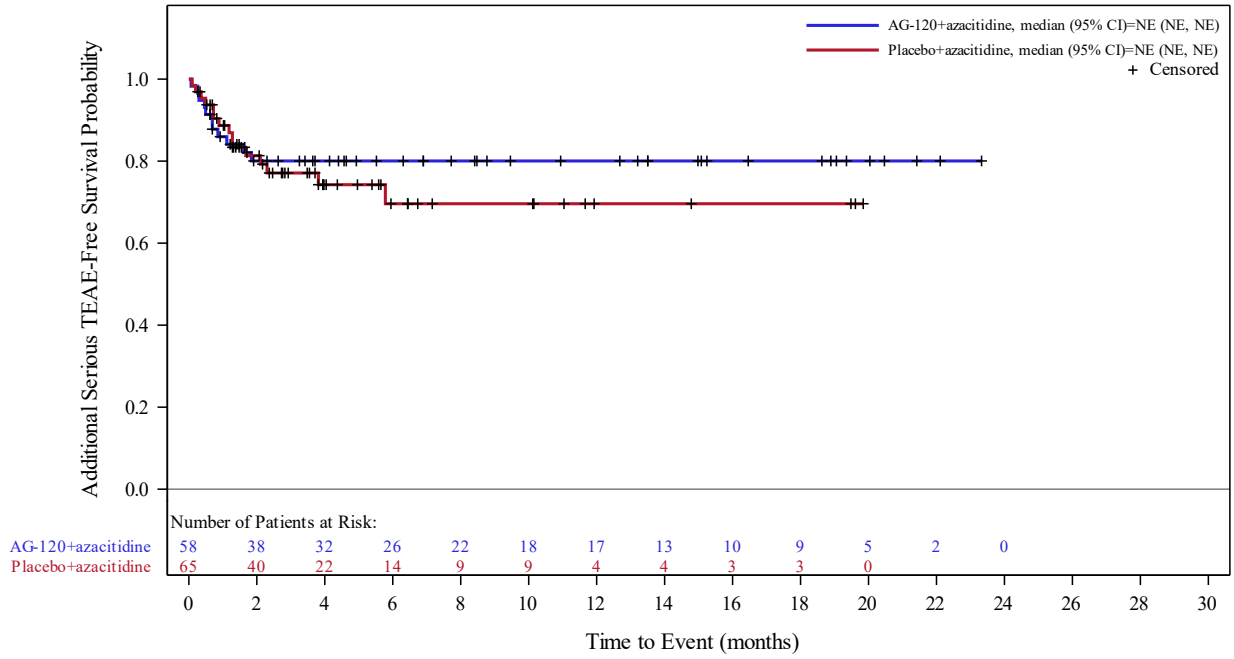

Abbildung 145: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

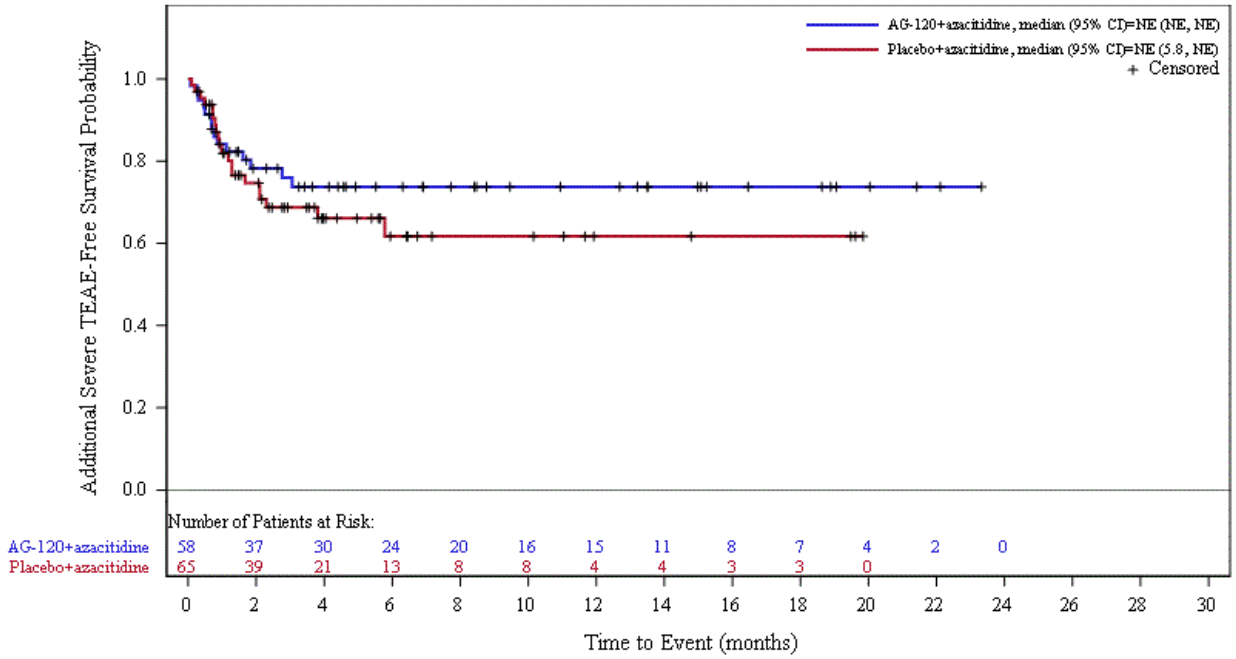

Abbildung 146: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

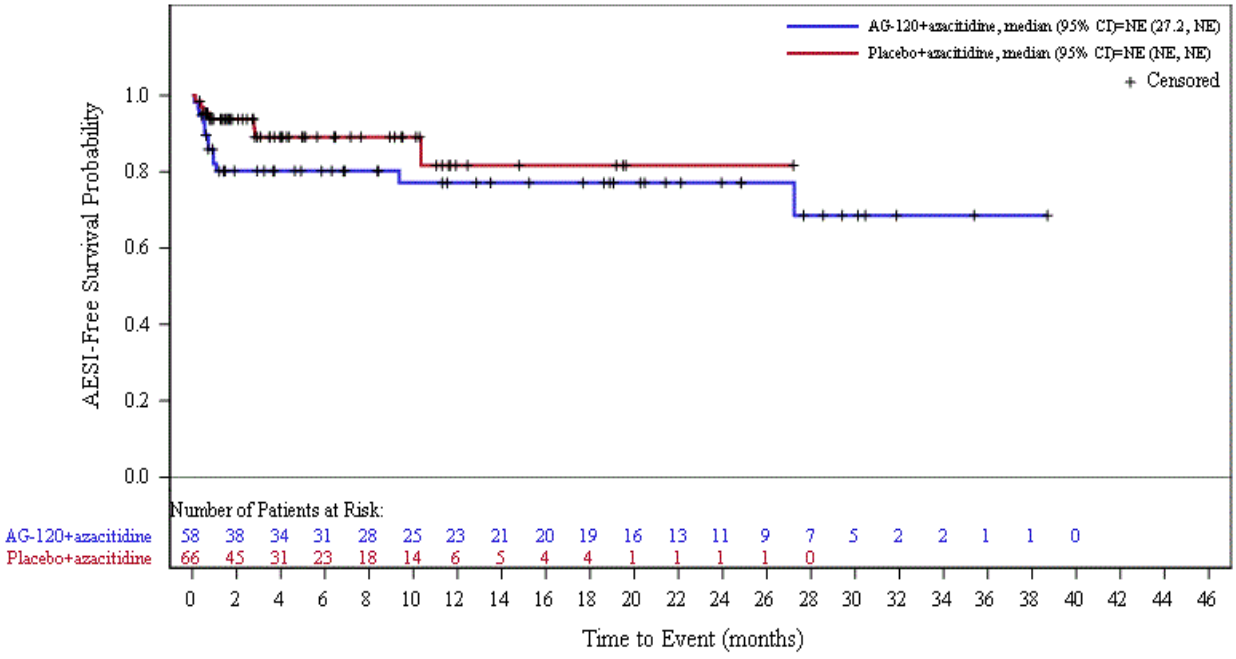

Abbildung 147: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

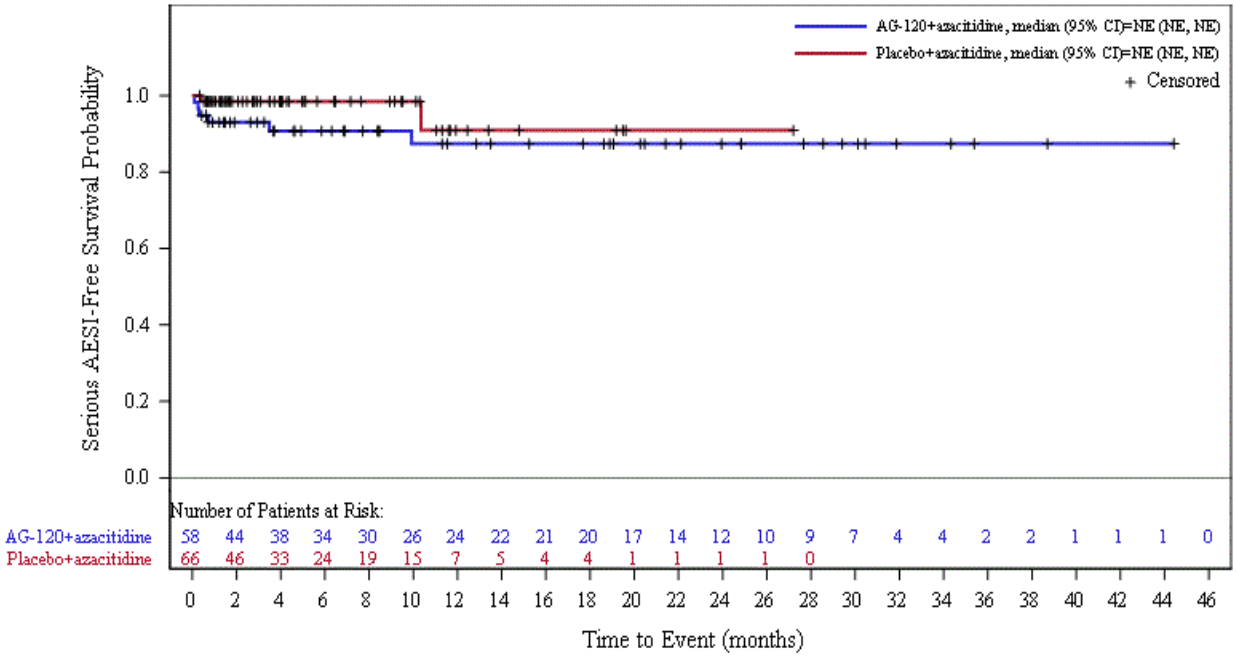

Abbildung 148: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

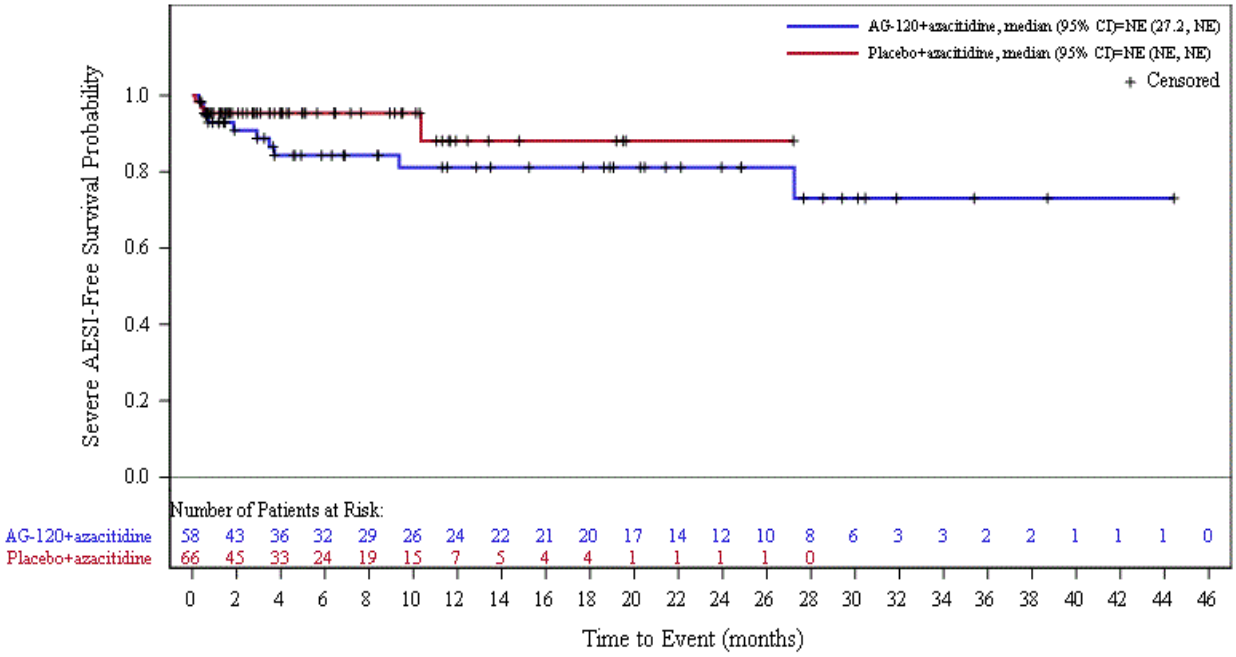

Abbildung 149: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

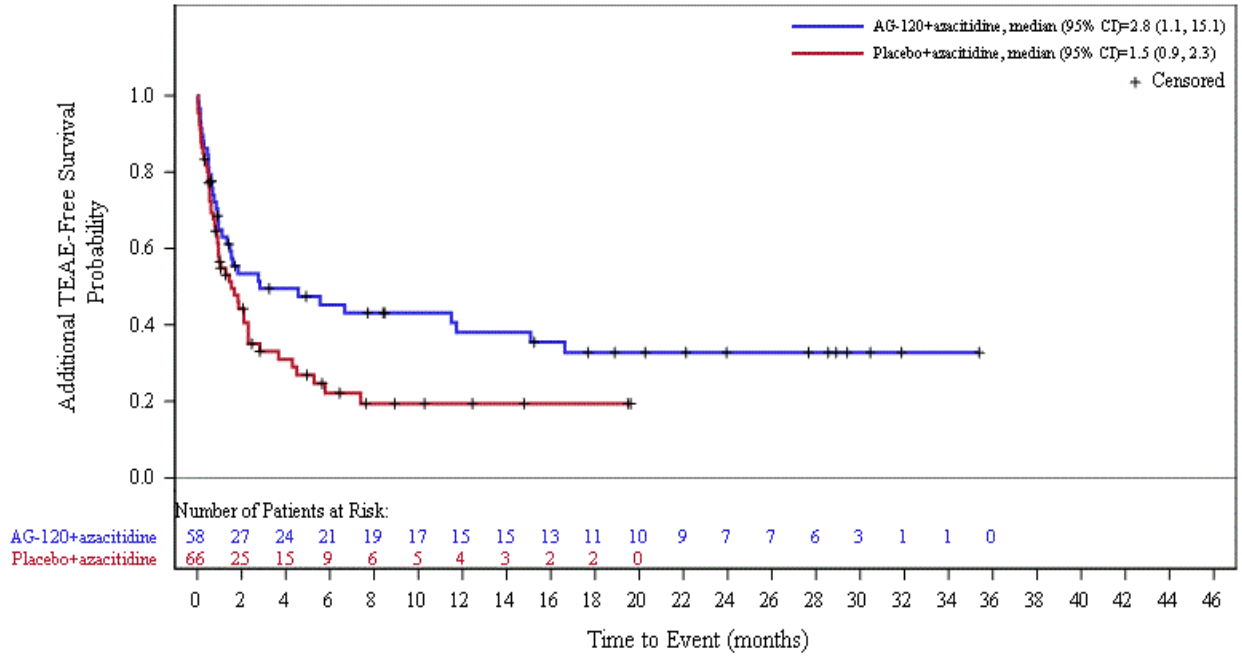

Abbildung 150: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

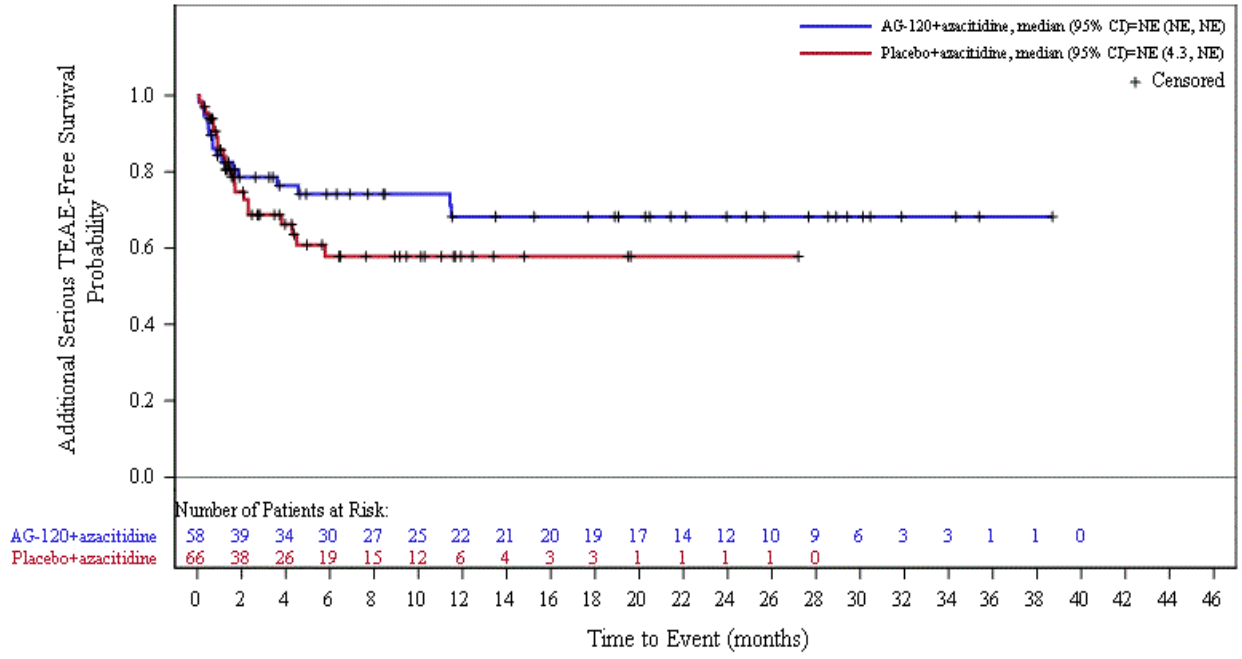

Abbildung 151: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

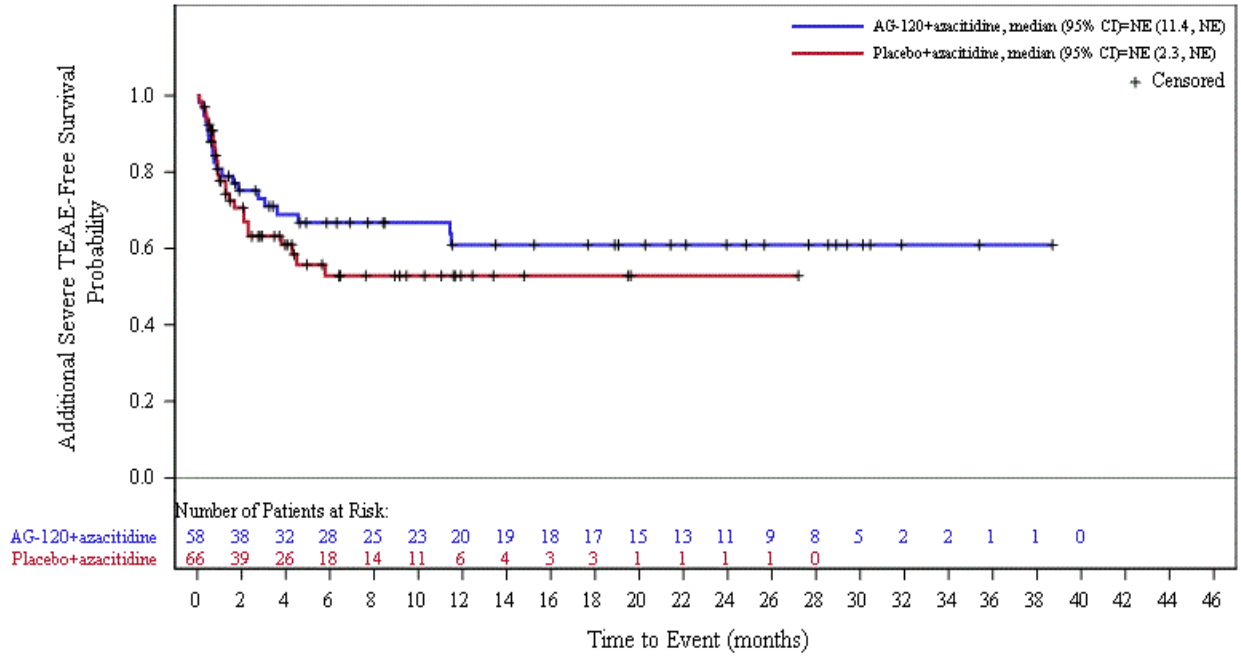

Abbildung 152: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

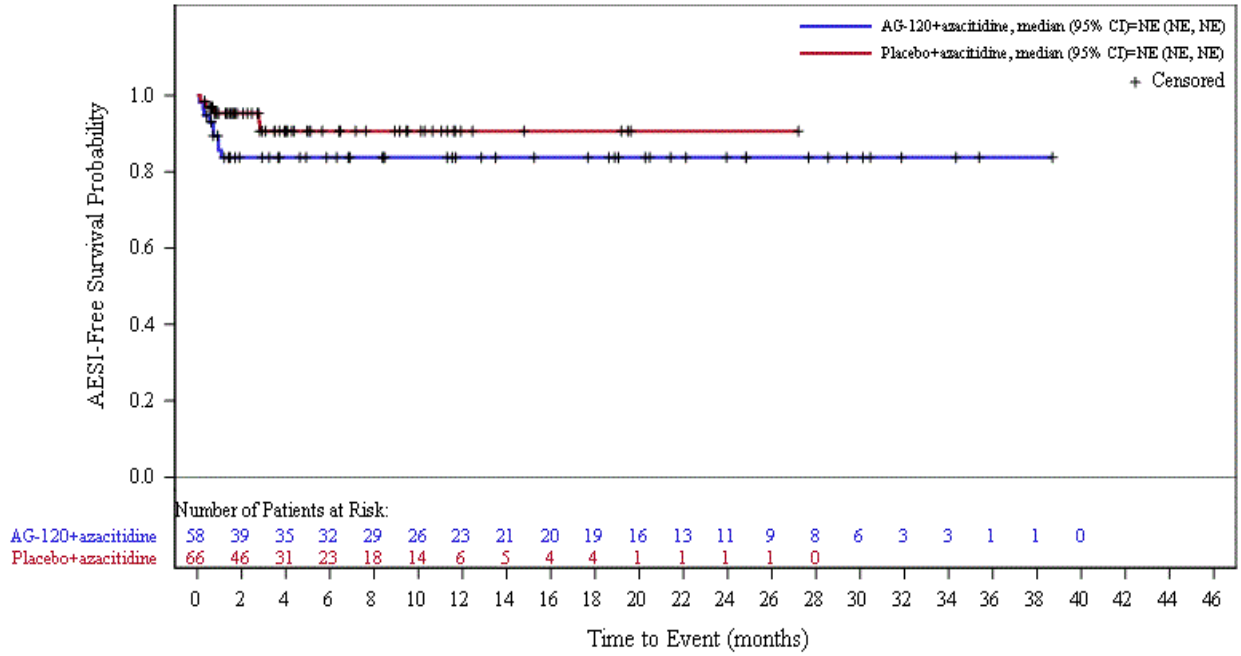

Abbildung 153: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

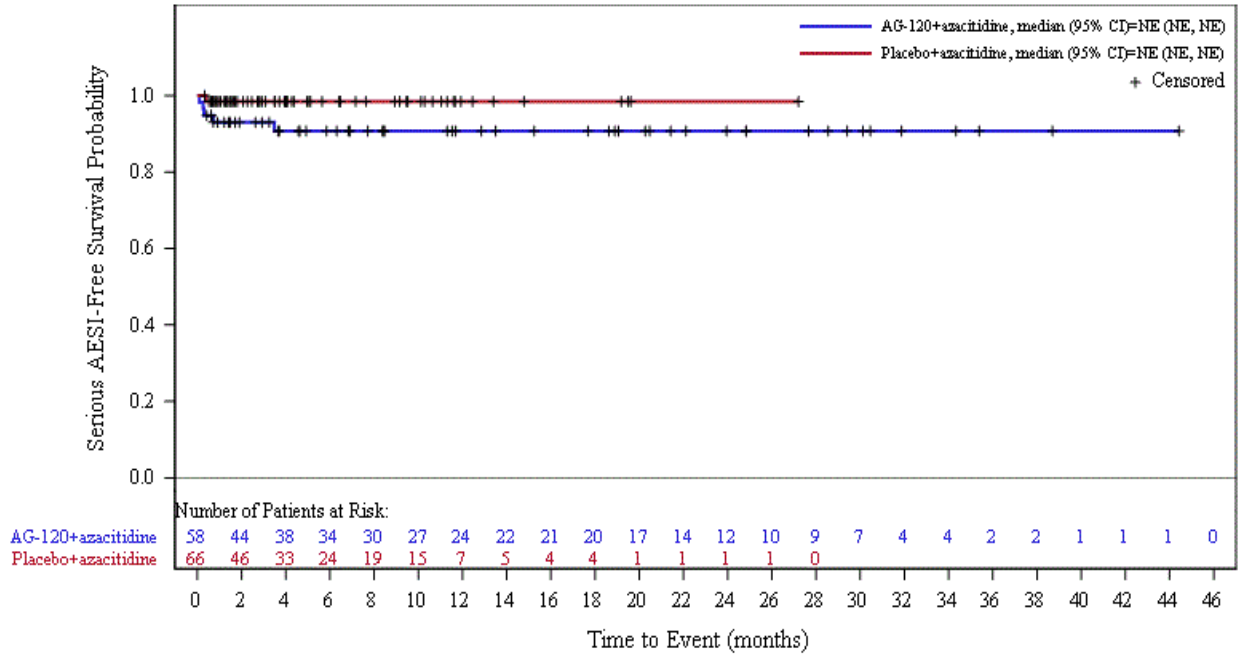

Abbildung 154: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

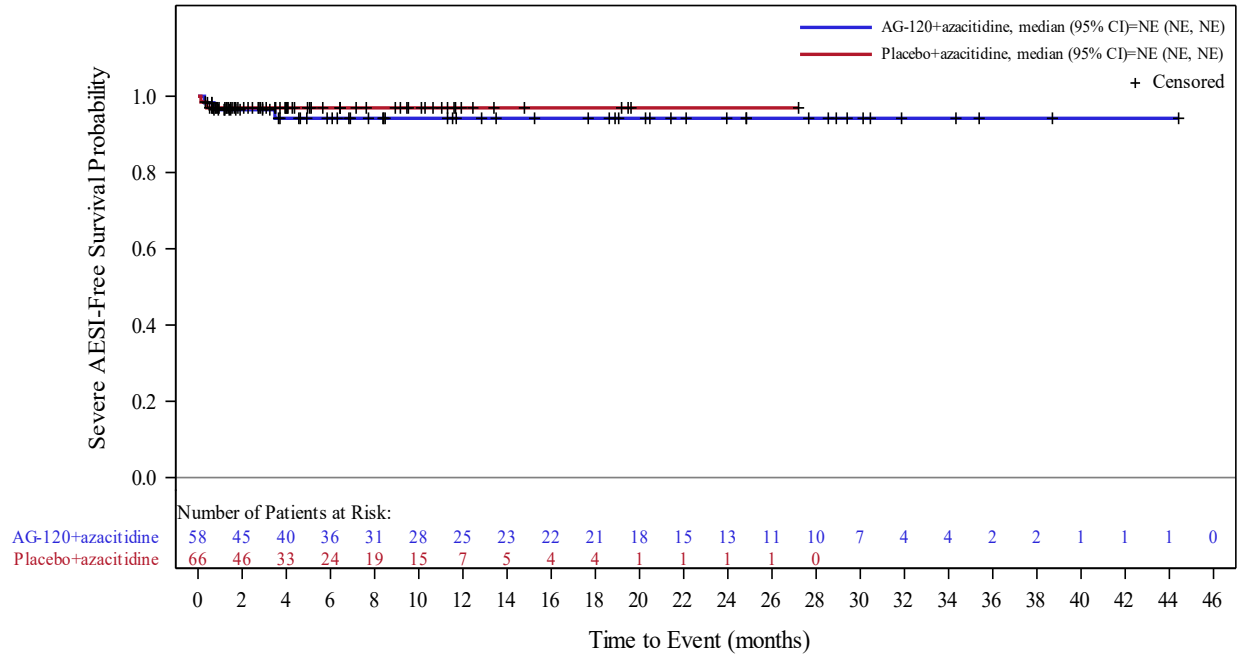

Abbildung 155: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

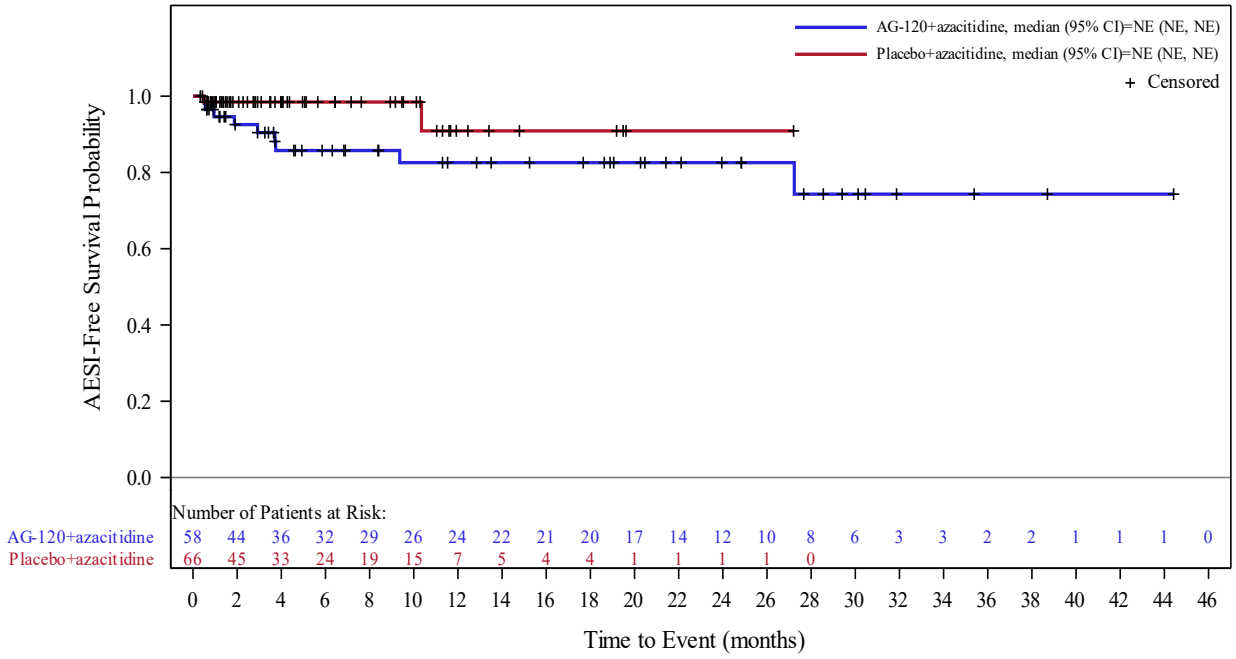

Abbildung 156: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

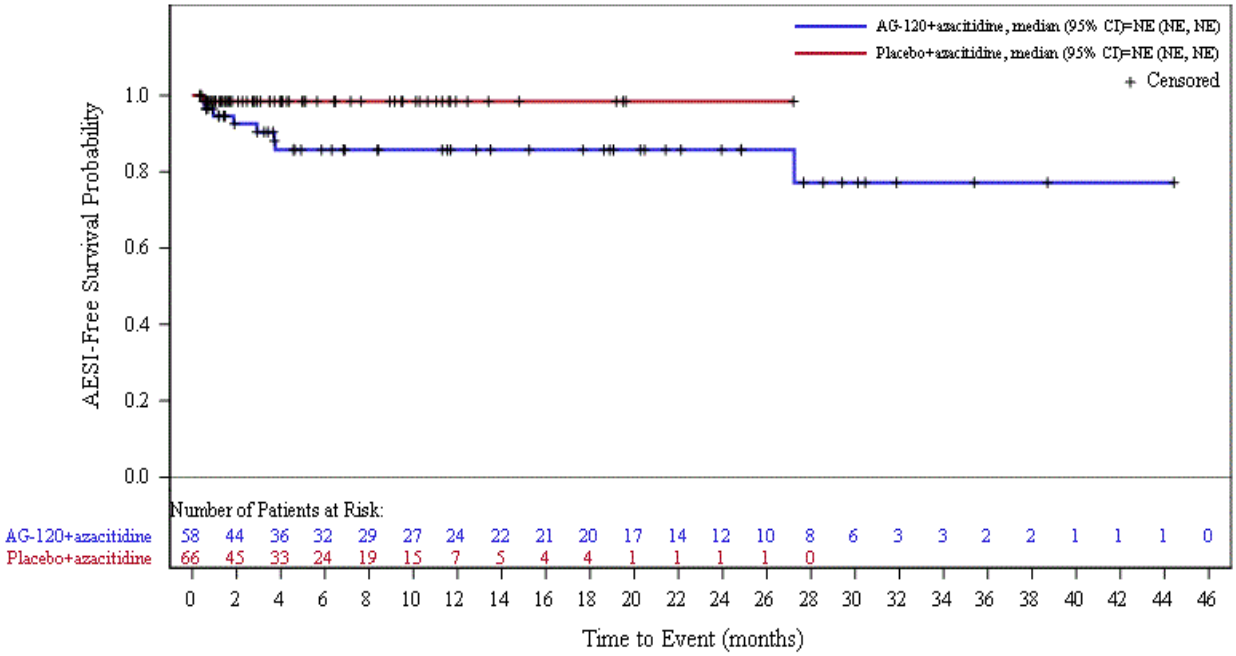

Abbildung 157: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

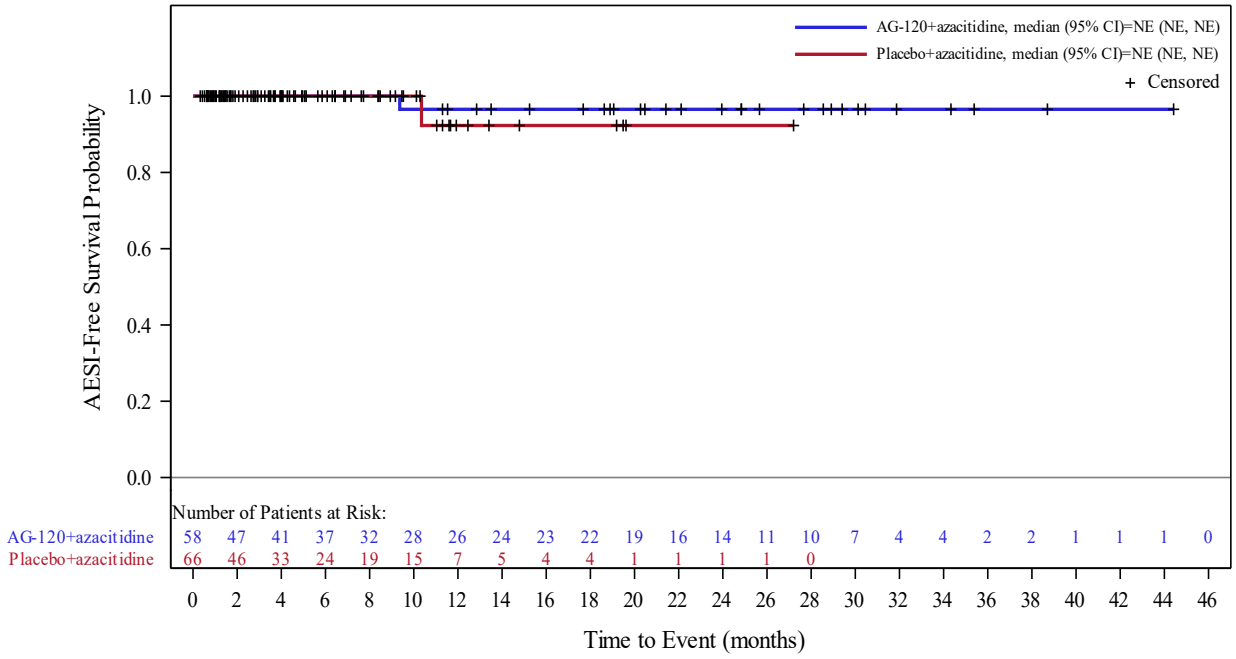

Abbildung 158: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

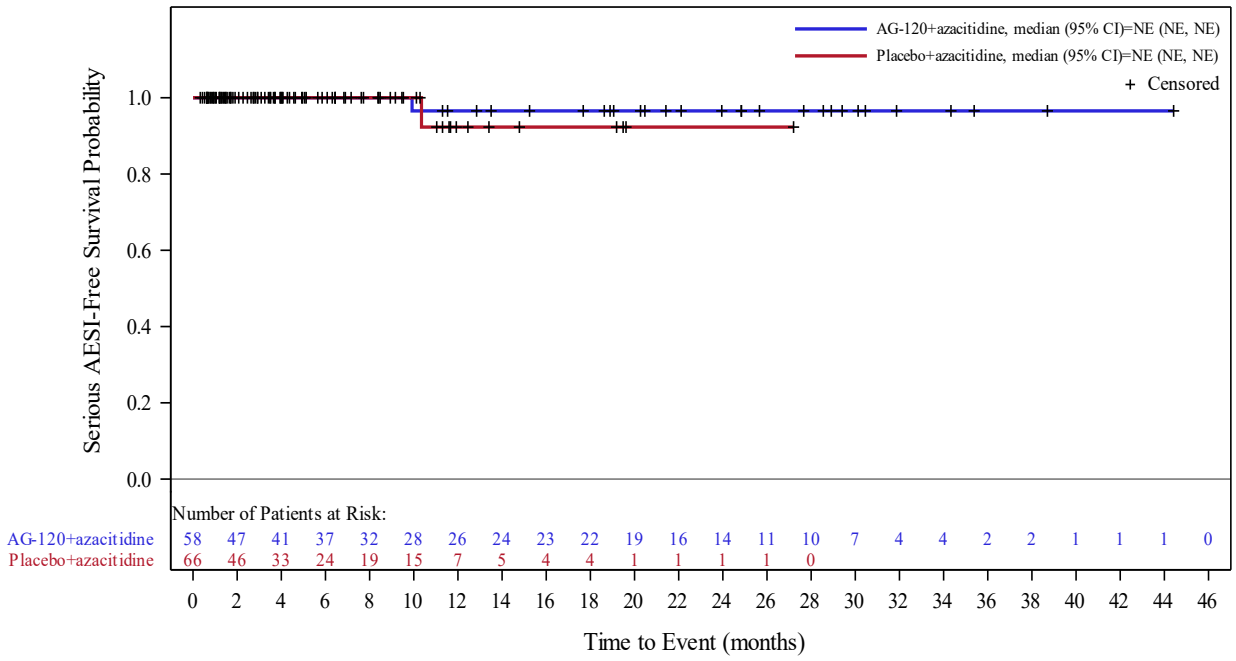

Abbildung 159: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

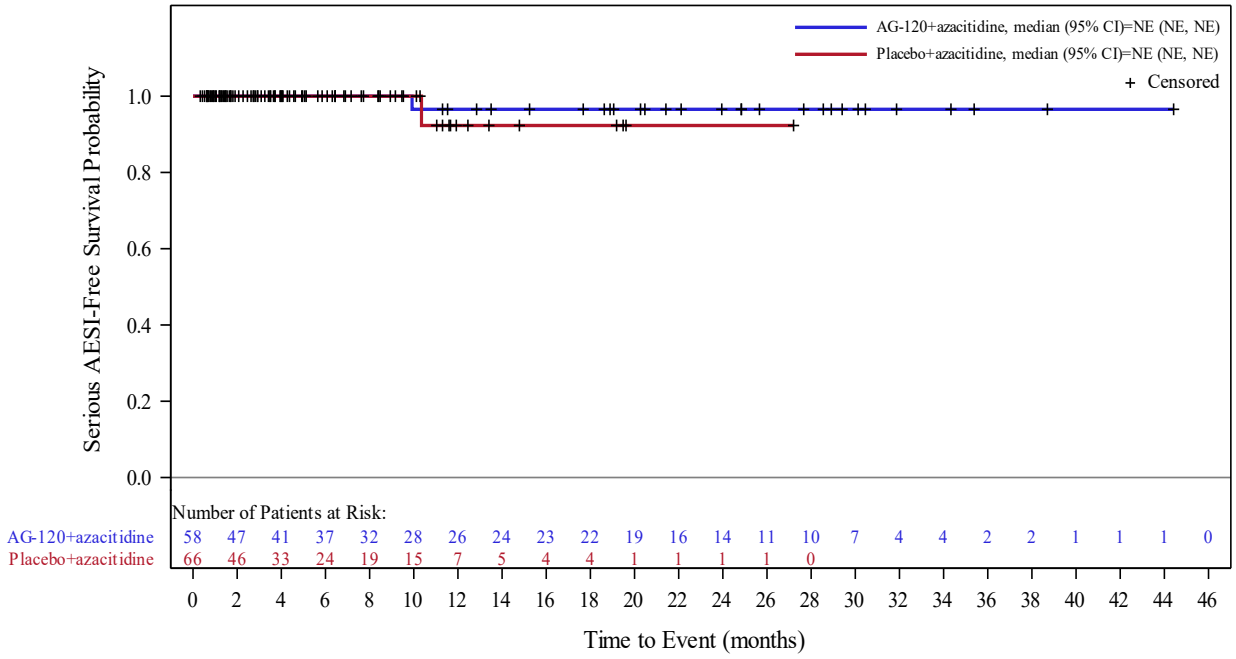

Abbildung 160: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

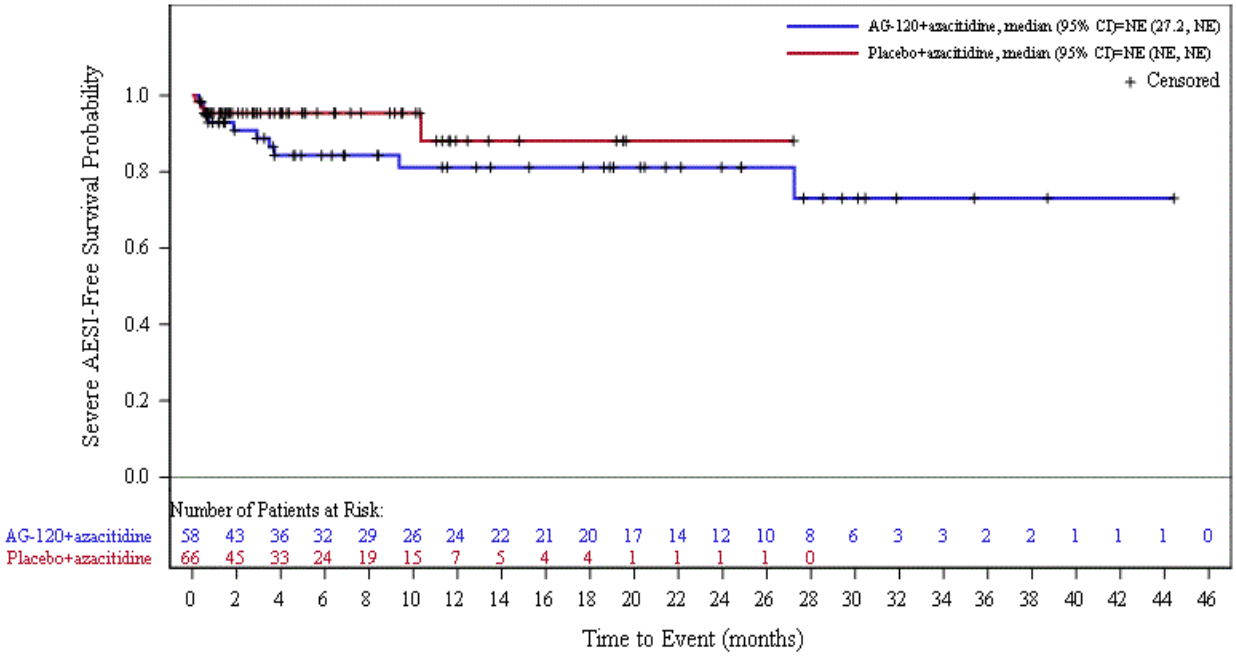

Abbildung 161: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

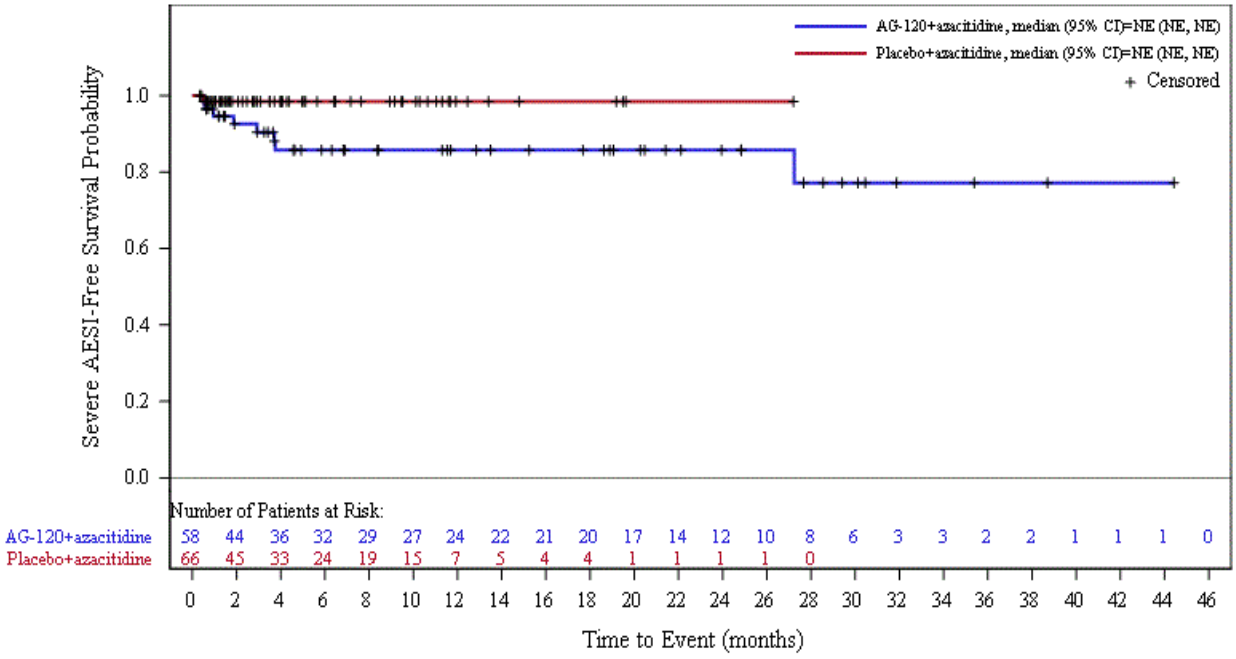

Abbildung 162: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

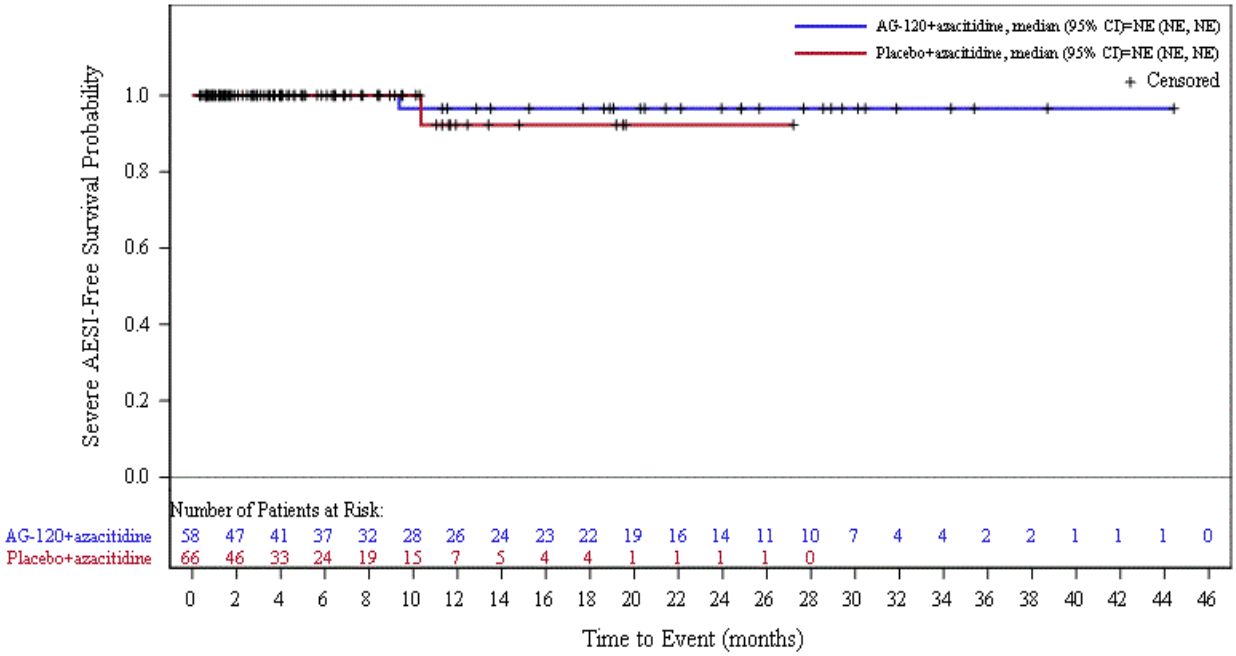

Abbildung 163: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 164: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

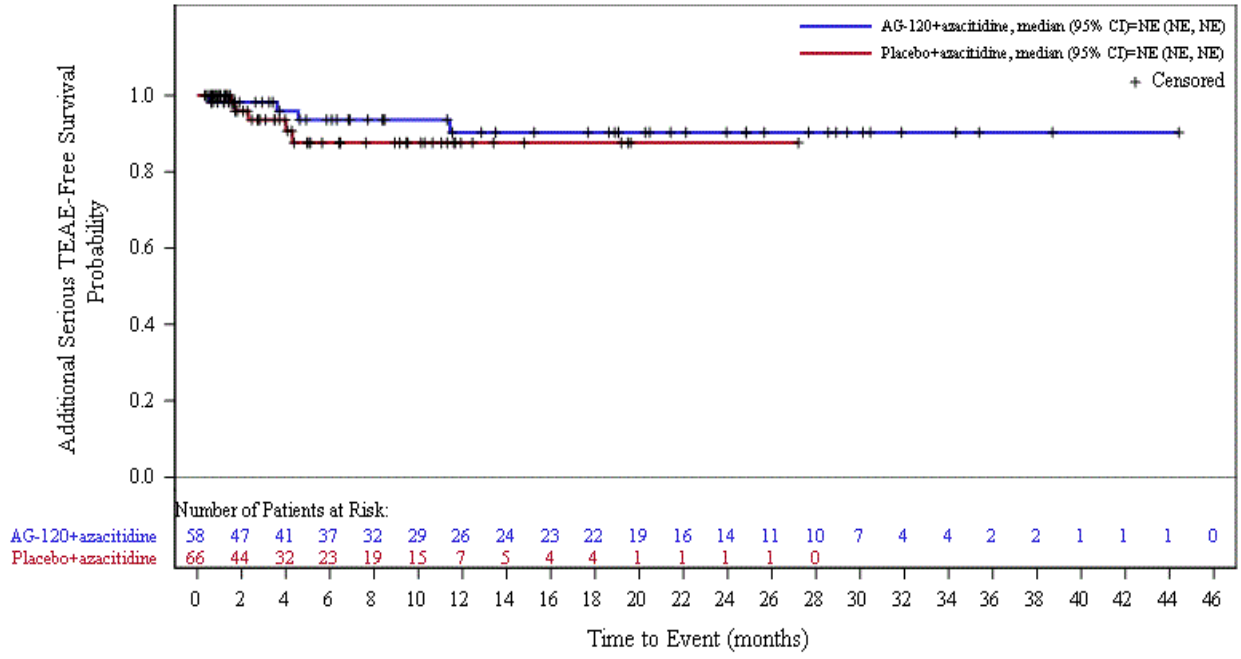

Abbildung 165: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

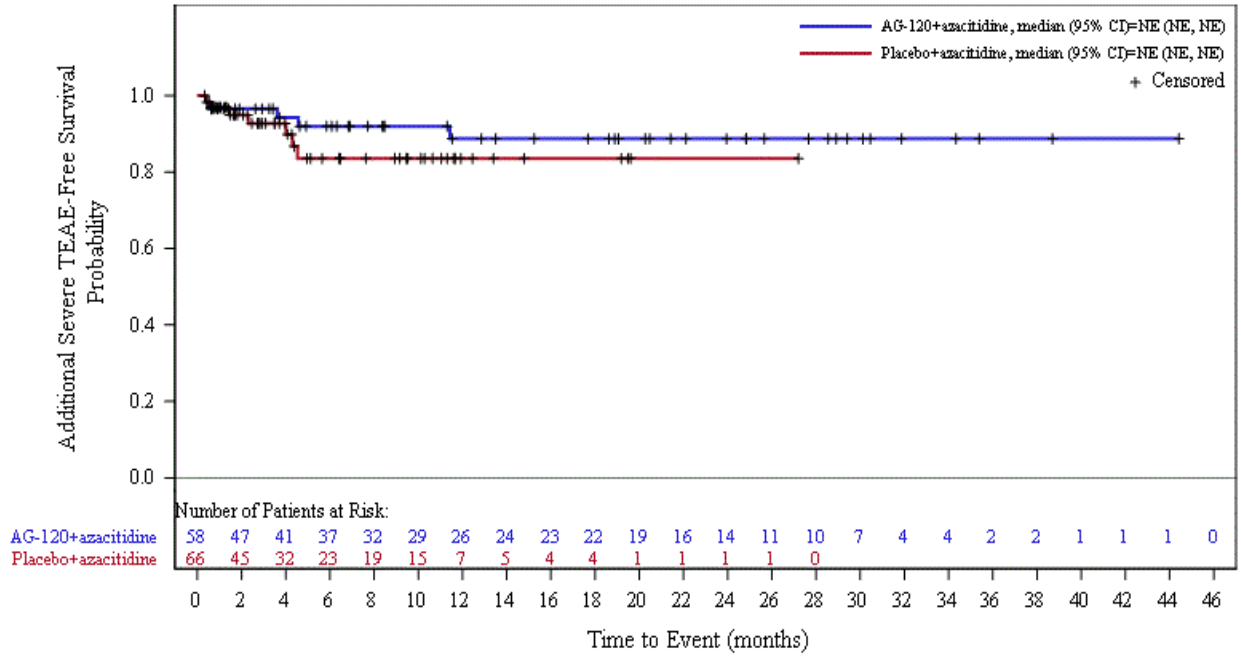

Abbildung 166: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

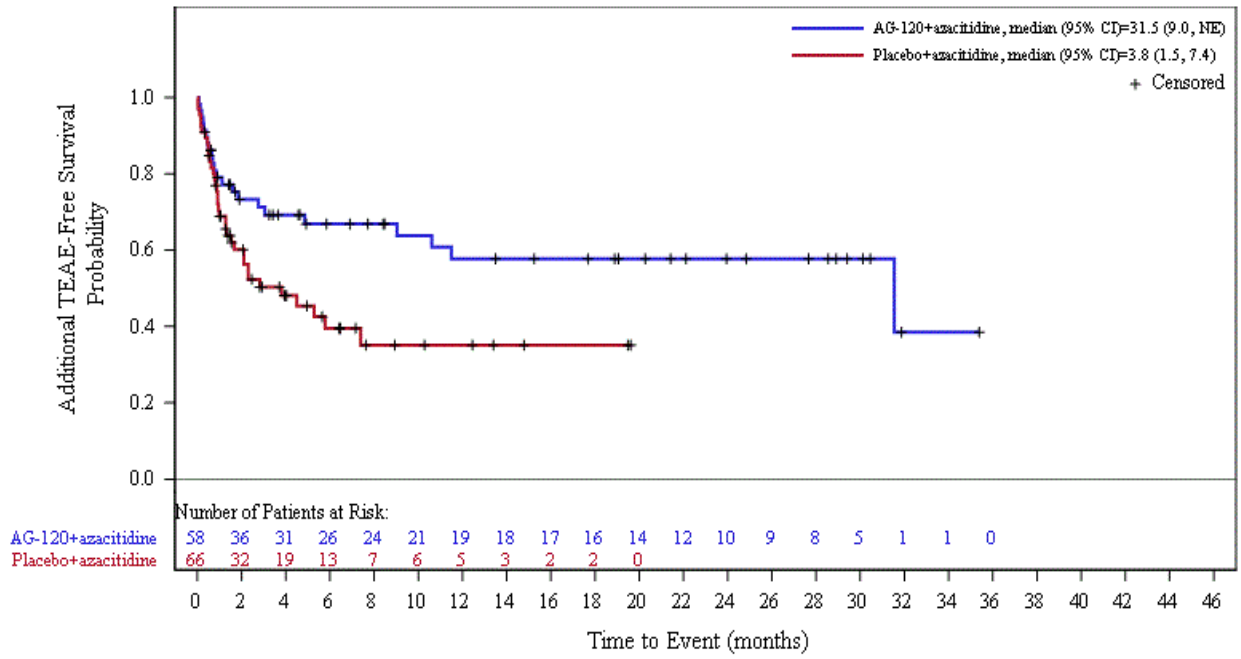

Abbildung 167: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

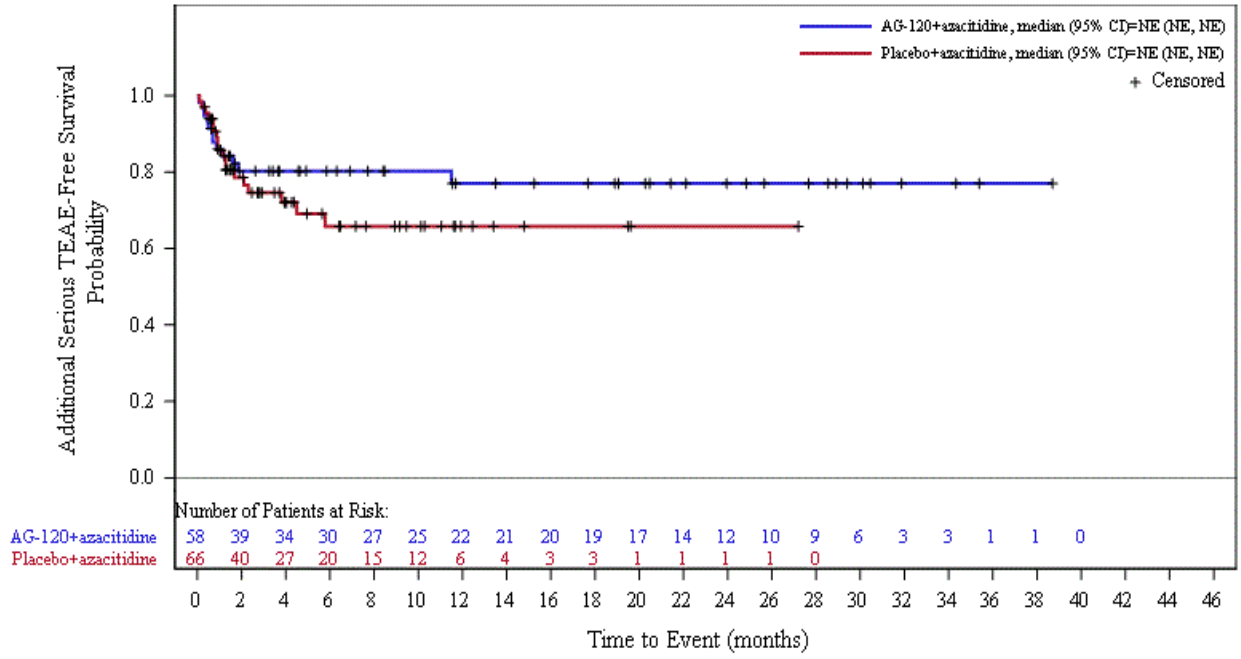

Abbildung 168: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

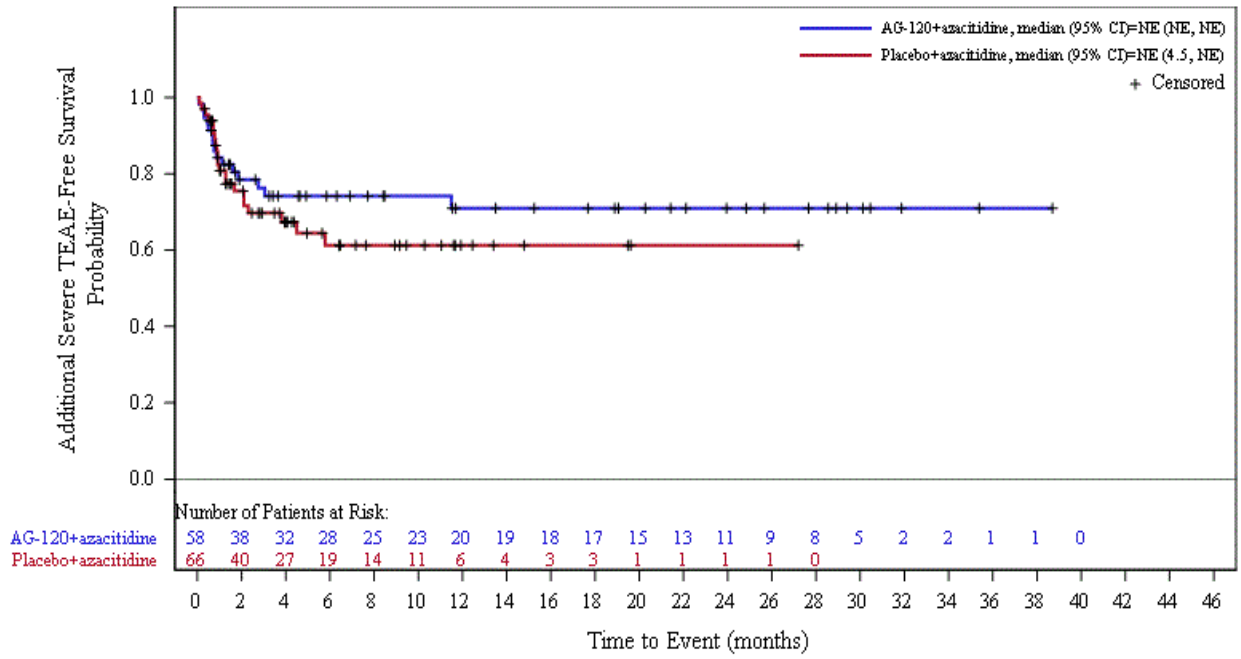

Abbildung 169: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-48: Ergebnisse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	45/71 (63,4 %)	1,2 [0,8; 7,9]	57/73 (78,1 %)	1,0 [0,5; 1,2]	0,66 [0,43; 0,99]	0,0453
Asthenie	11/71 (15,5 %)	NE [NE; NE]	24/73 (32,9 %)	9,8 [4,2; NE]	0,36 [0,17; 0,76]	0,0052
Ermüdung	9/71 (12,7 %)	NE [NE; NE]	10/73 (13,7 %)	NE [NE; NE]	0,87 [0,35; 2,14]	0,7593
Fieber	24/71 (33,8 %)	NE [17,5; NE]	29/73 (39,7 %)	10,8 [3,5; NE]	0,72 [0,42; 1,25]	0,2457
Ödem peripher	8/71 (11,3 %)	NE [NE; NE]	16/73 (21,9 %)	NE [NE; NE]	0,33 [0,13; 0,82]	0,0126
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	35/71 (49,3 %)	17,4 [2,2; 20,0]	39/73 (53,4 %)	3,8 [1,6; 7,8]	0,84 [0,52; 1,36]	0,4845
Dyspnoe	11/71 (15,5 %)	NE [20,0; NE]	9/73 (12,3 %)	NE [NE; NE]	0,99 [0,39; 2,51]	0,9882
Husten	6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	11/73 (15,1 %)	NE [NE; NE]	0,40 [0,14; 1,12]	0,0736
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	11/71 (15,5 %)	NE [NE; NE]	7/73 (9,6 %)	NE [18,1; NE]	1,36 [0,49; 3,75]	0,5535
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	55/71 (77,5 %)	1,1 [0,7; 2,0]	48/73 (65,8 %)	1,5 [0,8; 2,2]	0,97 [0,64; 1,47]	0,8760
Anämie	22/71 (31,0 %)	NE [12,7; NE]	21/73 (28,8 %)	NE [4,6; NE]	0,88 [0,47; 1,66]	0,6934
Febrile Neutropenie	20/71 (28,2 %)	NE [NE; NE]	25/73 (34,2 %)	6,7 [4,2; NE]	0,60 [0,33; 1,10]	0,0937
Leukozytose	8/71 (11,3 %)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4 %)	NE [NE; NE]	8,56 [1,07; 68,71]	0,0153
Neutropenie	20/71 (28,2 %)	20,3 [6,5; NE]	12/73 (16,4 %)	14,1 [13,4; NE]	1,38 [0,65; 2,93]	0,4069

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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]
Thrombozytopenie	20/71 (28,2 %)	21,4 [17,9; NE]	15/73 (20,5 %)	NE [12,5; NE]	1,11 [0,56; 2,23]	0,7624
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	58/71 (81,7 %)	0,2 [0,1; 0,5]	63/73 (86,3 %)	0,2 [0,1; 0,4]	0,95 [0,65; 1,41]	0,8135
Diarrhö	25/71 (35,2 %)	NE [6,2; NE]	26/73 (35,6 %)	14,0 [3,4; NE]	0,95 [0,53; 1,69]	0,8567
Erbrechen	29/71 (40,8 %)	14,9 [5,2; NE]	19/73 (26,0 %)	NE [NE; NE]	1,43 [0,79; 2,62]	0,2380
Hämorrhoiden	5/71 (7,0 %)	NE [NE; NE]	8/73 (11,0 %)	NE [NE; NE]	0,63 [0,20; 2,02]	0,4379
Obstipation	19/71 (26,8 %)	NE [NE; NE]	38/73 (52,1 %)	2,4 [1,1 ; 13,4]	0,34 [0,19 ; 0,62]	0,0002
Übelkeit	30/71 (42,3 %)	NE [1,1; NE]	28/73 (38,4 %)	NE [1,8; NE]	1,17 [0,68; 1,99]	0,5707
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	22/71 (31,0 %)	NE [13,3; NE]	19/73 (26,0 %)	NE [6,8; NE]	1,02 [0,54; 1,91]	0,9585
Hämatom	9/71 (12,7 %)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4 %)	NE [NE; NE]	8,17 [1,03; 64,73]	0,0179
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	13/71 (18,3 %)	NE [20,0; NE]	7/73 (9,6 %)	NE [NE; NE]	1,47 [0,57; 3,81]	0,4275
Differenzierungssyndrom	10/71 (14,1 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	1,66 [0,60; 4,58]	0,3236
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	32/71 (45,1 %)	14,7 [2,3; NE]	28/73 (38,4 %)	10,2 [2,9; NE]	1,10 [0,65; 1,86]	0,7101
Ausschlag	7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	9/73 (12,3 %)	NE [NE; NE]	0,62 [0,22; 1,75]	0,3595
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	12/71 (16,9 %)	NE [20,5; NE]	17/73 (23,3 %)	17,1 [14,8; NE]	0,55 [0,25; 1,19]	0,1251
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	50/71 (70,4 %)	1,7 [0,9; 4,6]	58/73 (79,5 %)	1,2 [0,7; 1,5]	0,67 [0,45; 0,99]	0,0409

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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]
Pneumonie	17/71 (23,9 %)	NE [19,6; NE]	23/73 (31,5 %)	NE [9,3; NE]	0,66 [0,35; 1,24]	0,1954
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	25/71 (35,2 %)	NE [4,4; NE]	20/73 (27,4 %)	NE [5,8; NE]	1,05 [0,58; 1,92]	0,8720
Kopfschmerzen	8/71 (11,3 %)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7 %)	NE [NE; NE]	3,05 [0,63; 14,84]	0,1477
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	12/71 (16,9 %)	NE [NE; NE]	18/73 (24,7 %)	NE [7,8; NE]	0,54 [0,26; 1,13]	0,0981
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	20/71 (28,2 %)	NE [15,9; NE]	19/73 (26,0 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,56; 2,09]	0,8135
Schlaflosigkeit	13/71 (18,3 %)	NE [NE; NE]	9/73 (12,3 %)	NE [NE; NE]	1,82 [0,72; 4,61]	0,2026
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	30/71 (42,3 %)	13,6 [4,8; NE]	15/73 (20,5 %)	NE [NE; NE]	1,93 [1,01; 3,70]	0,0436
Arthralgie	8/71 (11,3 %)	NE [NE; NE]	3/73 (4,1 %)	NE [NE; NE]	2,19 [0,57; 8,49]	0,2445
Schmerz in einer Extremität	10/71 (14,1 %)	26,4 [26,4; NE]	3/73 (4,1 %)	NE [NE; NE]	2,12 [0,56; 8,01]	0,2602
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	33/71 (46,5 %)	12,6 [1,4; NE]	48/73 (65,8 %)	1,3 [0,7; 2,3]	0,57 [0,36; 0,90]	0,0147
Appetit vermindert	11/71 (15,5 %)	NE [NE; NE]	19/73 (26,0 %)	NE [NE; NE]	0,49 [0,23; 1,04]	0,0571
Hypokaliämie	11/71 (15,5 %)	NE [NE; NE]	21/73 (28,8 %)	NE [5,6; NE]	0,47 [0,22; 0,99]	0,0421
Untersuchungen						
Gesamte SOC	35/71 (49,3 %)	3,3 [1,1; NE]	29/73 (39,7 %)	5,4 [2,2; NE]	1,29 [0,77; 2,17]	0,3254
Elektrokardiogramm QT verlängert	14/71 (19,7 %)	NE [NE; NE]	5/73 (6,8 %)	NE [NE; NE]	2,74 [0,98; 7,63]	0,0453
Gewicht erniedrigt	4/71 (5,6 %)	NE [NE; NE]	12/73 (16,4 %)	NE [5,8; NE]	0,25 [0,08; 0,78]	0,0101

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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]
Thrombozytenzahl vermindert	8/71 (11,3 %)	NE [22,9; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,89 [0,29; 2,77]	0,8425
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	18/71 (25,4 %)	NE [15,1; NE]	13/73 (17,8 %)	NE [6,9; NE]	0,98 [0,47; 2,05]	0,9575
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	48/72 (66,7 %)	1,8 [0,8; 7,4]	60/74 (81,1 %)	0,9 [0,5; 1,1]	0,63 [0,42; 0,94]	0,0230
Asthenie	12/72 (16,7 %)	NE [28,7; NE]	25/74 (33,8 %)	9,8 [4,9; NE]	0,35 [0,17; 0,73]	0,0034
Ermüdung	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	10/74 (13,5 %)	NE [NE; NE]	0,92 [0,37; 2,27]	0,8561
Fieber	27/72 (37,5 %)	32,1 [11,4; NE]	32/74 (43,2 %)	10,8 [2,8; NE]	0,66 [0,39; 1,12]	0,1226
Ödem peripher	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	17/74 (23,0 %)	NE [8,6; NE]	0,36 [0,15; 0,84]	0,0145
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	37/72 (51,4 %)	18,1 [2,2; 25,0]	42/74 (56,8 %)	3,3 [1,3; 7,8]	0,73 [0,45; 1,16]	0,1824
Dyspnoe	11/72 (15,3 %)	NE [NE; NE]	10/74 (13,5 %)	NE [NE; NE]	0,89 [0,36; 2,18]	0,7915
Husten	6/72 (8,3 %)	NE [NE; NE]	13/74 (17,6 %)	NE [10,8; NE]	0,31 [0,11; 0,85]	0,0169
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	12/72 (16,7 %)	NE [NE; NE]	7/74 (9,5 %)	NE [18,1; NE]	1,24 [0,45; 3,47]	0,6770
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	56/72 (77,8 %)	1,1 [0,7; 2,0]	50/74 (67,6 %)	1,4 [0,9; 2,2]	1,00 [0,66; 1,50]	0,9876
Anämie	24/72 (33,3 %)	NE [12,7; NE]	23/74 (31,1 %)	NE [4,6; NE]	0,81 [0,44; 1,49]	0,4931
Febrile Neutropenie	20/72 (27,8 %)	NE [NE; NE]	25/74 (33,8 %)	9,8 [4,5; NE]	0,60 [0,33; 1,10]	0,0968
Leukozytose	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [16,6; NE]	3,89 [0,82; 18,52]	0,0663

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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]
Neutropenie	22/72 (30,6 %)	25,0 [6,5; NE]	16/74 (21,6 %)	13,4 [11,1; NE]	1,04 [0,53; 2,07]	0,9020
Thrombozytopenie	21/72 (29,2 %)	NE [21,4; NE]	14/74 (18,9 %)	NE [12,5; NE]	1,19 [0,59; 2,41]	0,6249
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	61/72 (84,7 %)	0,2 [0,1; 0,5]	65/74 (87,8 %)	0,2 [0,1; 0,4]	0,91 [0,62; 1,34]	0,6423
Abdominalschmerz	7/72 (9,7 %)	NE [NE; NE]	8/74 (10,8 %)	NE [12,5; NE]	0,66 [0,23; 1,87]	0,4302
Diarrhö	26/72 (36,1 %)	32,2 [6,2; NE]	29/74 (39,2 %)	14,0 [2,8; NE]	0,83 [0,47; 1,45]	0,5093
Erbrechen	30/72 (41,7 %)	14,9 [5,2; NE]	20/74 (27,0 %)	NE [NE; NE]	1,40 [0,78; 2,52]	0,2638
Hämorrhoiden	6/72 (8,3 %)	NE [NE; NE]	9/74 (12,2 %)	NE [NE; NE]	0,54 [0,18; 1,68]	0,2827
Obstipation	24/72 (33,3 %)	NE [14,0; NE]	39/74 (52,7 %)	2,3 [1,1; 13,4]	0,38 [0,22; 0,66]	0,0004
Übelkeit	32/72 (44,4 %)	17,5 [1,1; NE]	29/74 (39,2 %)	NE [1,8; NE]	1,16 [0,69; 1,96]	0,5666
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	26/72 (36,1 %)	NE [6,7; NE]	19/74 (25,7 %)	NE [10,5; NE]	1,12 [0,61; 2,06]	0,7244
Hämatom	10/72 (13,9 %)	NE [NE; NE]	1/74 (1,4 %)	NE [NE; NE]	8,49 [1,08; 66,62]	0,0148
Hypertonie	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	1,24 [0,42; 3,59]	0,6977
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	14/72 (19,4 %)	NE [NE; NE]	8/74 (10,8 %)	NE [NE; NE]	1,34 [0,54; 3,31]	0,5237
Differenzierungssyndrom	10/72 (13,9 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	1,65 [0,60; 4,55]	0,3296
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	36/72 (50,0 %)	14,7 [2,3; NE]	29/74 (39,2 %)	17,8 [3,1; NE]	1,07 [0,64; 1,79]	0,7977
Ausschlag	7/72 (9,7 %)	NE [NE; NE]	10/74 (13,5 %)	NE [NE; NE]	0,51 [0,18; 1,43]	0,1932
Pruritus	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	1,12 [0,32; 3,95]	0,8617

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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]
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	14/72 (19,4 %)	NE [27,7; NE]	18/74 (24,3 %)	17,1 [14,8; NE]	0,52 [0,25; 1,11]	0,0851
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	53/72 (73,6 %)	1,8 [0,9; 4,9]	59/74 (79,7 %)	1,1 [0,7; 1,5]	0,68 [0,46; 0,99]	0,0446
Pneumonie	17/72 (23,6 %)	NE [NE; NE]	24/74 (32,4 %)	NE [9,3; NE]	0,60 [0,32; 1,14]	0,1174
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	27/72 (37,5 %)	NE [13,9; NE]	21/74 (28,4 %)	NE [5,8; NE]	1,01 [0,56; 1,82]	0,9711
Kopfschmerzen	10/72 (13,9 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [NE; NE]	2,72 [0,56; 13,14]	0,1974
Schwindelgefühl	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [12,5; NE]	1,73 [0,52; 5,73]	0,3647
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	12/72 (16,7 %)	NE [NE; NE]	20/74 (27,0 %)	NE [5,3; NE]	0,47 [0,23; 0,98]	0,0390
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	22/72 (30,6 %)	NE [18,7; NE]	20/74 (27,0 %)	NE [7,9; NE]	1,12 [0,59; 2,11]	0,7329
Schlaflosigkeit	14/72 (19,4 %)	NE [NE; NE]	9/74 (12,2 %)	NE [NE; NE]	1,98 [0,79; 4,96]	0,1355
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	38/72 (52,8 %)	11,0 [3,5; 21,4]	19/74 (25,7 %)	NE [7,9; NE]	1,59 [0,88; 2,87]	0,1188
Arthralgie	11/72 (15,3 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	1,62 [0,49; 5,38]	0,4282
Rückenschmerzen	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	3/74 (4,1 %)	NE [NE; NE]	3,13 [0,65; 15,16]	0,1348
Schmerz in einer Extremität	11/72 (15,3 %)	NE [26,4; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	1,50 [0,45; 5,06]	0,5087
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	37/72 (51,4 %)	12,6 [1,5; 32,2]	51/74 (68,9 %)	1,2 [0,7; 1,9]	0,54 [0,34; 0,85]	0,0070

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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	13/72 (18,1 %)	NE [32,2; NE]	21/74 (28,4 %)	NE [8,8; NE]	0,44 [0,21; 0,93]	0,0280
Hypokaliämie	11/72 (15,3 %)	NE [NE; NE]	21/74 (28,4 %)	NE [5,6; NE]	0,47 [0,22; 0,98]	0,0392
Hyponatriämie	5/72 (6,9 %)	NE [NE; NE]	8/74 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,60 [0,20; 1,84]	0,3702
Untersuchungen						
Gesamte SOC	38/72 (52,8 %)	3,3 [1,1; 22,9]	30/74 (40,5 %)	5,4 [2,2; NE]	1,28 [0,77; 2,11]	0,3428
Elektrokardiogramm QT verlängert	16/72 (22,2 %)	NE [27,2; NE]	5/74 (6,8 %)	NE [NE; NE]	2,87 [1,04; 7,94]	0,0341
Gewicht erniedrigt	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	12/74 (16,2 %)	NE [NE; NE]	0,26 [0,08; 0,81]	0,0125
Neutrophilenzahl erniedrigt	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	5/74 (6,8 %)	NE [NE; NE]	1,24 [0,39; 3,91]	0,7173
Thrombozytenzahl vermindert	10/72 (13,9 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	1,00 [0,34; 3,00]	0,9940
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	20/72 (27,8 %)	NE [15,1; NE]	14/74 (18,9 %)	18,8 [18,7; NE]	1,01 [0,50; 2,06]	0,9714
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	37/58 (63,8 %)	1,0 [0,5; 13,5]	51/65 (78,5 %)	1,0 [0,5; 1,2]	0,68 [0,43; 1,06]	0,0852
Asthenie	9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	21/65 (32,3 %)	9,8 [4,2; NE]	0,33 [0,15; 0,76]	0,0061
Ermüdung	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	8/65 (12,3 %)	NE [NE; NE]	1,05 [0,39; 2,80]	0,9277
Fieber	22/58 (37,9 %)	17,9 [5,1; NE]	26/65 (40,0 %)	10,8 [2,8; NE]	0,79 [0,44; 1,42]	0,4325
Ödem peripher	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	15/65 (23,1 %)	NE [6,2; NE]	0,37 [0,15; 0,92]	0,0269
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	30/58 (51,7 %)	17,4 [1,2; 20,0]	37/65 (56,9 %)	2,7 [1,2; 4,6]	0,80 [0,48; 1,33]	0,3963

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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	9/58 (15,5 %)	NE [20,0; NE]	8/65 (12,3 %)	NE [NE; NE]	0,94 [0,34; 2,61]	0,9081
Husten	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	10/65 (15,4 %)	NE [NE; NE]	0,49 [0,17; 1,40]	0,1761
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [18,1; NE]	0,73 [0,23; 2,35]	0,5974
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	46/58 (79,3 %)	0,9 [0,5; 2,0]	42/65 (64,6 %)	1,4 [0,8; 2,4]	1,02 [0,65; 1,62]	0,9197
Anämie	20/58 (34,5 %)	14,3 [7,9; NE]	20/65 (30,8 %)	NE [4,6; NE]	0,82 [0,42; 1,64]	0,5801
Febrile Neutropenie	18/58 (31,0 %)	NE [12,8; NE]	22/65 (33,8 %)	9,8 [4,5; NE]	0,67 [0,36; 1,26]	0,2136
Leukozytose	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	7,06 [0,85; 58,63]	0,0348
Neutropenie	16/58 (27,6 %)	NE [6,5; NE]	10/65 (15,4 %)	13,4 [13,4; NE]	1,45 [0,63; 3,34]	0,3811
Thrombozytopenie	17/58 (29,3 %)	NE [17,9; NE]	15/65 (23,1 %)	17,1 [12,5; NE]	1,06 [0,52; 2,17]	0,8753
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	49/58 (84,5 %)	0,2 [0,1; 0,5]	56/65 (86,2 %)	0,2 [0,1; 0,4]	0,98 [0,65; 1,50]	0,9417
Diarrhö	22/58 (37,9 %)	15,3 [2,8; NE]	24/65 (36,9 %)	14,0 [2,4; NE]	0,95 [0,52; 1,75]	0,8715
Erbrechen	25/58 (43,1 %)	13,0 [5,2; NE]	16/65 (24,6 %)	NE [NE; NE]	1,61 [0,84; 3,10]	0,1510
Hämorrhoiden	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,62 [0,17; 2,23]	0,4611
Obstipation	16/58 (27,6 %)	NE [14,0; NE]	34/65 (52,3 %)	2,3 [1,1; 13,4]	0,33 [0,17; 0,62]	0,0003
Übelkeit	24/58 (41,4 %)	NE [1,0; NE]	26/65 (40,0 %)	NE [1,0; NE]	1,13 [0,63; 2,02]	0,6746
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	19/58 (32,8 %)	NE [6,5; NE]	17/65 (26,2 %)	NE [6,8; NE]	0,98 [0,50; 1,92]	0,9561
Hämatom	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	6,00 [0,73; 49,13]	0,0581

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	12/58 (20,7 %)	20,6 [20,0; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	2,03 [0,69; 5,97]	0,1892
Differenzierungssyndrom	9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	1,91 [0,64; 5,73]	0,2379
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	29/58 (50,0 %)	9,4 [1,7; NE]	25/65 (38,5 %)	10,2 [2,9; NE]	1,23 [0,71; 2,15]	0,4627
Ausschlag	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,71 [0,22; 2,29]	0,5592
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	10/58 (17,2 %)	NE [20,5; NE]	15/65 (23,1 %)	NE [17,1; NE]	0,54 [0,23; 1,26]	0,1486
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	42/58 (72,4 %)	1,6 [0,7; 4,6]	51/65 (78,5 %)	1,1 [0,6; 1,5]	0,68 [0,45; 1,05]	0,0772
Pneumonie	13/58 (22,4 %)	NE [15,3; NE]	20/65 (30,8 %)	NE [9,3; NE]	0,60 [0,30; 1,23]	0,1628
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	19/58 (32,8 %)	NE [15,1; NE]	18/65 (27,7 %)	12,5 [5,8; NE]	0,92 [0,47; 1,78]	0,7944
Kopfschmerzen	7/58 (12,1 %)	NE [15,1; NE]	2/65 (3,1 %)	NE [NE; NE]	2,47 [0,49; 12,41]	0,2578
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	11/58 (19,0 %)	NE [NE; NE]	17/65 (26,2 %)	NE [4,9; NE]	0,54 [0,25; 1,17]	0,1156
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	18/58 (31,0 %)	NE [18,7; NE]	16/65 (24,6 %)	NE [NE; NE]	1,41 [0,70; 2,88]	0,3362
Schlaflosigkeit	13/58 (22,4 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	2,93 [1,03; 8,35]	0,0351
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	26/58 (44,8 %)	11,0 [3,5; NE]	12/65 (18,5 %)	NE [NE; NE]	2,28 [1,11; 4,70]	0,0218

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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	7/58 (12,1 %)	NE [15,9; NE]	3/65 (4,6 %)	NE [NE; NE]	1,70 [0,42; 6,86]	0,4532
Schmerz in einer Extremität	9/58 (15,5 %)	26,4 [NE; NE]	3/65 (4,6 %)	NE [NE; NE]	1,77 [0,45; 6,93]	0,4100
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	32/58 (55,2 %)	3,2 [0,7; 15,4]	42/65 (64,6 %)	1,5 [0,7; 2,8]	0,75 [0,47; 1,21]	0,2430
Appetit vermindert	11/58 (19,0 %)	NE [NE; NE]	15/65 (23,1 %)	NE [NE; NE]	0,70 [0,32; 1,55]	0,3762
Hypokaliämie	11/58 (19,0 %)	NE [15,5; NE]	18/65 (27,7 %)	NE [5,5; NE]	0,62 [0,29; 1,32]	0,2104
Untersuchungen						
Gesamte SOC	31/58 (53,4 %)	2,8 [1,0; NE]	24/65 (36,9 %)	5,8 [2,3; NE]	1,66 [0,95; 2,92]	0,0734
Elektrokardiogramm QT verlängert	13/58 (22,4 %)	NE [NE; NE]	4/65 (6,2 %)	NE [NE; NE]	3,37 [1,09; 10,39]	0,0252
Gewicht erniedrigt	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	10/65 (15,4 %)	NE [5,8; NE]	0,33 [0,10; 1,07]	0,0533
Thrombozytenzahl vermindert	7/58 (12,1 %)	22,9 [22,9; NE]	4/65 (6,2 %)	NE [NE; NE]	1,23 [0,33; 4,61]	0,7554
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	16/58 (27,6 %)	20,2 [15,1; NE]	13/65 (20,0 %)	18,7 [6,8; NE]	0,88 [0,41; 1,88]	0,7397
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	39/58 (67,2 %)	1,0 [0,5; 7,9]	54/66 (81,8 %)	0,9 [0,5; 1,1]	0,64 [0,41; 1,00]	0,0495
Asthenie	10/58 (17,2 %)	NE [28,7; NE]	22/66 (33,3 %)	9,8 [4,2; NE]	0,34 [0,15; 0,75]	0,0058
Ermüdung	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	1,12 [0,42; 3,01]	0,8176
Fieber	25/58 (43,1 %)	32,1 [5,1; NE]	29/66 (43,9 %)	7,9 [1,8; NE]	0,74 [0,43; 1,29]	0,2940
Ödem peripher	9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	16/66 (24,2 %)	NE [8,6; NE]	0,41 [0,17; 0,98]	0,0398

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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 Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	32/58 (55,2 %)	17,4 [1,2; 23,4]	40/66 (60,6 %)	2,4 [1,1; 4,6]	0,71 [0,43; 1,17]	0,1796
Dyspnoe	9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	9/66 (13,6 %)	NE [NE; NE]	0,85 [0,32; 2,29]	0,7468
Husten	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	12/66 (18,2 %)	NE [10,8; NE]	0,39 [0,14; 1,09]	0,0647
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	7/66 (10,6 %)	NE [18,1; NE]	0,74 [0,24; 2,33]	0,6063
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	47/58 (81,0 %)	0,9 [0,5; 1,9]	44/66 (66,7 %)	1,4 [0,8; 2,4]	1,09 [0,70; 1,71]	0,6952
Anämie	22/58 (37,9 %)	22,0 [7,9; NE]	22/66 (33,3 %)	NE [4,6; NE]	0,80 [0,42; 1,54]	0,5070
Febrile Neutropenie	18/58 (31,0 %)	NE [12,8; NE]	22/66 (33,3 %)	9,8 [4,5; NE]	0,68 [0,36; 1,28]	0,2317
Leukozytose	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	7,06 [0,85; 58,63]	0,0348
Neutropenie	18/58 (31,0 %)	25,0 [6,5; NE]	14/66 (21,2 %)	13,4 [11,1; NE]	1,09 [0,52; 2,29]	0,8201
Thrombozytopenie	18/58 (31,0 %)	NE [18,4; NE]	14/66 (21,2 %)	NE [12,5; NE]	1,11 [0,53; 2,32]	0,7812
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	49/58 (84,5 %)	0,2 [0,1; 0,5]	58/66 (87,9 %)	0,2 [0,1; 0,4]	0,95 [0,62; 1,44]	0,7959
Abdominalschmerz	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	7/66 (10,6 %)	NE [12,5; NE]	0,63 [0,19; 2,03]	0,4343
Diarrhö	23/58 (39,7 %)	32,2 [2,8; NE]	27/66 (40,9 %)	8,0 [2,5; NE]	0,88 [0,49; 1,58]	0,6577
Erbrechen	25/58 (43,1 %)	14,9 [5,2; NE]	17/66 (25,8 %)	NE [NE; NE]	1,58 [0,83; 3,00]	0,1619
Hämorrhoiden	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	0,52 [0,15; 1,79]	0,2898
Obstipation	19/58 (32,8 %)	NE [9,7; NE]	35/66 (53,0 %)	2,3 [1,1 ; 13,4]	0,36 [0,20 ; 0,66]	0,0007
Übelkeit	25/58 (43,1 %)	NE [1,0; NE]	27/66 (40,9 %)	NE [1,0; NE]	1,12 [0,64; 1,99]	0,6873

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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	22/58 (37,9 %)	26,0 [6,5; NE]	17/66 (25,8 %)	NE [10,5; NE]	1,10 [0,57; 2,12]	0,7734
Hämatom	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	6,90 [0,86; 55,55]	0,0358
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	13/58 (22,4 %)	NE [20,6; NE]	6/66 (9,1 %)	NE [NE; NE]	1,80 [0,66; 4,91]	0,2471
Differenzierungssyndrom	9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	5/66 (7,6 %)	NE [NE; NE]	1,95 [0,65; 5,85]	0,2225
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	32/58 (55,2 %)	9,4 [1,8; 21,3]	25/66 (37,9 %)	10,2 [2,9; NE]	1,25 [0,72; 2,18]	0,4247
Ausschlag	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	0,58 [0,19; 1,82]	0,3475
Pruritus	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,29; 3,99]	0,9095
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	12/58 (20,7 %)	NE [27,7; NE]	16/66 (24,2 %)	NE [17,1; NE]	0,53 [0,24; 1,20]	0,1220
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	45/58 (77,6 %)	1,7 [0,7; 4,6]	52/66 (78,8 %)	1,0 [0,6; 1,5]	0,71 [0,47; 1,08]	0,1108
Pneumonie	13/58 (22,4 %)	NE [NE; NE]	21/66 (31,8 %)	NE [9,3; NE]	0,56 [0,28; 1,15]	0,1088
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	21/58 (36,2 %)	NE [13,9; NE]	19/66 (28,8 %)	12,5 [5,8; NE]	0,90 [0,47; 1,72]	0,7392
Schwindelgefühl	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [12,5; NE]	1,46 [0,42; 5,13]	0,5520
Kopfschmerzen	9/58 (15,5 %)	NE [22,9; NE]	2/66 (3,0 %)	NE [NE; NE]	2,36 [0,47; 11,81]	0,2843
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	11/58 (19,0 %)	NE [NE; NE]	19/66 (28,8 %)	NE [4,9; NE]	0,50 [0,23; 1,06]	0,0650

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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]
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	19/58 (32,8 %)	NE [6,0; NE]	17/66 (25,8 %)	NE [NE; NE]	1,40 [0,70; 2,79]	0,3377
Schlaflosigkeit	14/58 (24,1 %)	NE [NE; NE]	7/66 (10,6 %)	NE [NE; NE]	3,30 [1,18; 9,28]	0,0167
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	32/58 (55,2 %)	10,9 [2,8; 20,1]	16/66 (24,2 %)	NE [7,9; NE]	1,78 [0,93; 3,38]	0,0765
Arthralgie	10/58 (17,2 %)	NE [20,4; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,39 [0,40; 4,79]	0,5992
Rückenschmerzen	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	3/66 (4,5 %)	NE [NE; NE]	2,90 [0,58; 14,46]	0,1736
Schmerz in einer Extremität	10/58 (17,2 %)	NE [26,4; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,31 [0,37; 4,58]	0,6761
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	34/58 (58,6 %)	3,2 [0,7; 15,4]	45/66 (68,2 %)	1,3 [0,7; 2,3]	0,72 [0,45; 1,16]	0,1758
Appetit vermindert	13/58 (22,4 %)	NE [32,2; NE]	17/66 (25,8 %)	NE [8,8; NE]	0,64 [0,30; 1,39]	0,2591
Hypokaliämie	11/58 (19,0 %)	NE [NE; NE]	18/66 (27,3 %)	NE [NE; NE]	0,63 [0,29; 1,35]	0,2276
Untersuchungen						
Gesamte SOC	33/58 (56,9 %)	2,8 [1,0; 18,4]	25/66 (37,9 %)	5,8 [2,3; NE]	1,67 [0,96; 2,90]	0,0668
Elektrokardiogramm QT verlängert	15/58 (25,9 %)	NE [27,2; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	3,59 [1,17; 11,01]	0,0174
Gewicht erniedrigt	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	10/66 (15,2 %)	NE [NE; NE]	0,35 [0,11; 1,13]	0,0674
Neutrophilenzahl erniedrigt	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	3/66 (4,5 %)	NE [NE; NE]	2,33 [0,59; 9,19]	0,2139
Thrombozytenzahl vermindert	9/58 (15,5 %)	NE [26,3; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,48 [0,42; 5,27]	0,5406
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	17/58 (29,3 %)	NE [12,2; NE]	13/66 (19,7 %)	NE [6,9; NE]	0,96 [0,45; 2,04]	0,9141

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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]
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; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika						

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der UE nach SOC und PT zeigen sich zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 in der Studie AGILE statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Behandlung mit Placebo + Azacitidin für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Die Ergebnisse zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 sind mit statistisch signifikanten Vorteilen konsistent.

Auf Ebene der PT ergeben sich zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 in der Studie AGILE statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Behandlung mit Placebo + Azacitidin für die PT Asthenie, Gewicht erniedrigt, Hypokaliämie, Obstipation und Ödem peripher und konsistent für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 bei den PT Appetit vermindert, Asthenie, Gewicht erniedrig, Hypokaliämie, Husten, Obstipation und Ödem peripher.

Statistisch signifikante Nachteile für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin ergeben sich für den primären Datenschnitt vom 18.03.2021 bei der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und den PT Hämatom und Leukozytose und für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die PT Elektrokardiogram QT verlängert und Hämatom.

Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation war in beiden Datenschnitten konsistent zur Gesamtpopulation.

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.

Die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin zeigt damit im Vergleich zur Azacitidin Monotherapie ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So war das Risiko für das Auftreten eines UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen im Ivosidenib + Azacitidin um mehr als 30 % reduziert. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten. Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen.

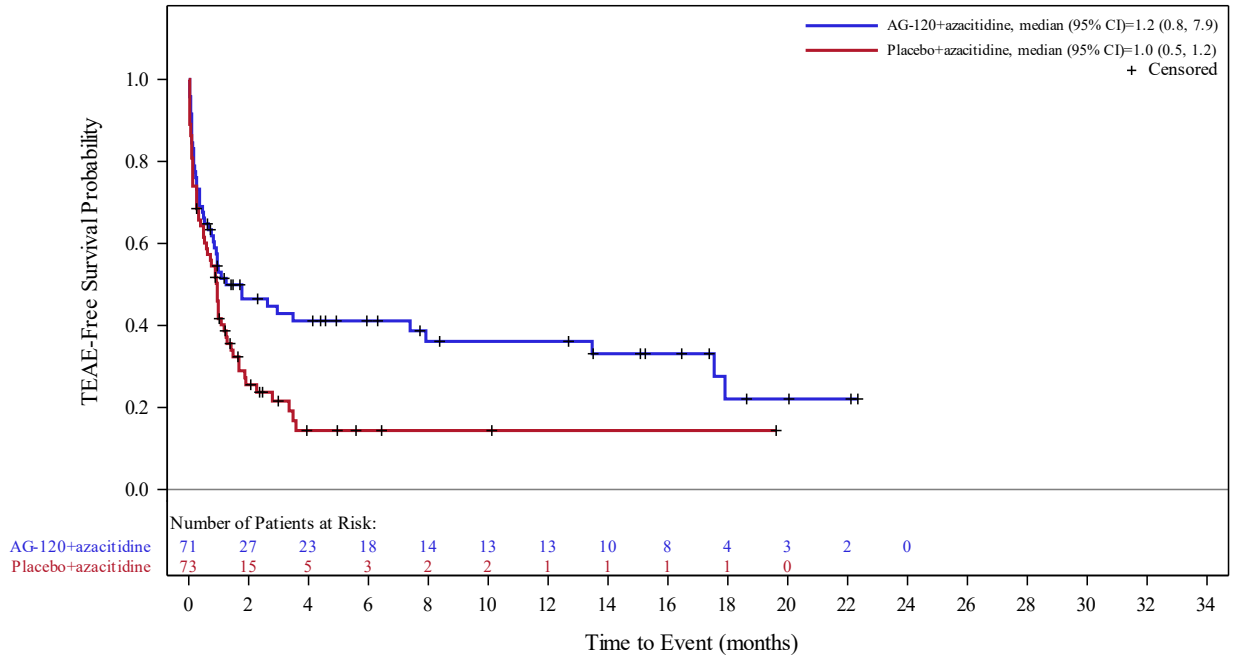

Abbildung 170: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

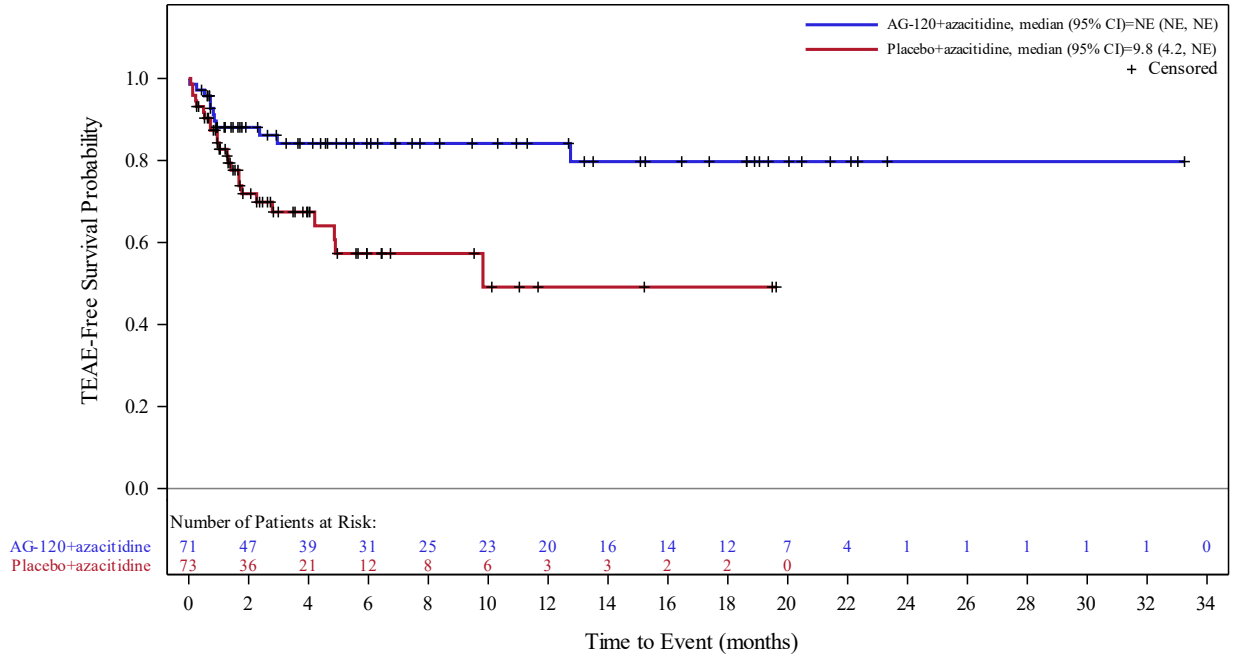

Abbildung 171: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

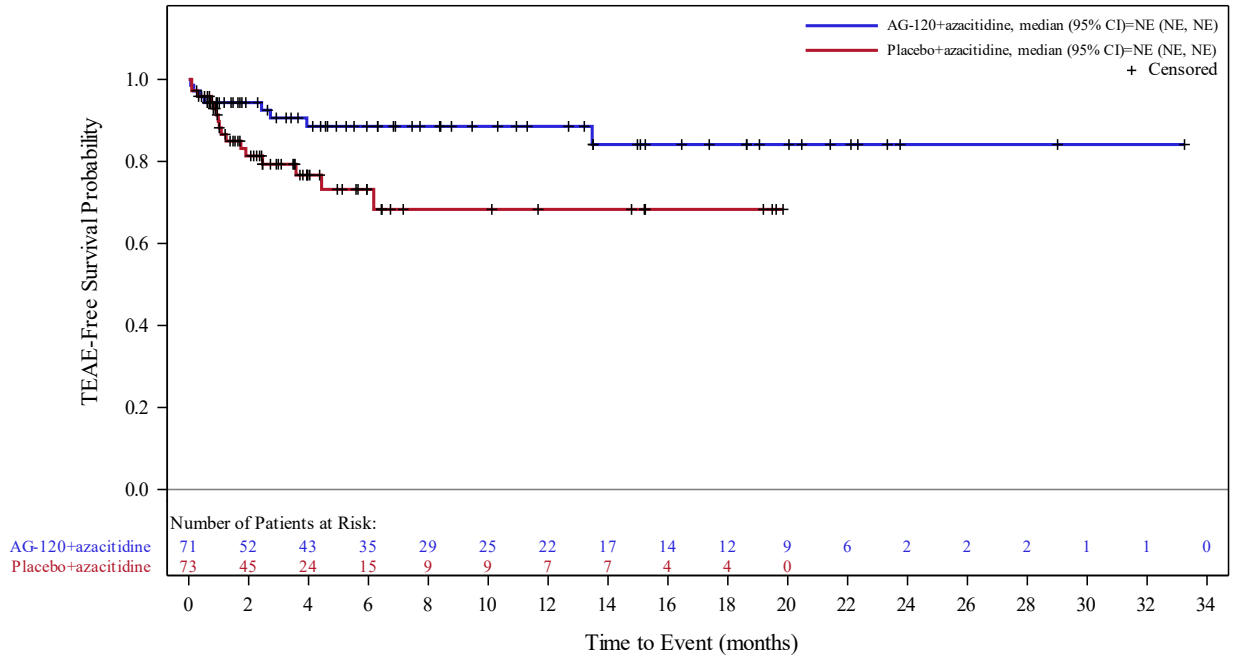

Abbildung 172: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

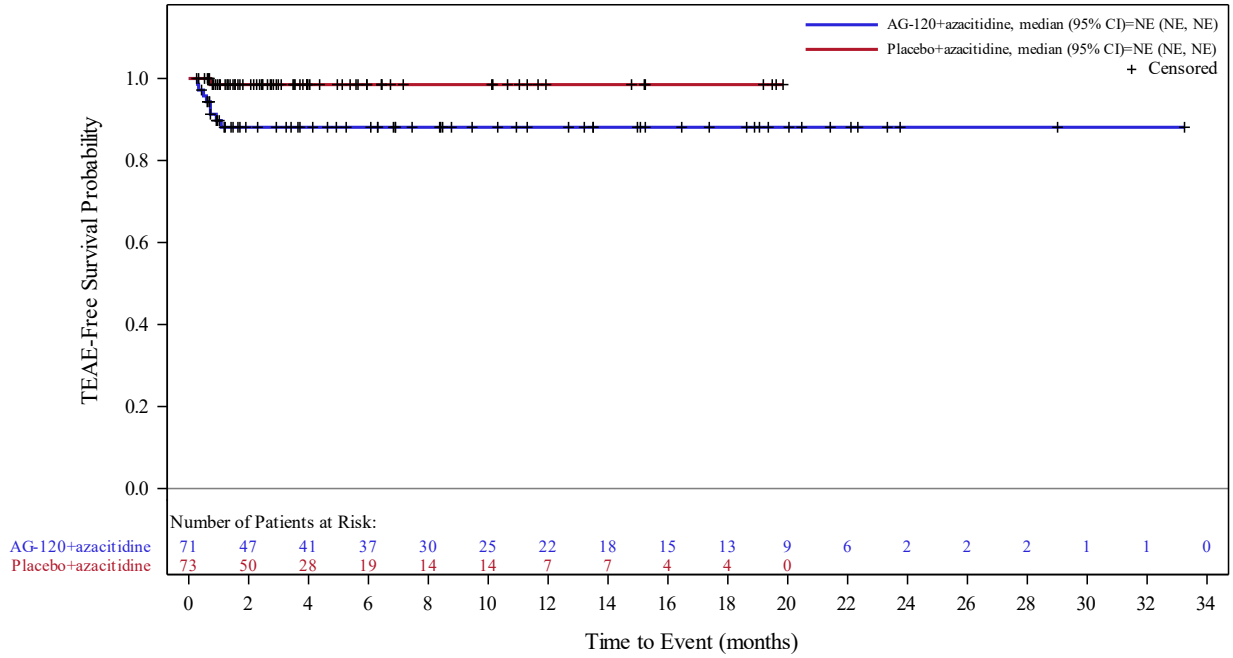

Abbildung 173: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – PT Leukozytose zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

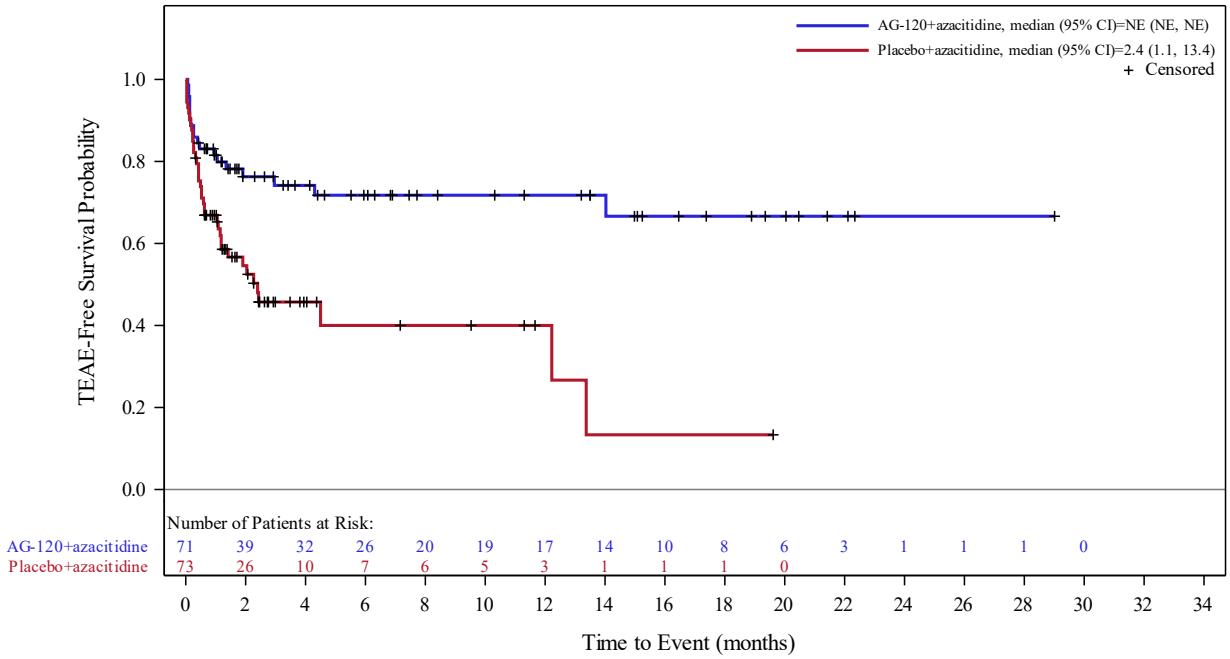

Abbildung 174: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

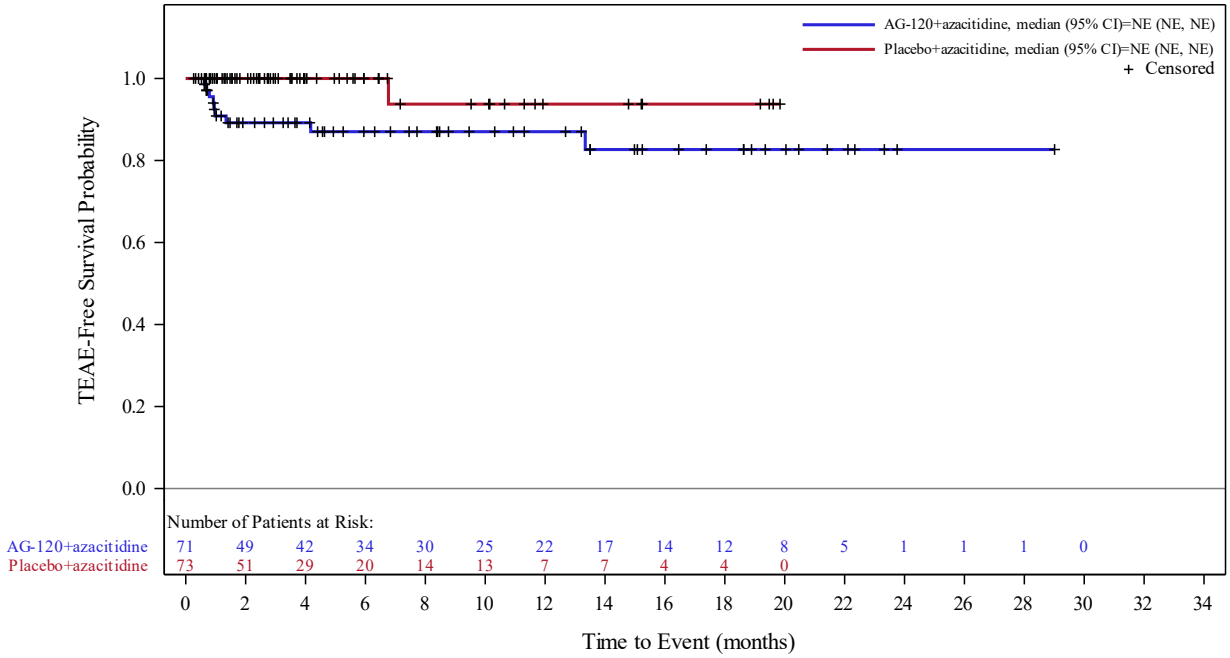

Abbildung 175: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Gefäßerkrankungen – PT Hämatom zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

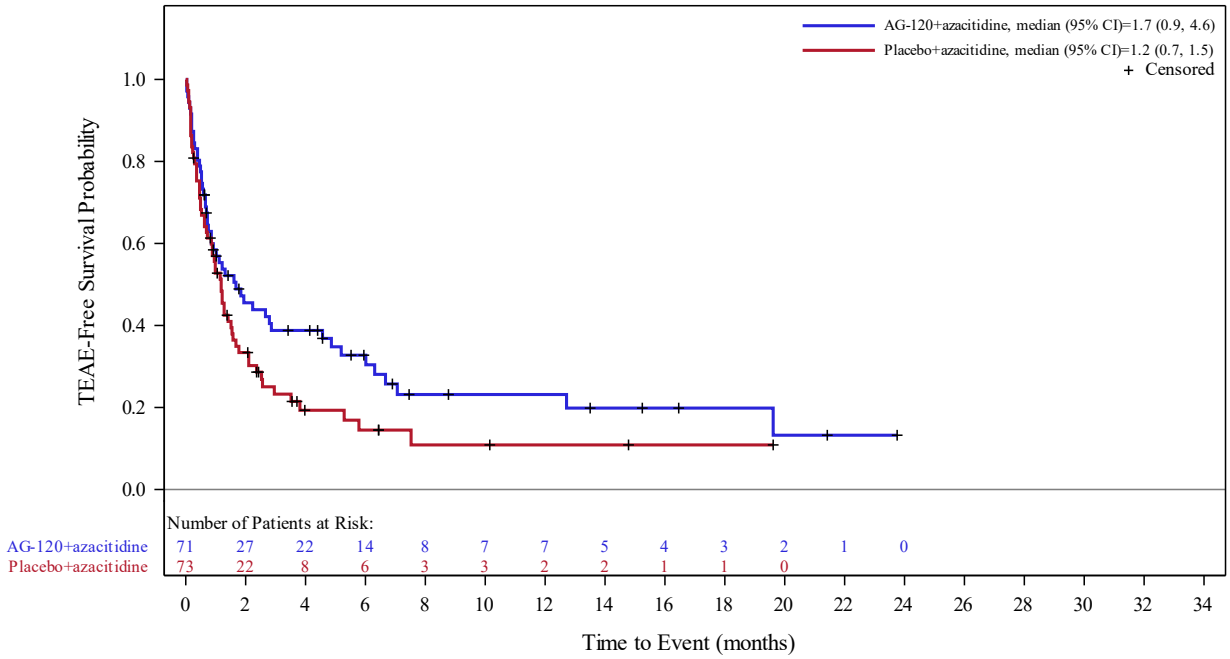

Abbildung 176: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

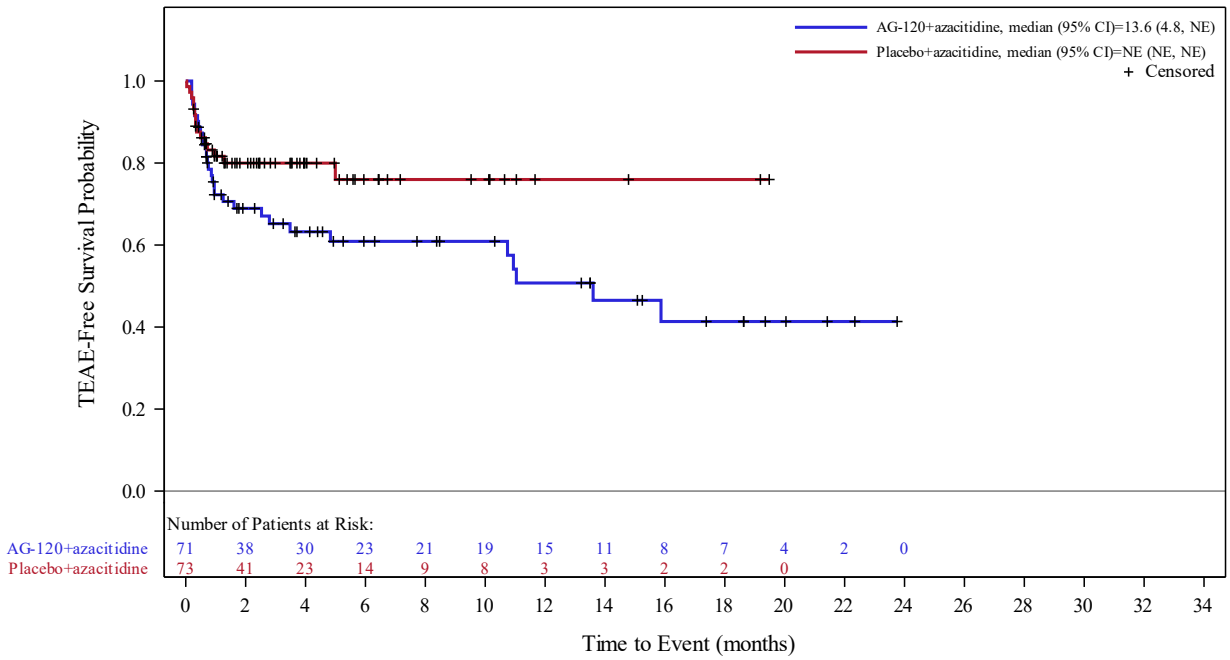

Abbildung 177: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

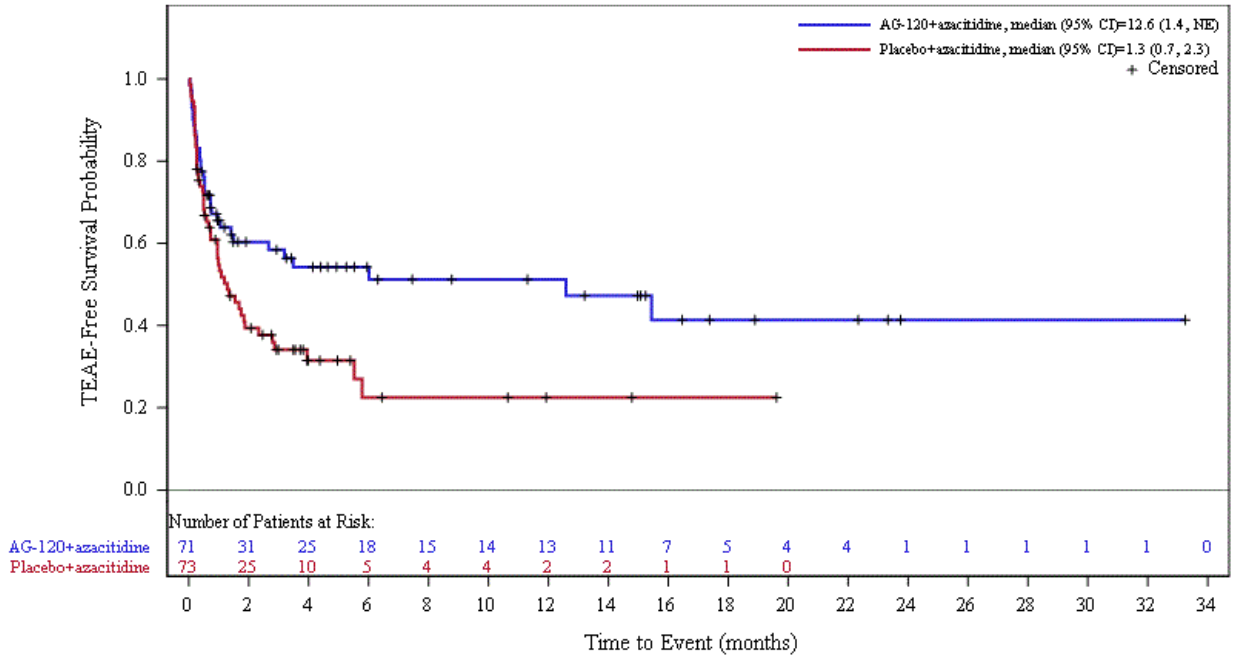

Abbildung 178: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

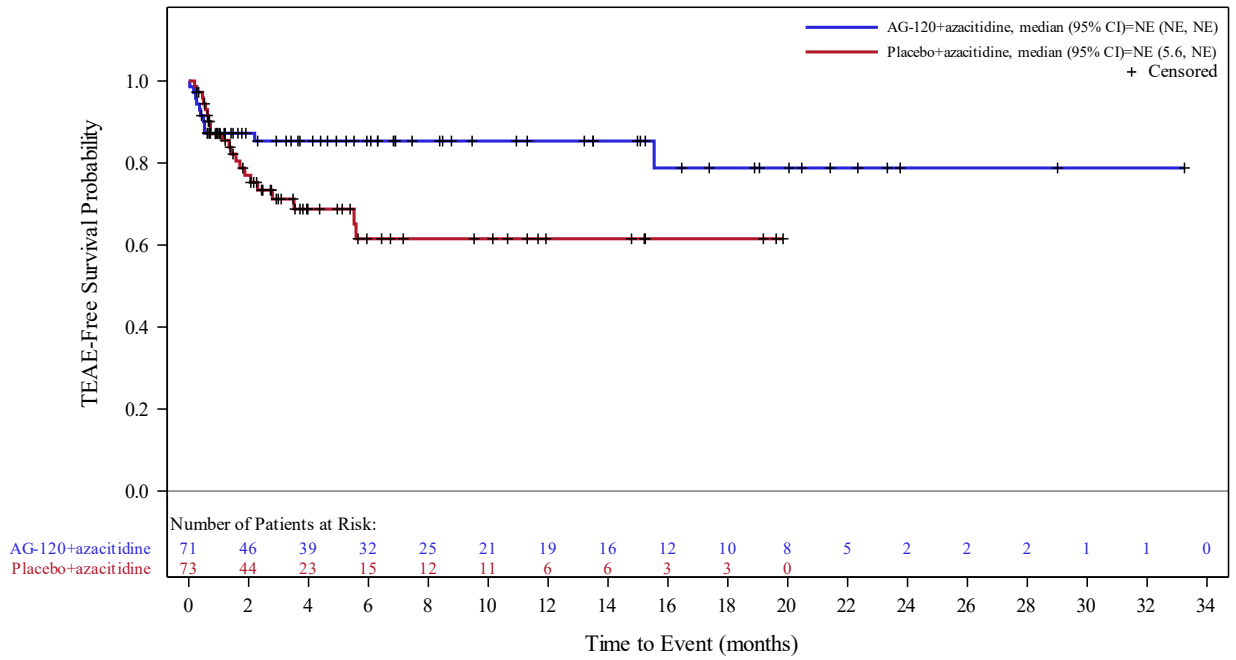

Abbildung 179: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

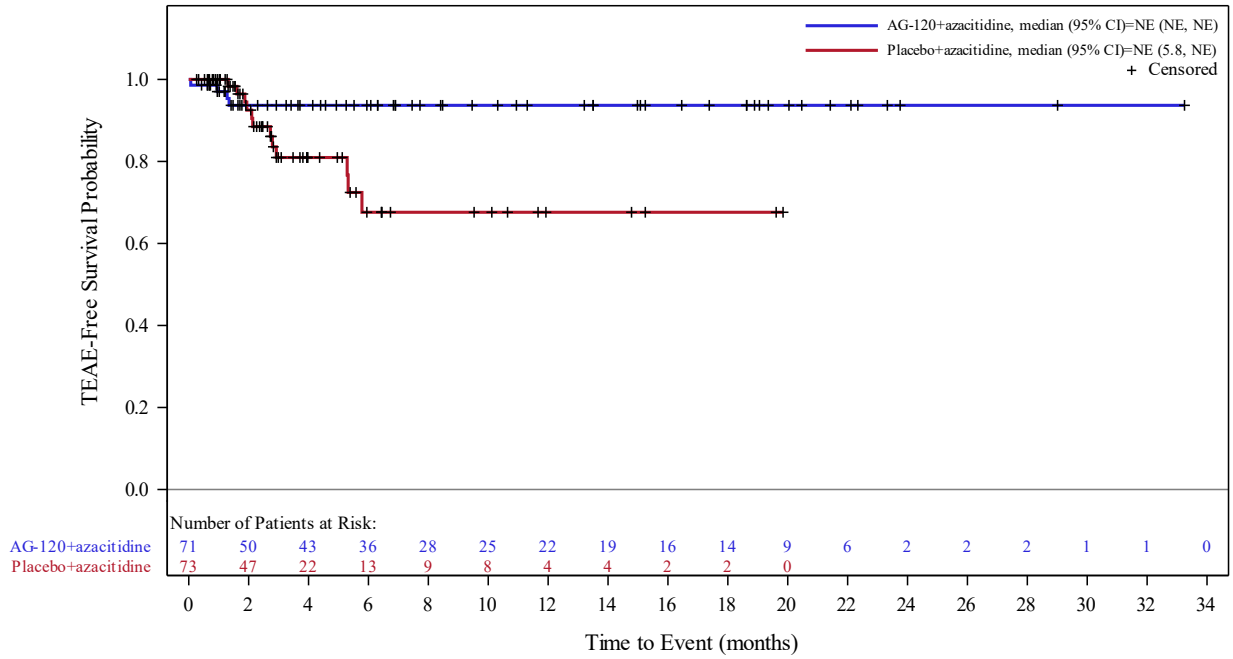

Abbildung 180: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

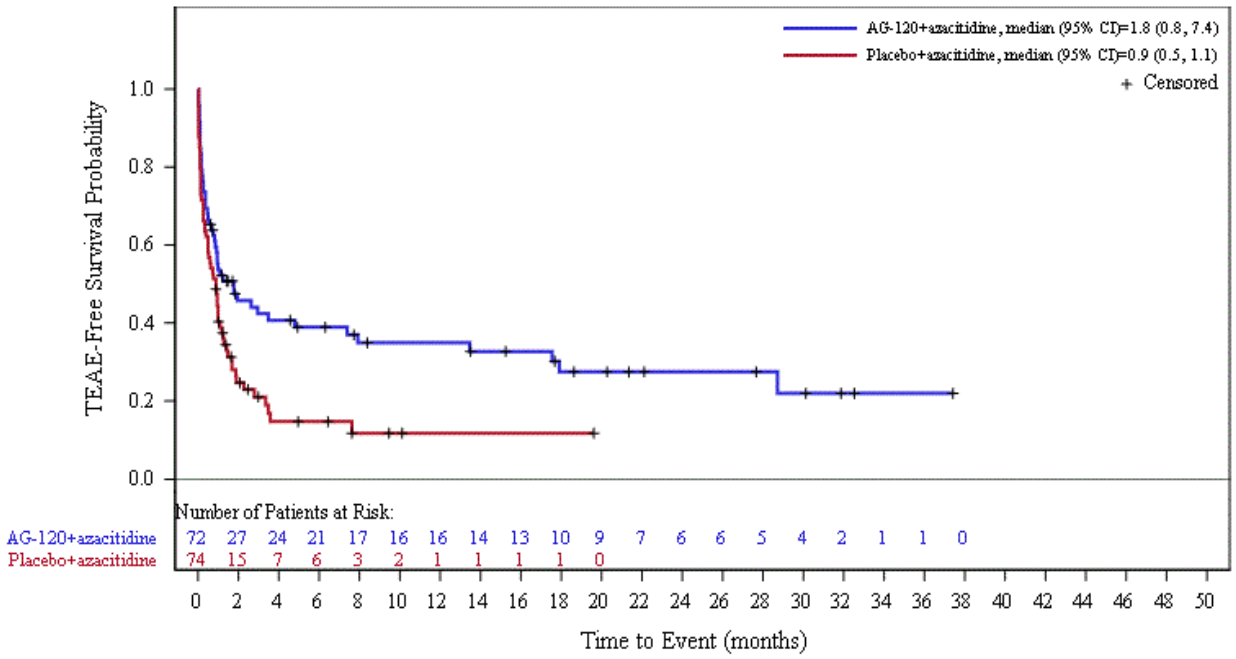

Abbildung 181: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

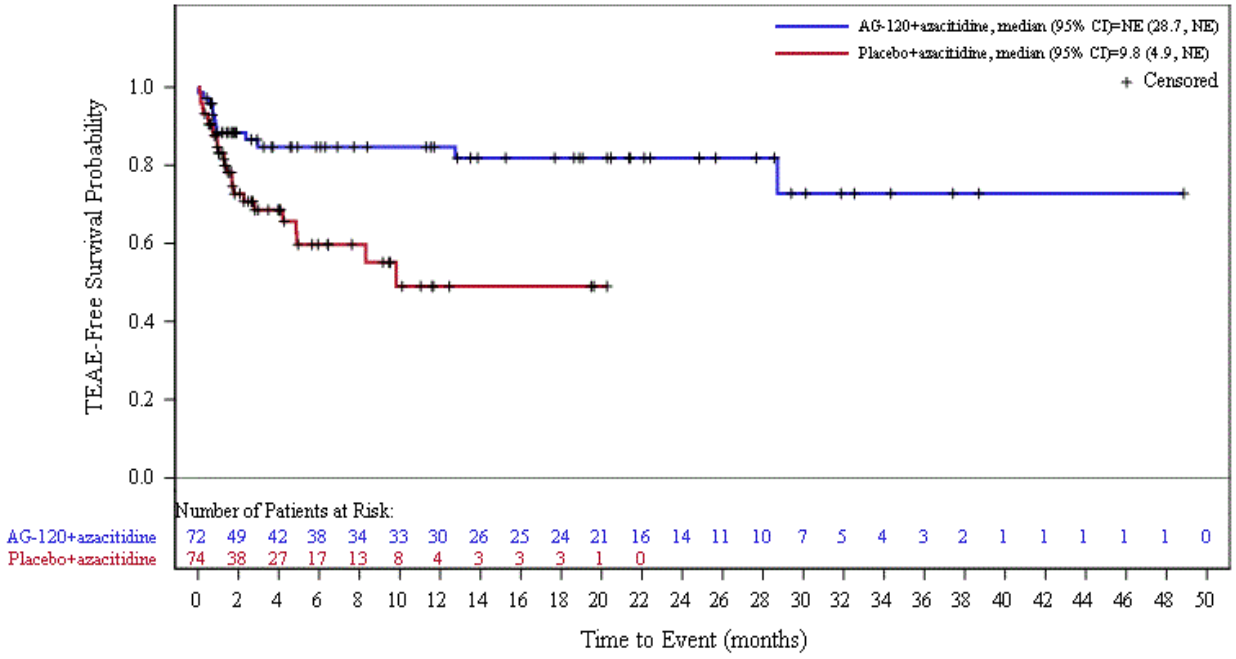

Abbildung 182: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

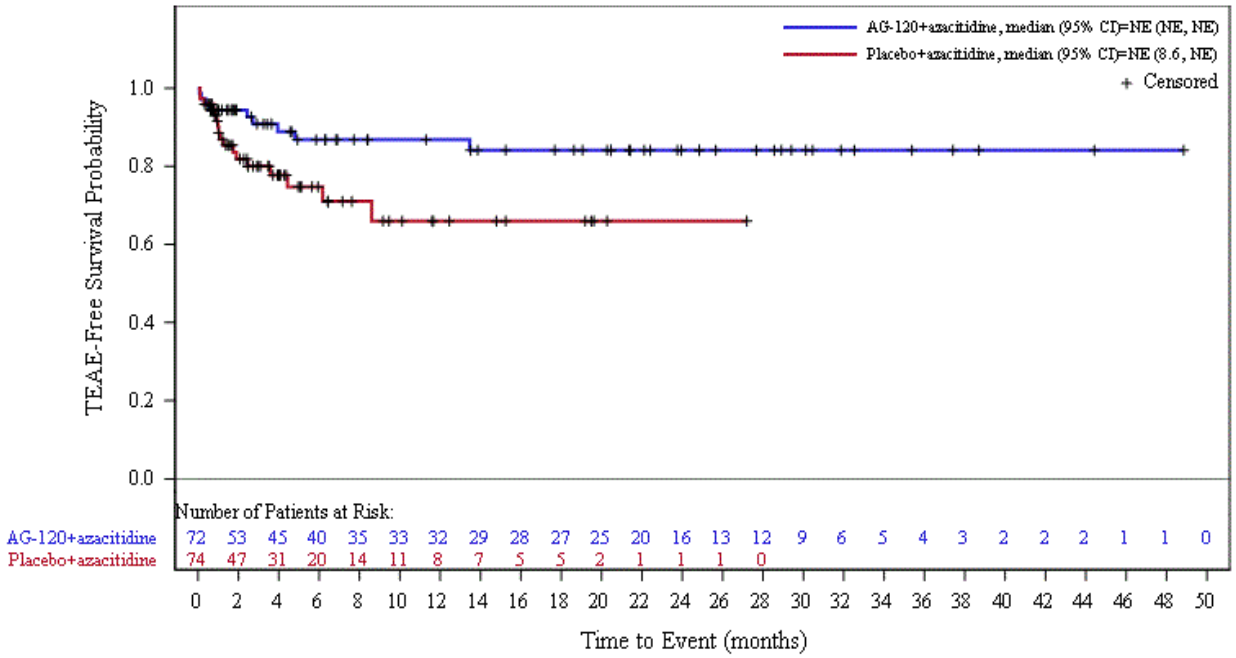

Abbildung 183: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

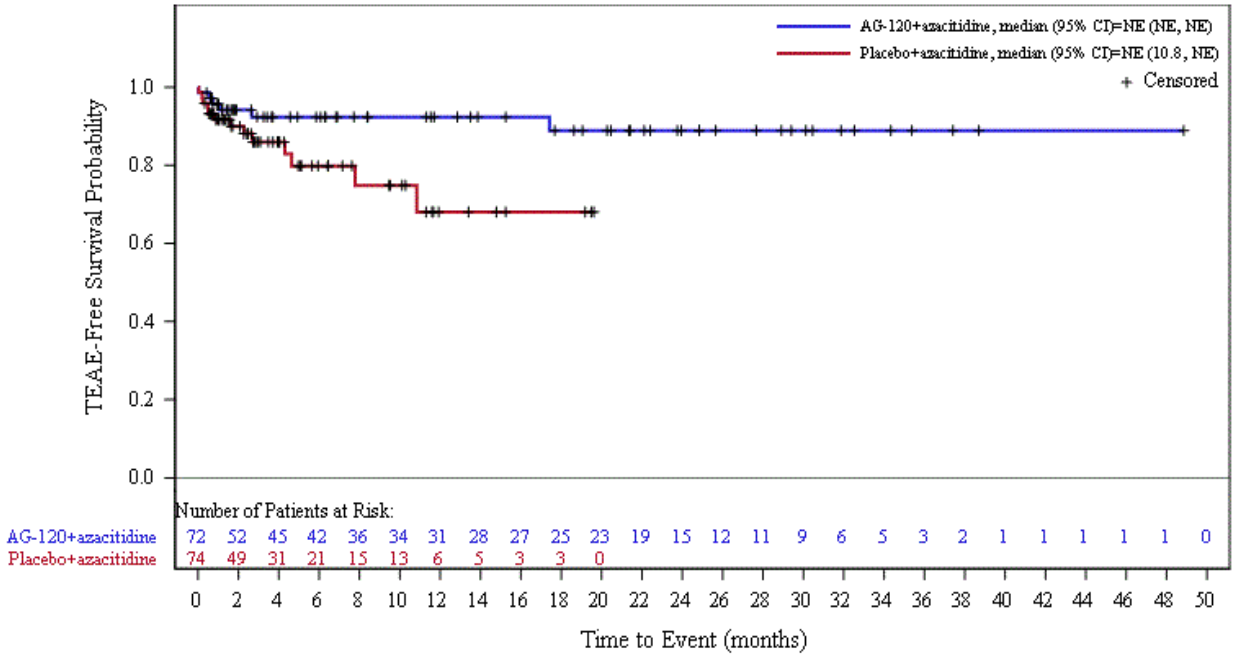

Abbildung 184: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – PT Husten zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

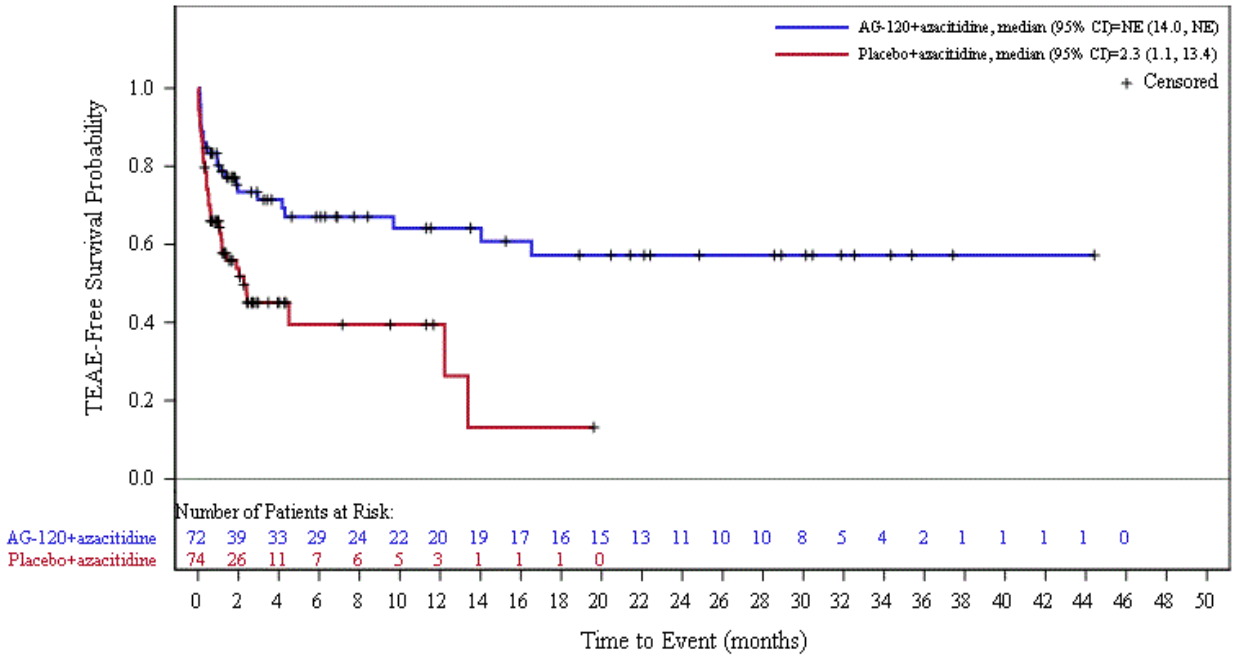

Abbildung 185: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

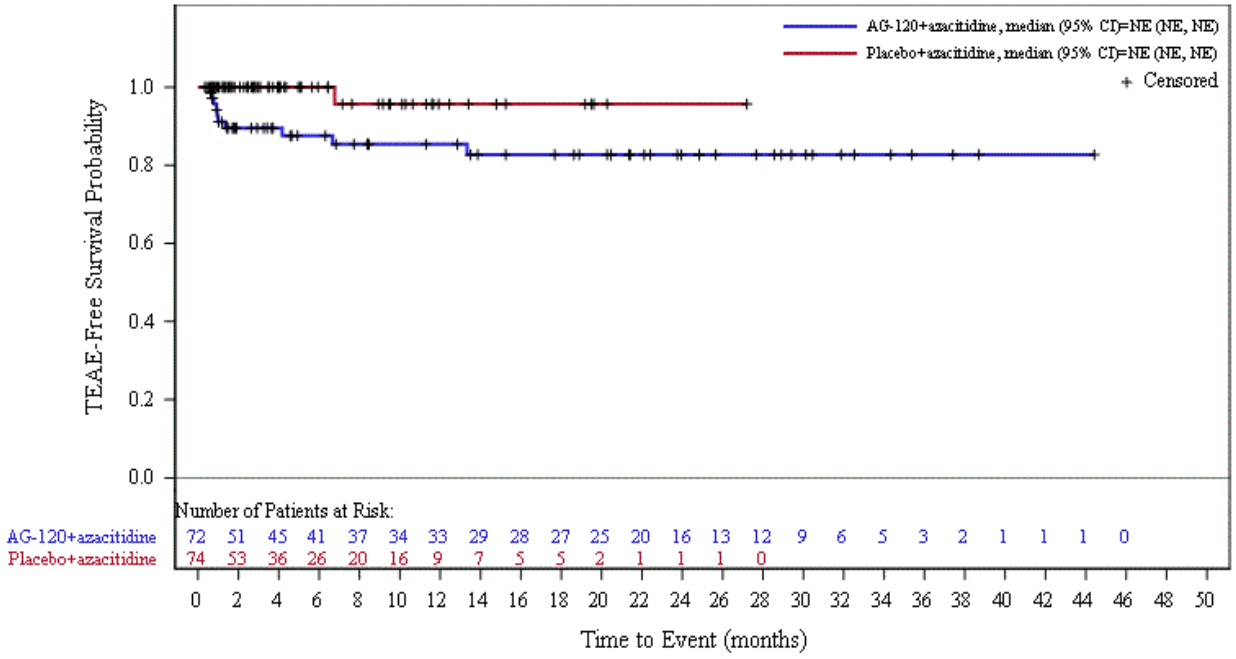

Abbildung 186: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Gefäßerkrankungen – PT Hämatom zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

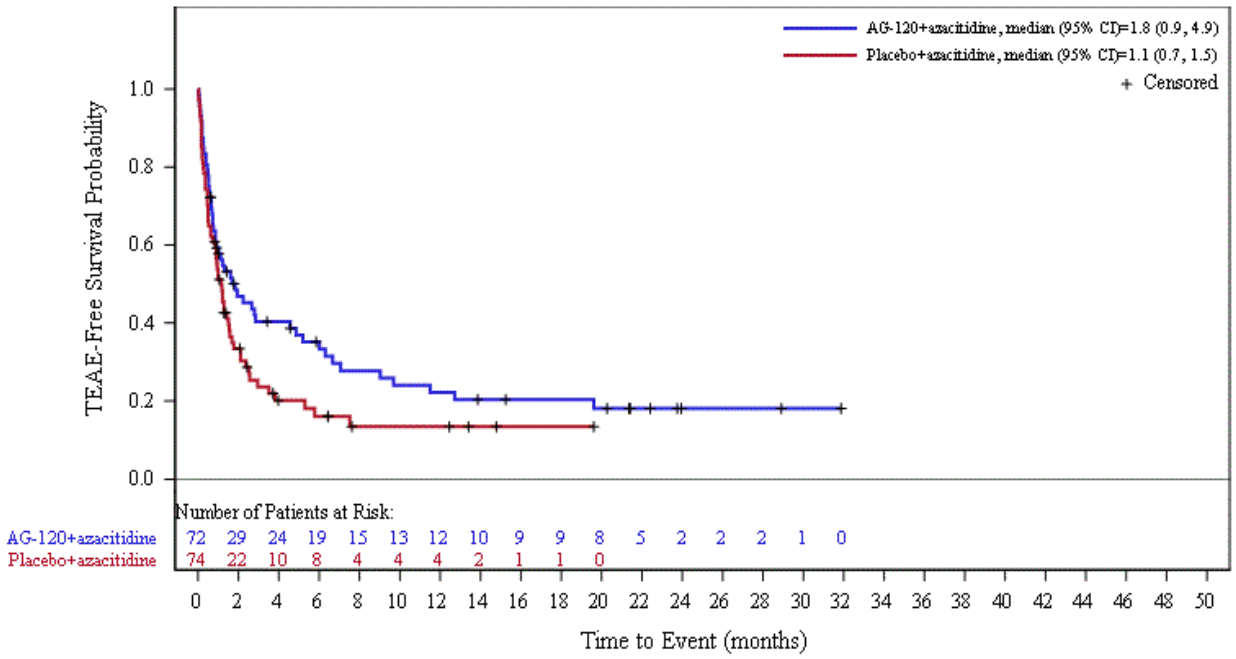

Abbildung 187: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

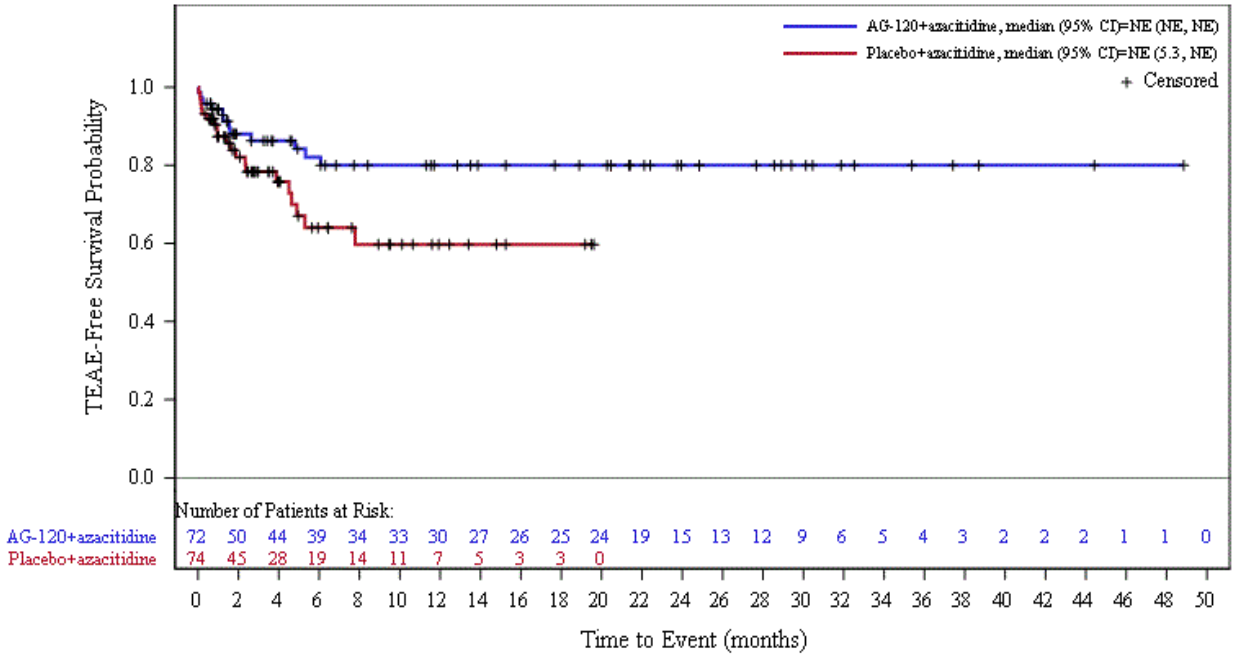

Abbildung 188: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

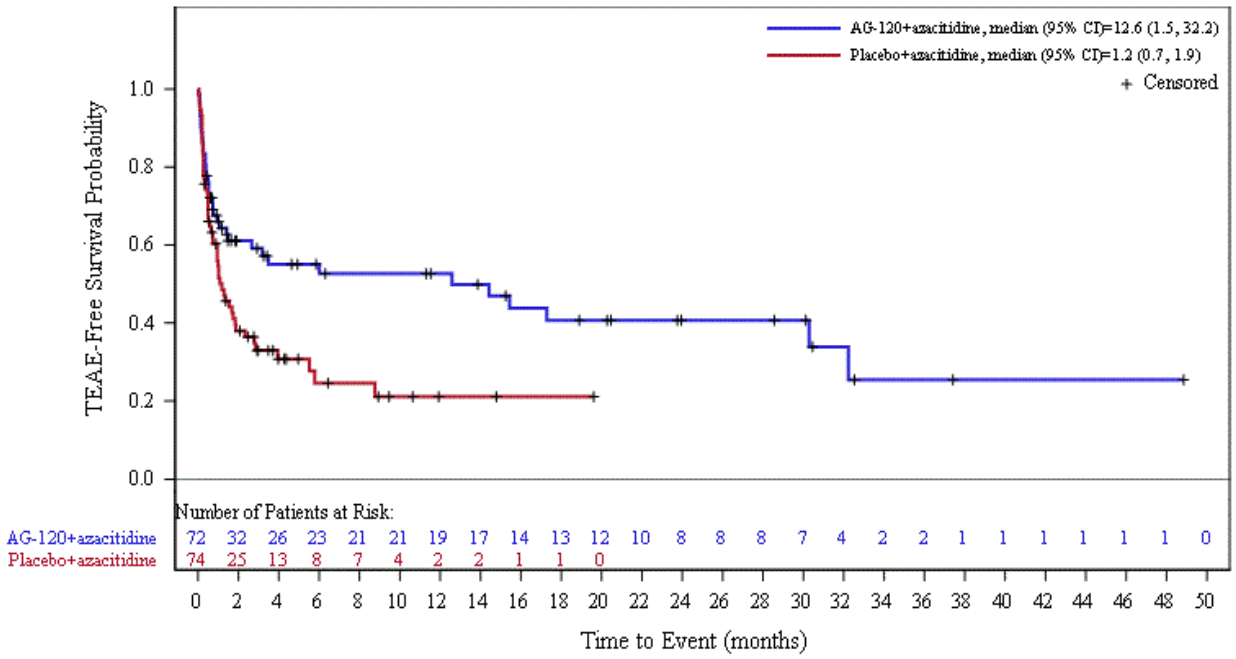

Abbildung 189: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

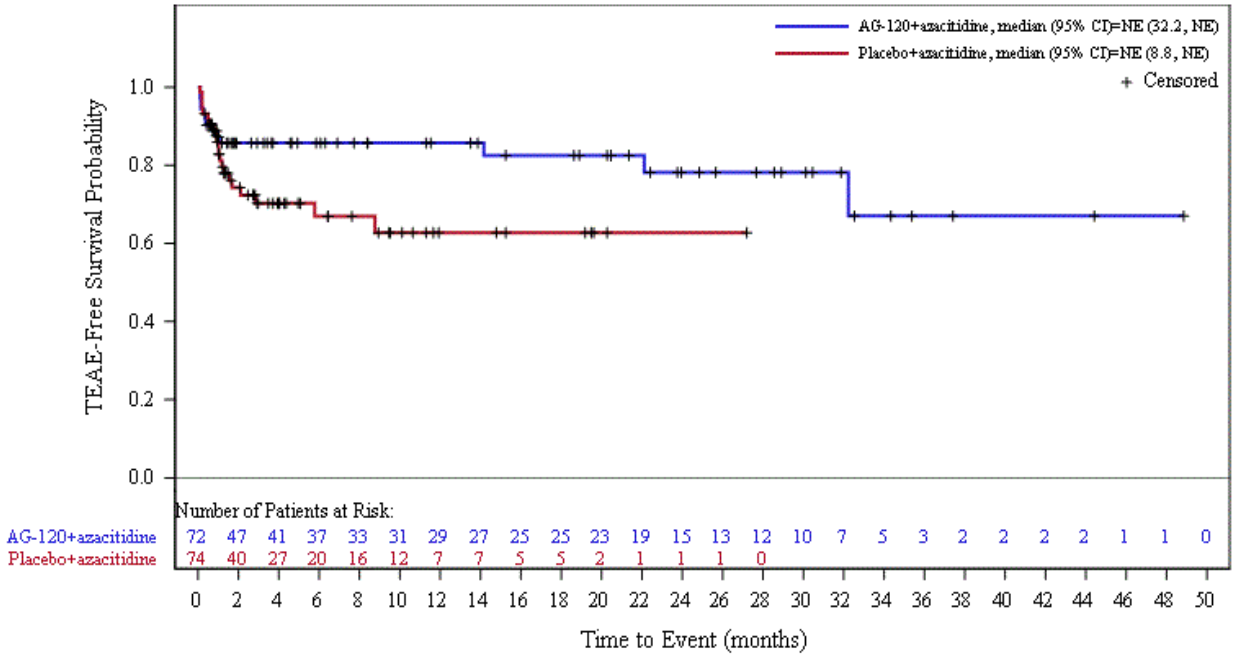

Abbildung 190: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

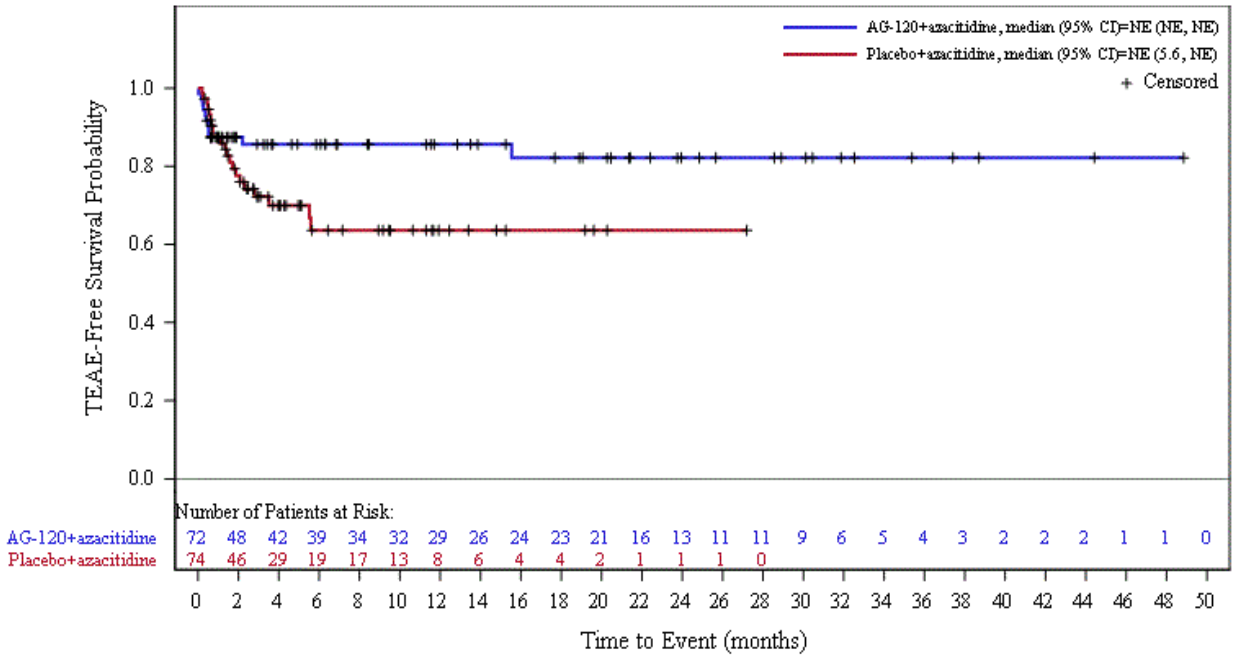

Abbildung 191: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

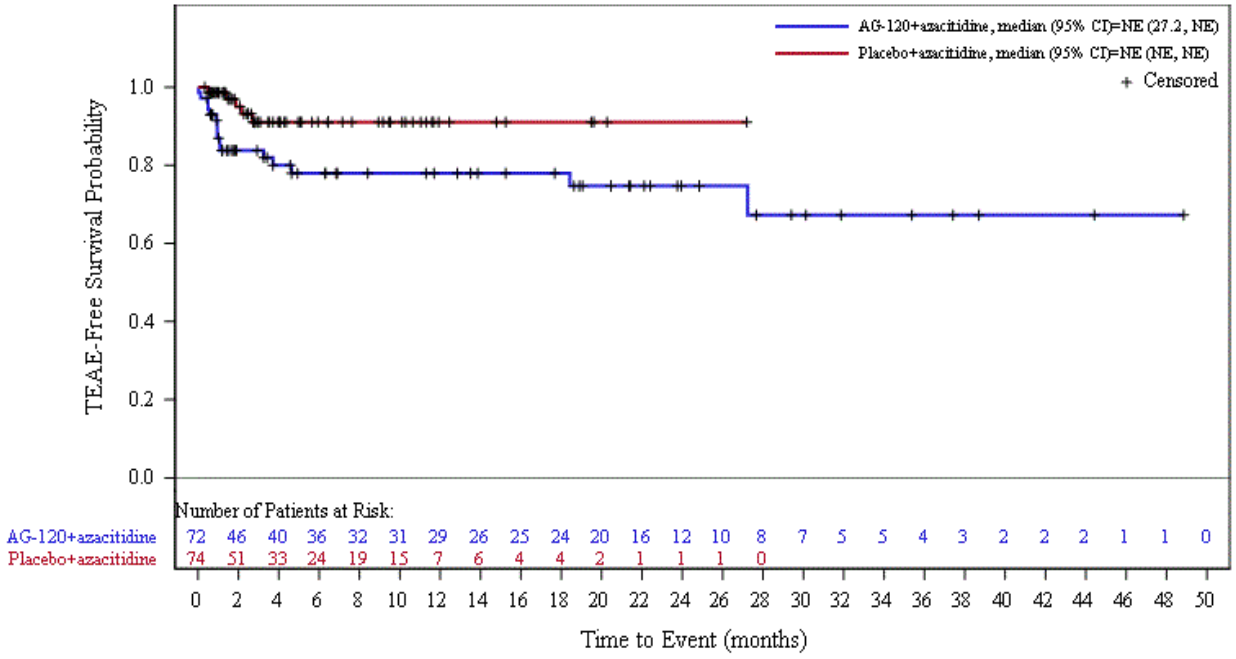

Abbildung 192: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Elektrokardiogramm QT verlängert zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

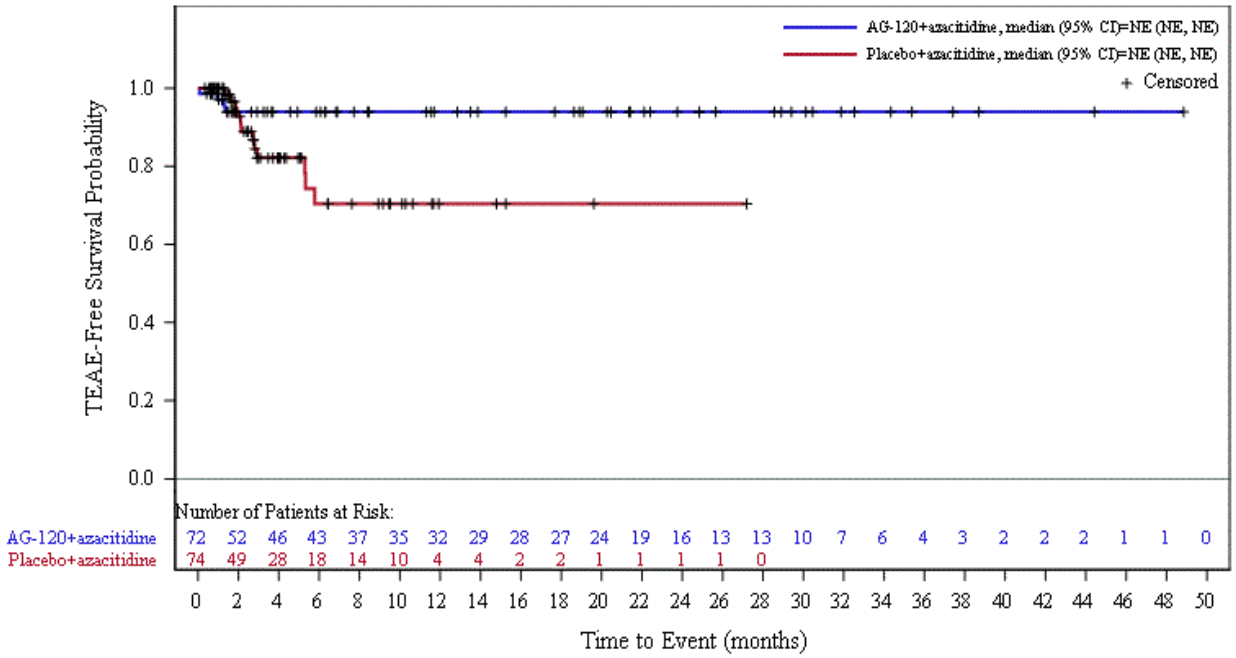

Abbildung 193: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Gewicht erniedrigt zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

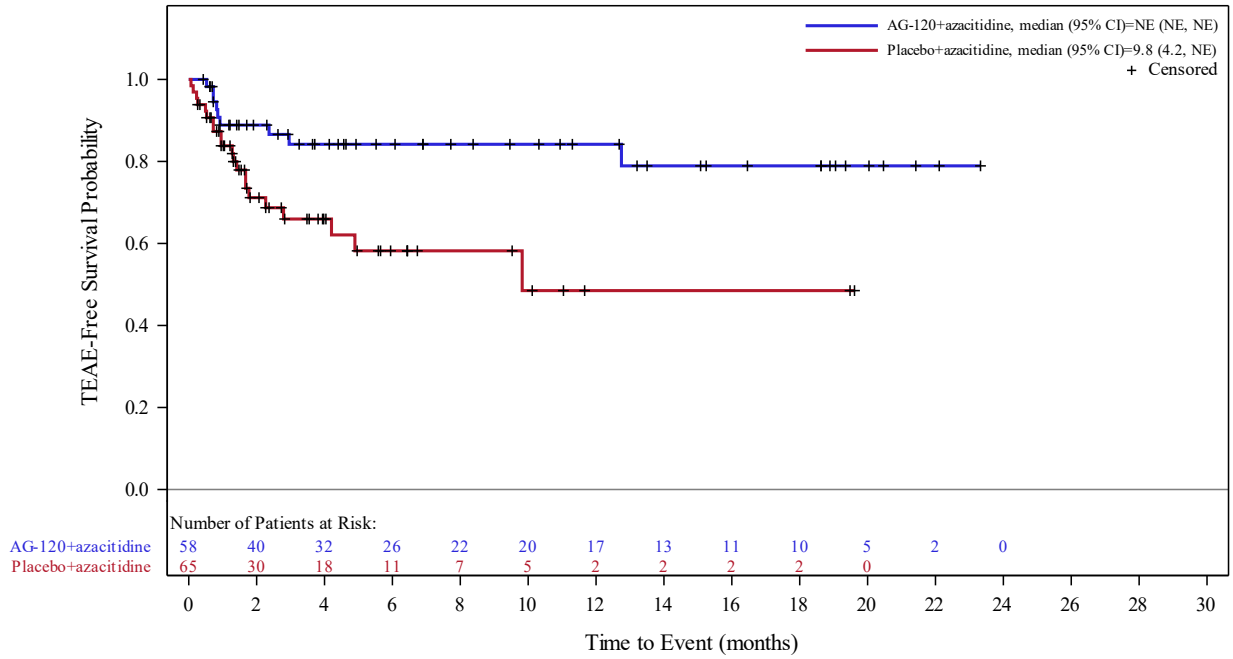

Abbildung 194: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

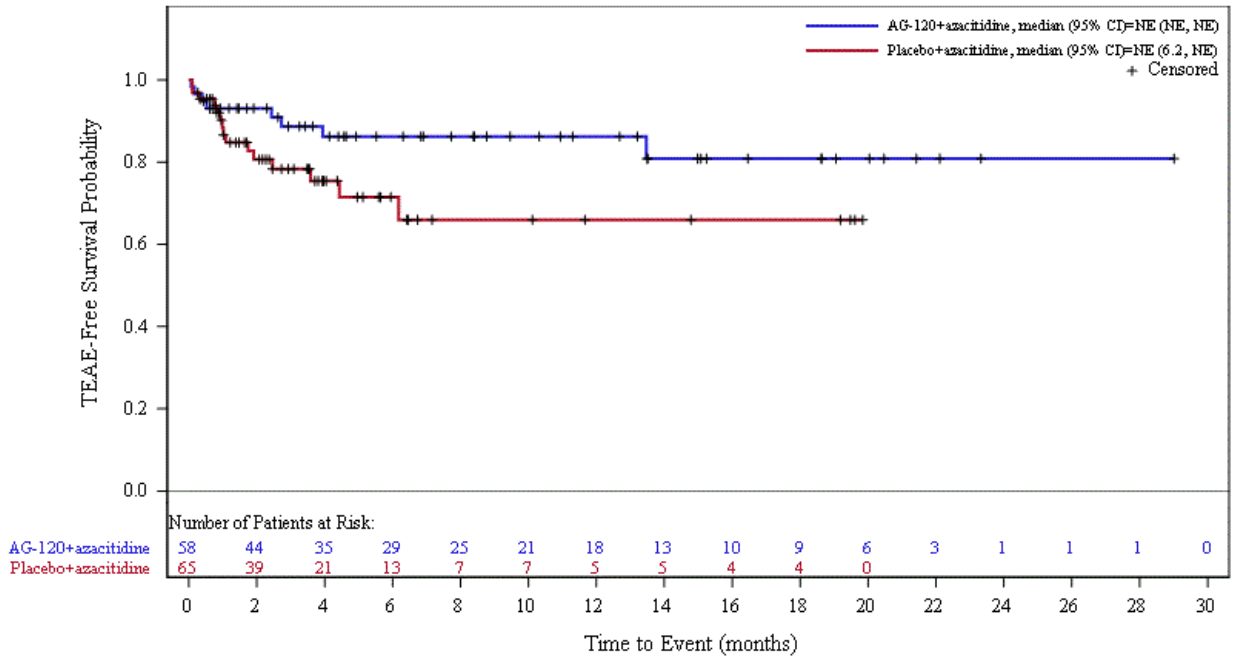

Abbildung 195: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

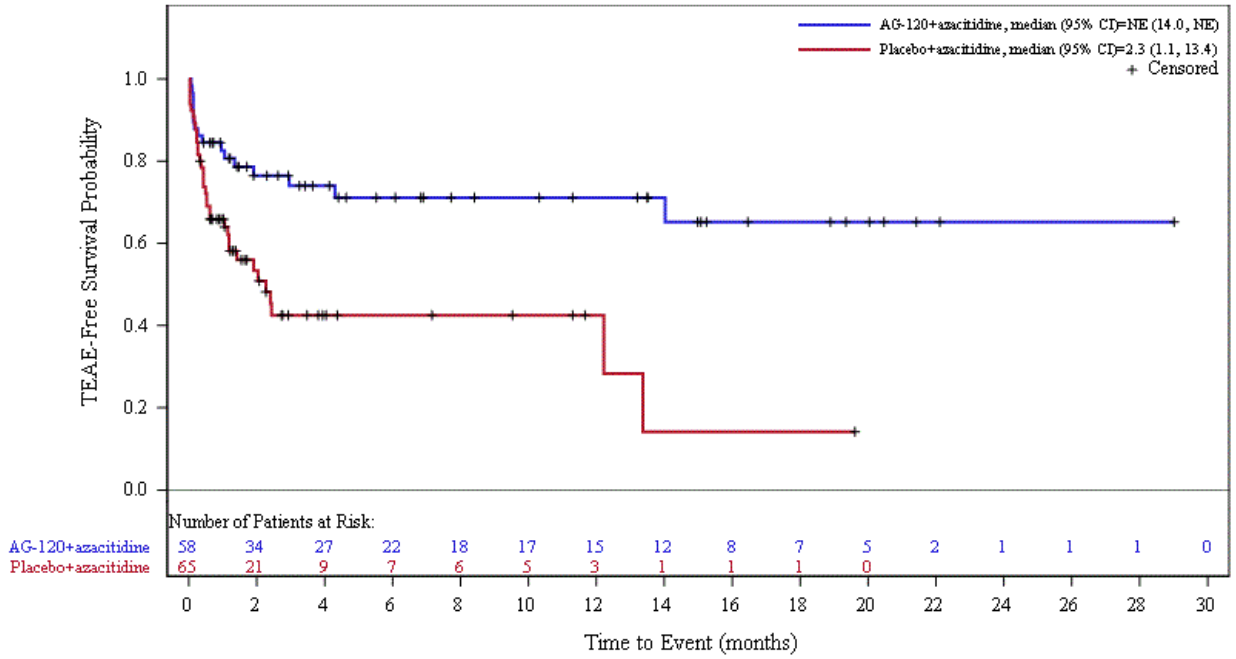

Abbildung 196: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

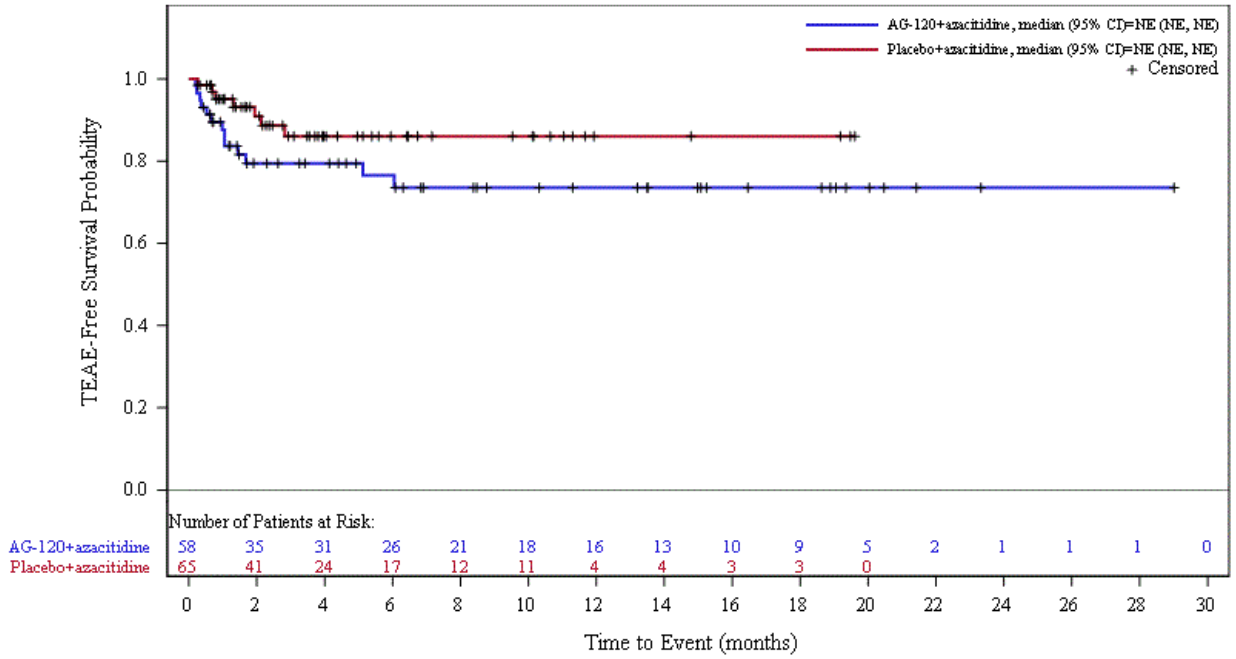

Abbildung 197: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

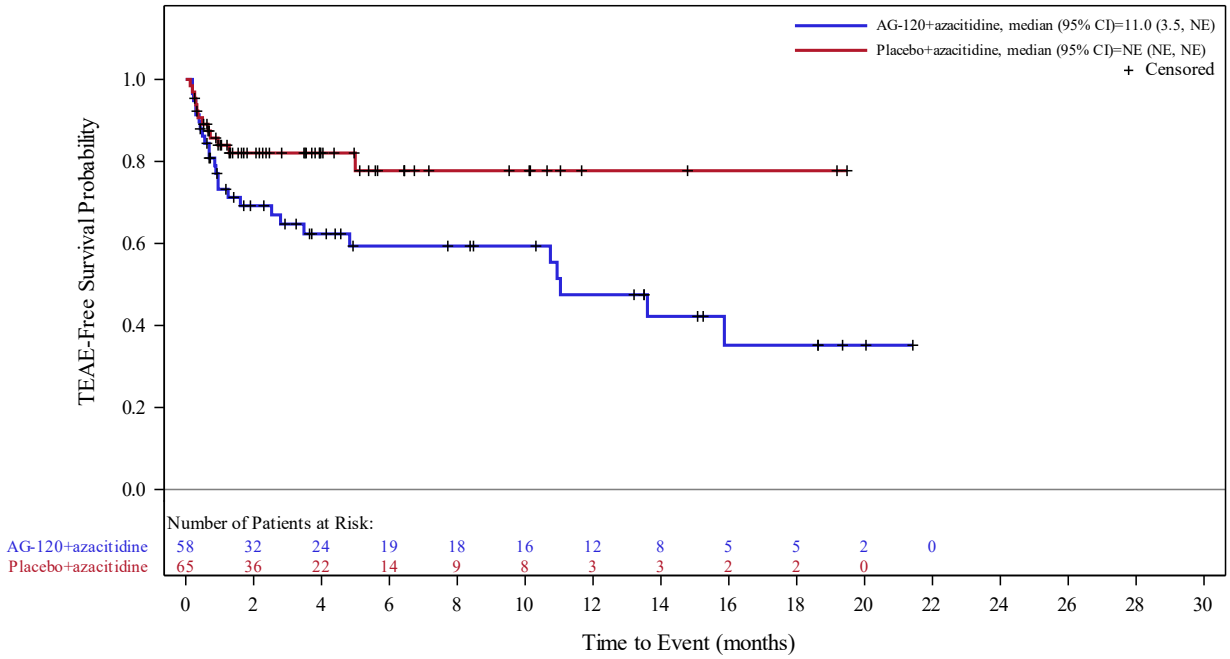

Abbildung 198: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

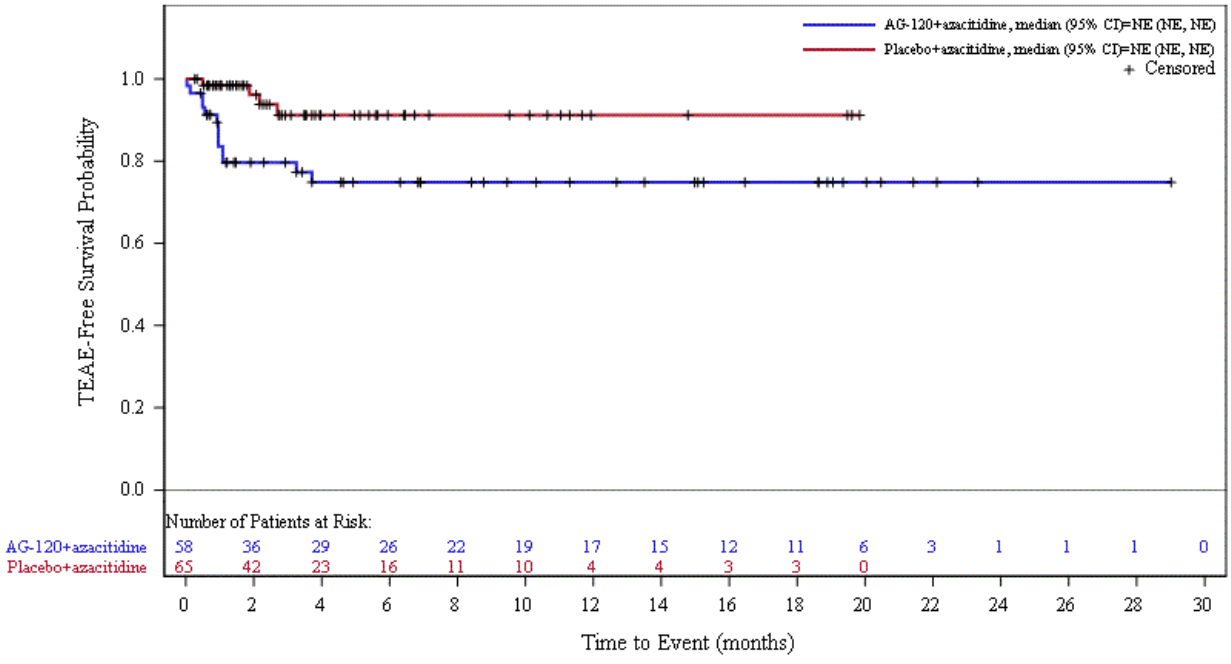

Abbildung 199: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Elektrokardiogramm QT verlängert zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

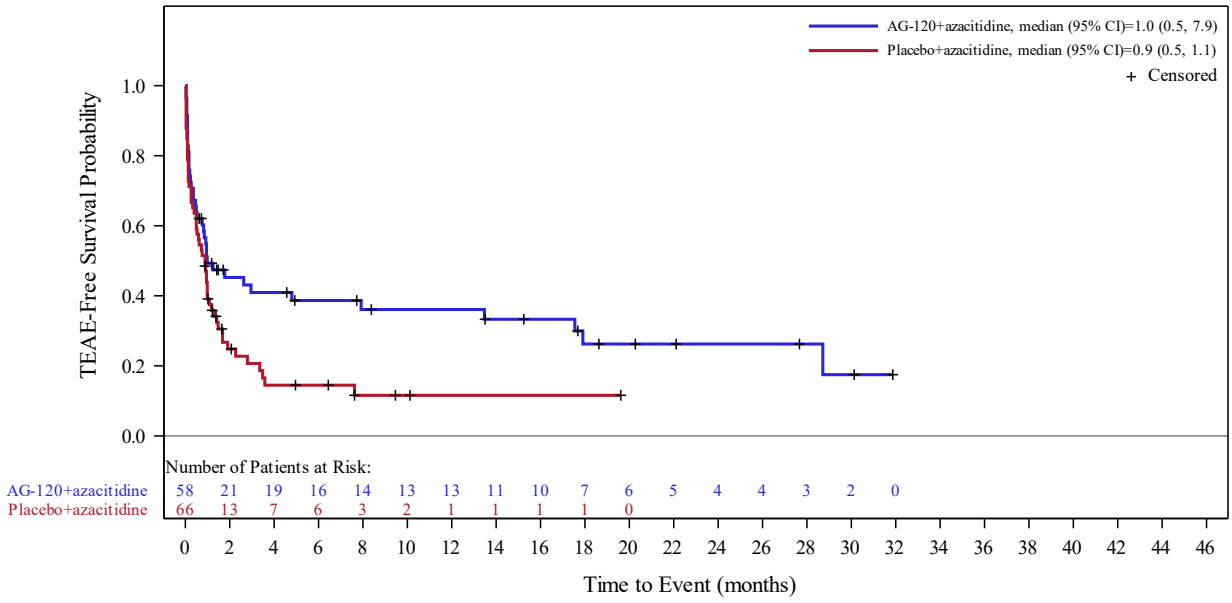

Abbildung 200: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

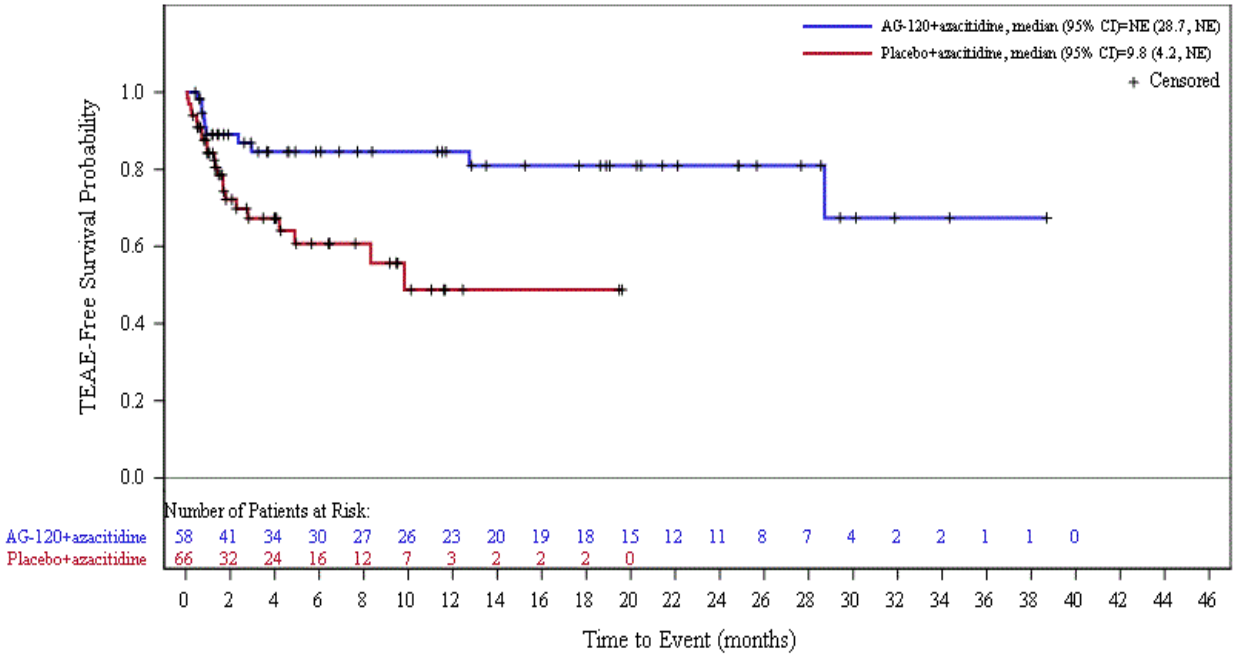

Abbildung 201: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

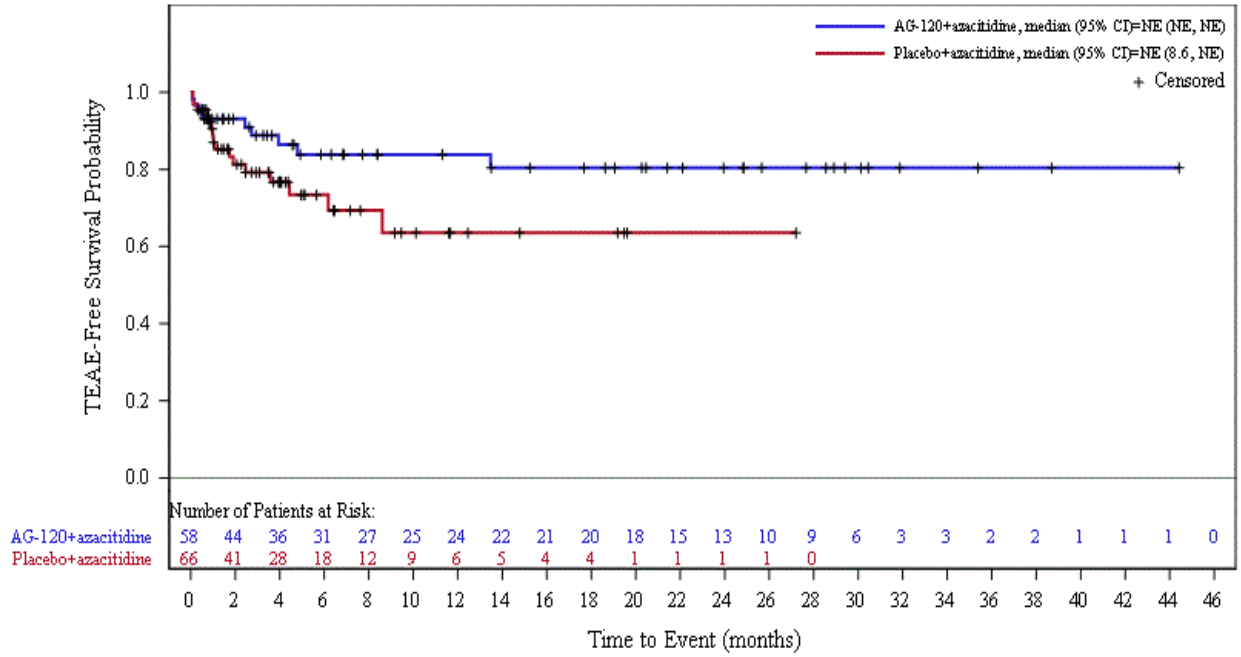

Abbildung 202: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

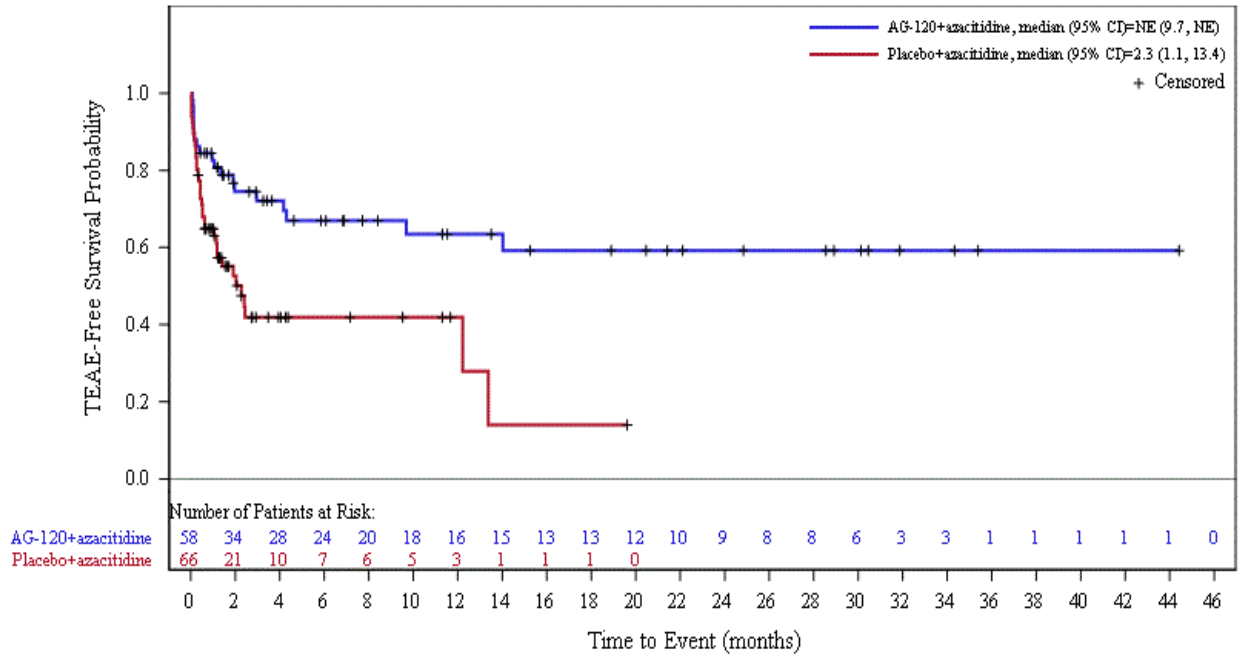

Abbildung 203: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

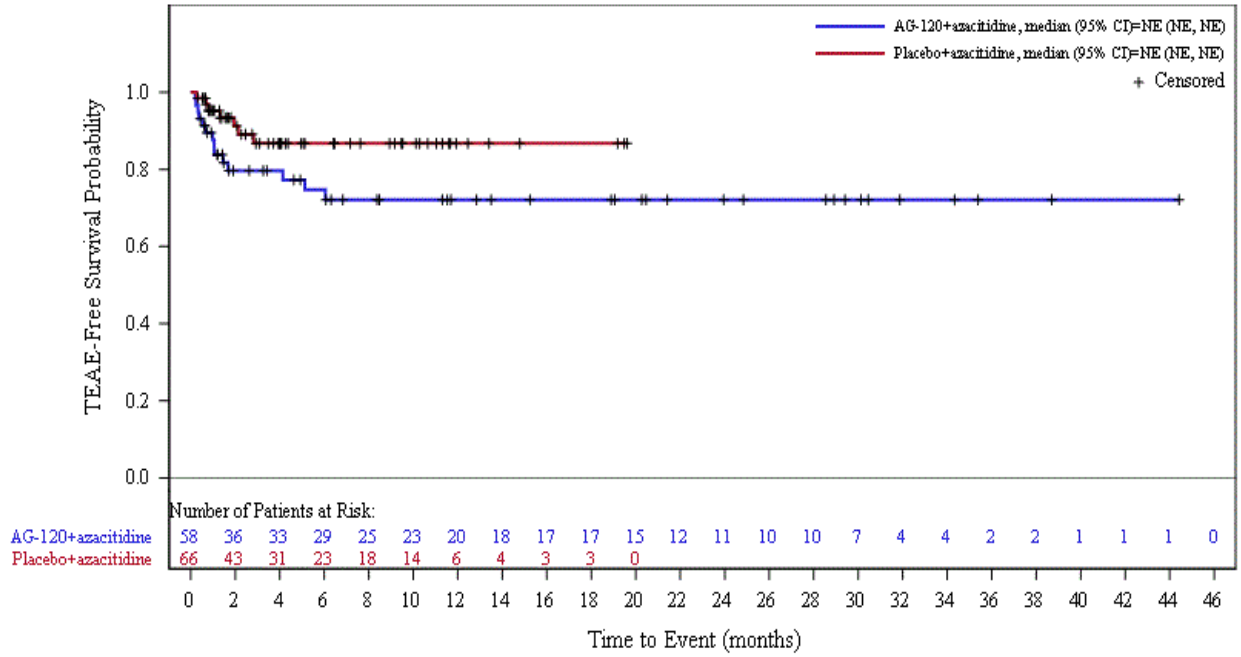

Abbildung 204: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

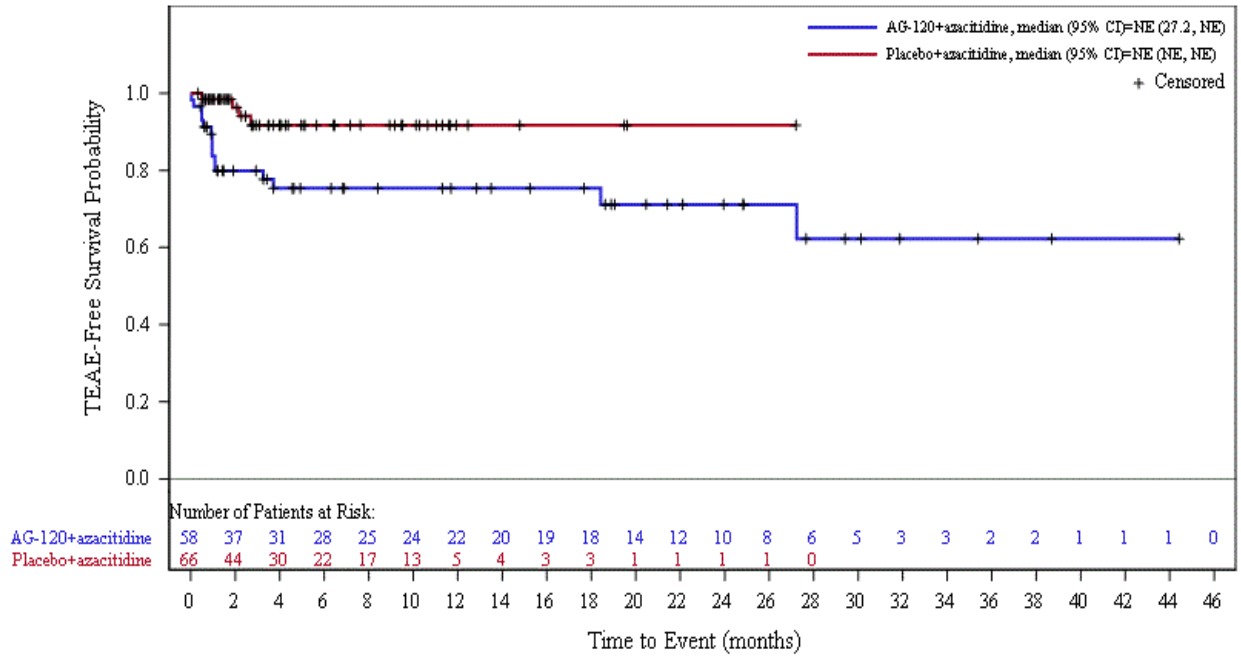

Abbildung 205: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Elektrokardiogramm QT verlängert zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-49: Ergebnisse für schwerwiegende UE (SUE) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	7/73 (9,6 %)	NE [NE; NE]	0,98 [0,33; 2,93]	0,9680
Fieber	4/71 (5,6 %)	NE [NE; NE]	3/73 (4,1 %)	NE [NE; NE]	1,18 [0,26; 5,31]	0,8285
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	8/73 (11,0 %)	NE [NE; NE]	0,78 [0,26; 2,36]	0,6563
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	21/71 (29,6 %)	NE [NE; NE]	22/73 (30,1 %)	9,8 [4,3; NE]	0,68 [0,36; 1,27]	0,2201
Febrile Neutropenie	17/71 (23,9 %)	NE [NE; NE]	20/73 (27,4 %)	NE [5,8; NE]	0,63 [0,32; 1,22]	0,1656
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	4/71 (5,6 %)	NE [NE; NE]	7/73 (9,6 %)	NE [NE; NE]	0,47 [0,14; 1,64]	0,2263
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	9/71 (12,7 %)	NE [20,6; NE]	2/73 (2,7 %)	NE [NE; NE]	3,01 [0,61; 14,79]	0,1565
Differenzierungssyndrom	6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4 %)	NE [NE; NE]	5,80 [0,69; 48,89]	0,0687
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	28/71 (39,4 %)	19,3 [7,1; NE]	39/73 (53,4 %)	3,5 [1,6; 8,8]	0,56 [0,34; 0,93]	0,0243
Pneumonie	14/71 (19,7 %)	NE [19,3; NE]	16/73 (21,9 %)	NE [NE; NE]	0,74 [0,35; 1,57]	0,4334
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	3/73 (4,1 %)	NE [NE; NE]	1,70 [0,42; 6,86]	0,4490

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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 der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	8/74 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,91 [0,33; 2,53]	0,8534
Fieber	5/72 (6,9 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	1,01 [0,27; 3,83]	0,9836
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	7/72 (9,7 %)	NE [NE; NE]	9/74 (12,2 %)	NE [NE; NE]	0,67 [0,23; 1,97]	0,4651
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	21/72 (29,2 %)	NE [NE; NE]	22/74 (29,7 %)	NE [5,8; NE]	0,71 [0,38; 1,33]	0,2860
Febrile Neutropenie	17/72 (23,6 %)	NE [NE; NE]	20/74 (27,0 %)	NE [5,8; NE]	0,63 [0,32; 1,23]	0,1693
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	5/72 (6,9 %)	NE [32,0; NE]	8/74 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,40 [0,12; 1,34]	0,1248
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [NE; NE]	3,02 [0,61; 14,82]	0,1539
Differenzierungssyndrom	6/72 (8,3 %)	NE [NE; NE]	1/74 (1,4 %)	NE [NE; NE]	5,76 [0,68; 48,52]	0,0699
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	30/72 (41,7 %)	19,7 [7,1; NE]	42/74 (56,8 %)	2,7 [1,5; 8,8]	0,54 [0,33; 0,87]	0,0113
Pneumonie	14/72 (19,4 %)	NE [NE; NE]	18/74 (24,3 %)	NE [9,3; NE]	0,63 [0,30; 1,31]	0,2121
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	7/72 (9,7 %)	NE [NE; NE]	3/74 (4,1 %)	NE [NE; NE]	1,85 [0,47; 7,28]	0,3724
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,18; 6,68]	0,9326

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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]
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,84 [0,27; 2,63]	0,7600
Fieber	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	3/65 (4,6 %)	NE [NE; NE]	1,18 [0,26; 5,30]	0,8291
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	7/58 (12,1 %)	NE [19,7; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,95 [0,30; 3,00]	0,9264
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	19/58 (32,8 %)	NE [3,7; NE]	18/65 (27,7 %)	NE [4,5; NE]	0,82 [0,42; 1,62]	0,5773
Febrile Neutropenie	15/58 (25,9 %)	NE [NE; NE]	17/65 (26,2 %)	NE [5,8; NE]	0,71 [0,35; 1,45]	0,3461
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,50 [0,14; 1,75]	0,2730
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	20,6 [20,0; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	5,65 [0,67; 47,91]	0,0756
Differenzierungssyndrom	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	5,06 [0,58; 44,21]	0,1052
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	23/58 (39,7 %)	19,3 [6,0; NE]	34/65 (52,3 %)	3,8 [1,4; 11,7]	0,55 [0,32; 0,96]	0,0318
Pneumonie	10/58 (17,2 %)	NE [19,3; NE]	13/65 (20,0 %)	NE [NE; NE]	0,66 [0,27; 1,57]	0,3405
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [10,3; NE]	3,64 [0,40; 32,93]	0,2197

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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 der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	0,81 [0,28; 2,36]	0,7054
Fieber	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,04 [0,27; 3,94]	0,9568
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	0,82 [0,27; 2,49]	0,7279
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	19/58 (32,8 %)	NE [3,7; NE]	18/66 (27,3 %)	NE [5,8; NE]	0,88 [0,45; 1,72]	0,7140
Febrile Neutropenie	15/58 (25,9 %)	NE [NE; NE]	17/66 (25,8 %)	NE [7,1; NE]	0,72 [0,35; 1,48]	0,3656
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	NE [32,0; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	0,44 [0,13; 1,49]	0,1747
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	5,85 [0,69; 49,48]	0,0677
Differenzierungssyndrom	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	5,14 [0,59; 44,86]	0,1010
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	25/58 (43,1 %)	19,3 [7,1; NE]	37/66 (56,1 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,55 [0,32; 0,94]	0,0254
Pneumonie	10/58 (17,2 %)	NE [NE; NE]	15/66 (22,7 %)	NE [9,3; NE]	0,55 [0,24; 1,30]	0,1707
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	4,14 [0,47; 36,34]	0,1665
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	2/66 (3,0 %)	NE [NE; NE]	1,16 [0,19; 7,27]	0,8711

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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]
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; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika						

Konsistent zu den oben gezeigten Ergebnisse zur Reduzierung des Risikos für das Auftreten eines UE von besonderem Interesse: Infektionen und eines UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ist auch das Risiko für das Auftreten eines SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Gesamtpopulation durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin statistisch signifikant um mehr als 40 % reduziert: primärer Datenschnitt vom 18.03.2021: HR [95 %-KI]: 0,56 [0,34; 0,93], p-Wert: 0,0243; Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022: HR [95 %-KI]: 0,54 [0,33; 0,87], p-Wert: 0,0113. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation war in beiden Datenschnitten konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Nachfolgend werden Kaplan-Meier-Kurven für signifikante Analysen der SUE nach SOC und PT dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für alle dargestellten Analysen der SUE nach SOC und PT sind im Anhang 4-H abgebildet.

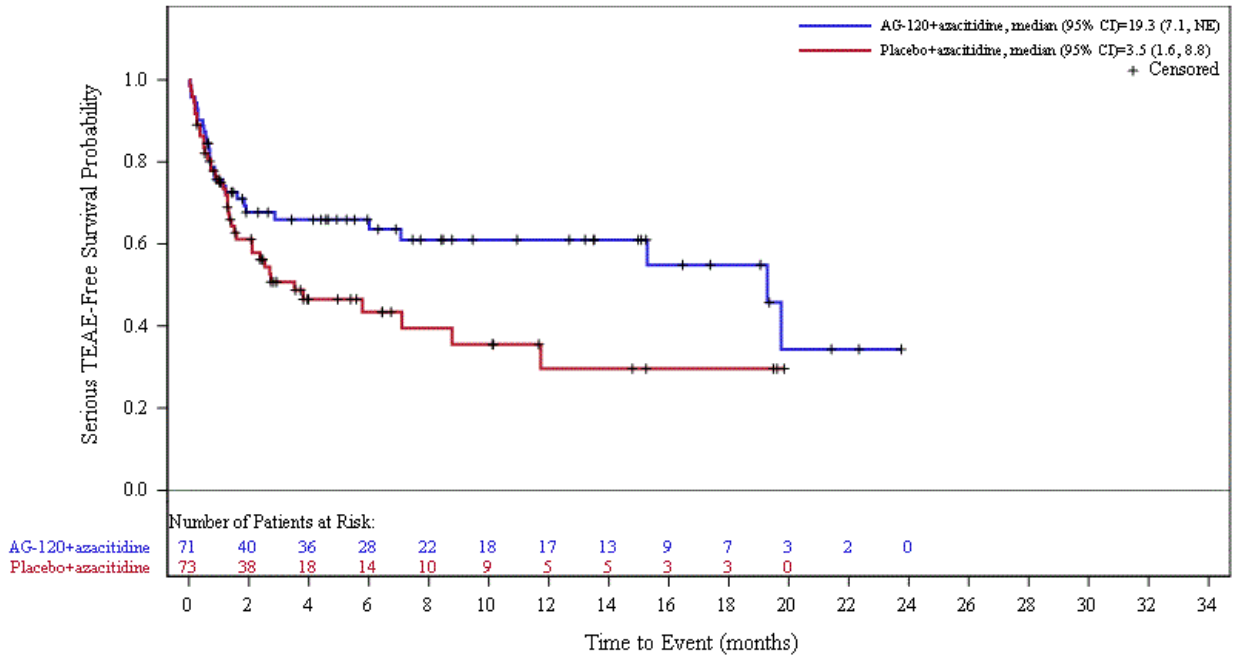

Abbildung 206: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

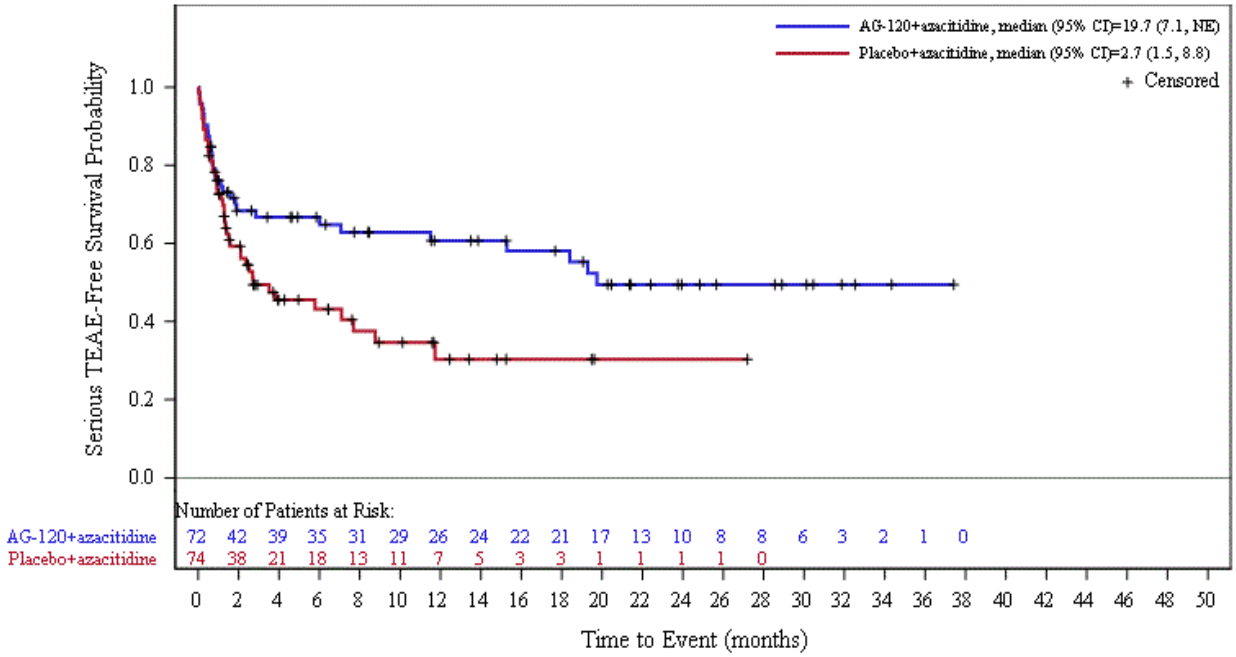

Abbildung 207: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

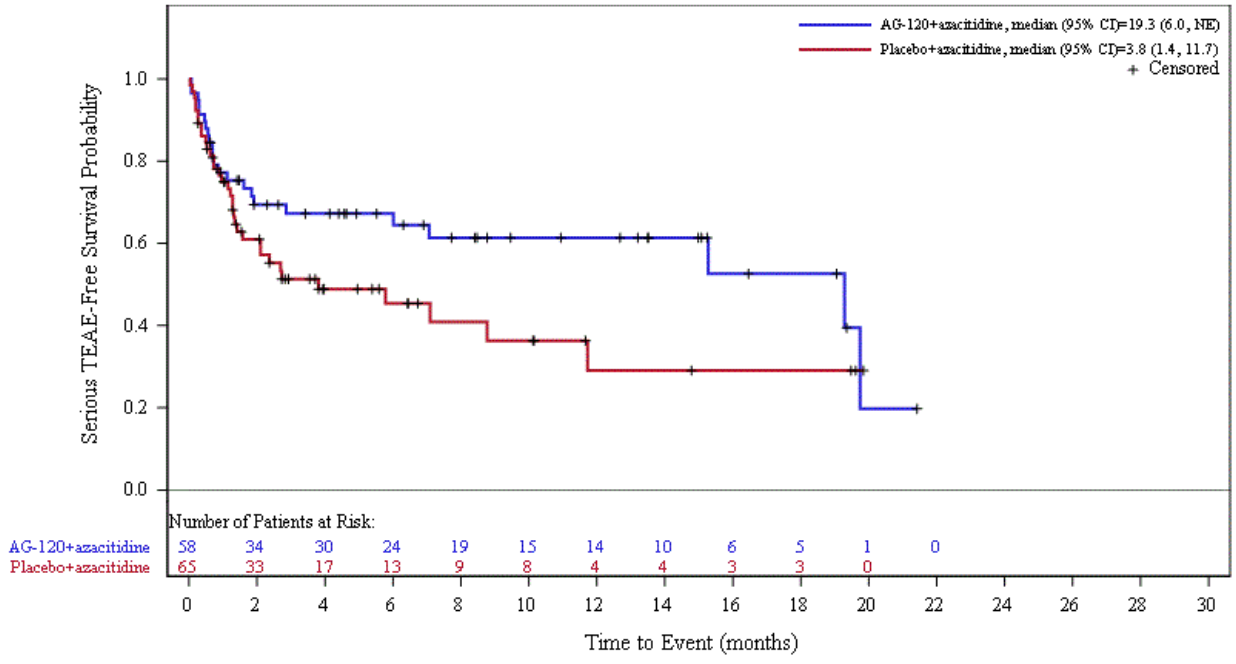

Abbildung 208: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

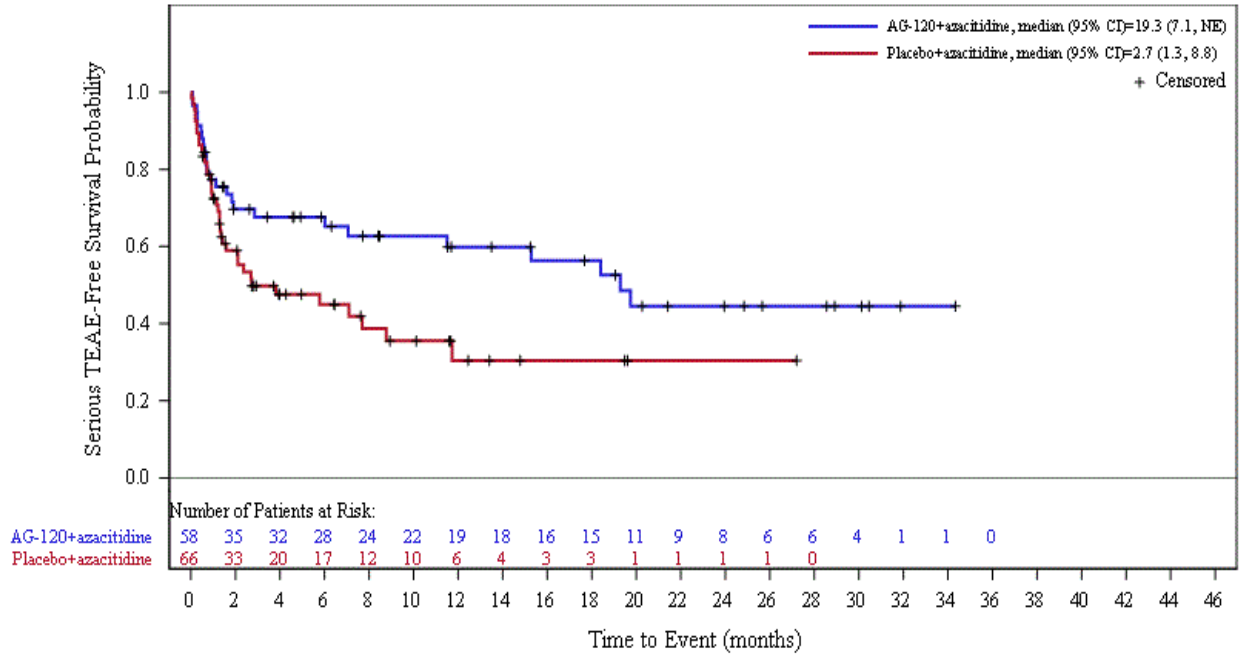

Abbildung 209: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-50: Ergebnisse für schwere UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	11/73 (15,1 %)	NE [NE; NE]	0,54 [0,19; 1,49]	0,2269
Asthenie	0/71 (0,0 %)	NE [NE; NE]	5/73 (6,8 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	8/71 (11,3 %)	NE [19,7; NE]	13/73 (17,8 %)	NE [NE; NE]	0,43 [0,16; 1,15]	0,0858
Lungenembolie	4/71 (5,6 %)	NE [NE; NE]	1/73 (1,4 %)	NE [NE; NE]	1,19 [0,12; 12,04]	0,8804
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	50/71 (70,4 %)	1,8 [0,8; 2,8]	47/73 (64,4 %)	1,5 [1,0; 2,6]	0,81 [0,53; 1,25]	0,3464
Anämie	18/71 (25,4 %)	NE [14,3; NE]	19/73 (26,0 %)	NE [NE; NE]	0,88 [0,44; 1,74]	0,7113
Febrile Neutropenie	20/71 (28,2 %)	NE [NE; NE]	25/73 (34,2 %)	6,7 [4,2; NE]	0,60 [0,33; 1,10]	0,0937
Leukopenie	5/71 (7,0 %)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7 %)	NE [NE; NE]	2,29 [0,44; 11,86]	0,3081
Neutropenie	19/71 (26,8 %)	20,3 [6,5; NE]	12/73 (16,4 %)	14,1 [13,4; NE]	1,34 [0,62; 2,87]	0,4512
Thrombozytopenie	17/71 (23,9 %)	NE [17,9; NE]	15/73 (20,5 %)	18,2 [12,5; NE]	1,03 [0,50; 2,09]	0,9433
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	8/71 (11,3 %)	NE [NE; NE]	12/73 (16,4 %)	NE [NE; NE]	0,64 [0,26; 1,60]	0,3368
Diarrhö	1/71 (1,4 %)	NE [NE; NE]	5/73 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,21 [0,02; 1,90]	0,1260

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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	4/71 (5,6 %)	NE [NE; NE]	8/73 (11,0 %)	NE [NE; NE]	0,35 [0,09; 1,34]	0,1095
Hypotonie	0/71 (0,0 %)	NE [NE; NE]	4/73 (5,5 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	6/71 (8,5 %)	NE [20,6; NE]	4/73 (5,5 %)	NE [NE; NE]	0,77 [0,19; 3,16]	0,7150
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	5/71 (7,0 %)	NE [20,5; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,64 [0,18; 2,29]	0,4880
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	35/71 (49,3 %)	6,0 [1,6; NE]	45/73 (61,6 %)	2,4 [1,3; 5,8]	0,70 [0,44; 1,10]	0,1232
Pneumonie	16/71 (22,5 %)	NE [19,3; NE]	21/73 (28,8 %)	NE [9,3; NE]	0,66 [0,34; 1,28]	0,2139
Sepsis	2/71 (2,8 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,33 [0,07; 1,64]	0,1539
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,90 [0,30; 2,73]	0,8542
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	4/71 (5,6 %)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7 %)	NE [NE; NE]	1,88 [0,34; 10,51]	0,4637
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	8/71 (11,3 %)	NE [NE; NE]	22/73 (30,1 %)	NE [5,8; NE]	0,33 [0,15; 0,75]	0,0056
Appetit vermindert	1/71 (1,4 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,13 [0,02; 1,06]	0,0244
Hypokaliämie	2/71 (2,8 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,30 [0,06; 1,52]	0,1242
Hyponatriämie	3/71 (4,2 %)	NE [NE; NE]	5/73 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,58 [0,14; 2,44]	0,4543

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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	19/71 (26,8 %)	NE [NE; NE]	19/73 (26,0 %)	NE [5,6; NE]	0,84 [0,44; 1,59]	0,5849
Elektrokardiogramm QT verlängert	7/71 (9,9 %)	NE [NE; NE]	2/73 (2,7 %)	NE [NE; NE]	2,93 [0,60; 14,31]	0,1654
Neutrophilenzahl erniedrigt	6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	5/73 (6,8 %)	NE [NE; NE]	1,10 [0,33; 3,61]	0,8771
Thrombozytenzahl vermindert	6/71 (8,5 %)	NE [NE; NE]	6/73 (8,2 %)	NE [NE; NE]	0,74 [0,23; 2,45]	0,6263
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	6/72 (8,3 %)	NE [NE; NE]	13/74 (17,6 %)	NE [NE; NE]	0,44 [0,16; 1,19]	0,0968
Asthenie	0/72 (0,0 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	14/74 (18,9 %)	NE [NE; NE]	0,39 [0,15; 1,03]	0,0508
Lungenembolie	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	1/74 (1,4 %)	NE [NE; NE]	1,18 [0,11; 12,30]	0,8917
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	51/72 (70,8 %)	1,7 [0,8; 2,8]	49/74 (66,2 %)	1,5 [1,0; 2,4]	0,84 [0,55; 1,28]	0,4211
Anämie	19/72 (26,4 %)	NE [NE; NE]	20/74 (27,0 %)	NE [NE; NE]	0,85 [0,44; 1,65]	0,6288
Febrile Neutropenie	20/72 (27,8 %)	NE [NE; NE]	25/74 (33,8 %)	9,8 [4,5; NE]	0,60 [0,33; 1,10]	0,0968
Leukopenie	5/72 (6,9 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [NE; NE]	2,34 [0,45; 12,08]	0,2969
Neutropenie	22/72 (30,6 %)	25,0 [6,5; NE]	16/74 (21,6 %)	13,4 [11,1; NE]	1,03 [0,52; 2,06]	0,9221
Thrombozytopenie	18/72 (25,0 %)	NE [21,9; NE]	14/74 (18,9 %)	NE [12,5; NE]	1,05 [0,51; 2,16]	0,9045
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	9/72 (12,5 %)	NE [32,0; NE]	15/74 (20,3 %)	NE [NE; NE]	0,50 [0,21; 1,19]	0,1104

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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]
Diarrhö	1/72 (1,4 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	0,17 [0,02; 1,47]	0,0677
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	5/72 (6,9 %)	NE [NE; NE]	8/74 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,35 [0,09; 1,33]	0,1085
Hypotonie	0/72 (0,0 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	6/72 (8,3 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	0,76 [0,18; 3,10]	0,6970
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	6/72 (8,3 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	0,72 [0,22; 2,41]	0,5960
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	37/72 (51,4 %)	7,1 [1,8; NE]	47/74 (63,5 %)	2,3 [1,3; 4,4]	0,69 [0,45; 1,08]	0,1030
Pneumonie	16/72 (22,2 %)	NE [NE; NE]	22/74 (29,7 %)	NE [9,3; NE]	0,60 [0,31; 1,16]	0,1267
Sepsis	2/72 (2,8 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	0,33 [0,07; 1,61]	0,1479
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	1,01 [0,34; 2,96]	0,9874
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	5/74 (6,8 %)	NE [NE; NE]	0,46 [0,11; 1,98]	0,2879
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	2/72 (2,8 %)	NE [NE; NE]	4/74 (5,4 %)	NE [NE; NE]	0,21 [0,02; 1,87]	0,1220
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	3/74 (4,1 %)	NE [NE; NE]	1,24 [0,27; 5,65]	0,7781

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	25/74 (33,8 %)	NE [4,5; NE]	0,32 [0,15; 0,68]	0,0020
Appetit vermindert	1/72 (1,4 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	0,13 [0,02; 1,08]	0,0263
Hypokaliämie	2/72 (2,8 %)	NE [NE; NE]	7/74 (9,5 %)	NE [NE; NE]	0,24 [0,05; 1,16]	0,0541
Hyponatriämie	3/72 (4,2 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	0,48 [0,12; 1,93]	0,2925
Untersuchungen						
Gesamte SOC	25/72 (34,7 %)	27,2 [18,3; NE]	19/74 (25,7 %)	NE [8,3; NE]	0,93 [0,50; 1,74]	0,8293
Elektrokardiogramm QT verlängert	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	2/74 (2,7 %)	NE [NE; NE]	3,04 [0,62; 14,87]	0,1492
Neutrophilenzahl erniedrigt	9/72 (12,5 %)	NE [NE; NE]	5/74 (6,8 %)	NE [NE; NE]	1,19 [0,37; 3,81]	0,7754
Thrombozytenzahl vermindert	8/72 (11,1 %)	NE [NE; NE]	6/74 (8,1 %)	NE [NE; NE]	1,00 [0,34; 3,00]	0,9940
Leukozytenzahl erniedrigt	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	3/74 (4,1 %)	NE [NE; NE]	0,63 [0,10; 3,75]	0,6052
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	NE [NE; NE]	3/74 (4,1 %)	NE [18,7; NE]	0,82 [0,17; 3,94]	0,8014
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	11/65 (16,9 %)	NE [NE; NE]	0,45 [0,15; 1,32]	0,1354
Asthenie	0/58 (0,0 %)	NE [NE; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	NE [19,7; NE]	12/65 (18,5 %)	NE [NE; NE]	0,50 [0,19; 1,35]	0,1676
Lungenembolie	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	1,33 [0,14; 13,12]	0,8040

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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 des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	42/58 (72,4 %)	1,7 [0,7; 2,5]	41/65 (63,1 %)	1,4 [0,8; 2,4]	0,88 [0,55; 1,40]	0,5807
Anämie	16/58 (27,6 %)	NE [14,3; NE]	19/65 (29,2 %)	NE [4,6; NE]	0,78 [0,39; 1,60]	0,5032
Febrile Neutropenie	18/58 (31,0 %)	NE [12,8; NE]	22/65 (33,8 %)	9,8 [4,5; NE]	0,67 [0,36; 1,26]	0,2136
Leukopenie	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	2/65 (3,1 %)	NE [NE; NE]	2,58 [0,50; 13,40]	0,2420
Neutropenie	15/58 (25,9 %)	NE [6,5; NE]	10/65 (15,4 %)	13,4 [13,4; NE]	1,42 [0,61; 3,29]	0,4107
Thrombozytopenie	15/58 (25,9 %)	NE [17,9; NE]	15/65 (23,1 %)	18,2 [12,5; NE]	1,02 [0,49; 2,10]	0,9589
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	11/65 (16,9 %)	NE [NE; NE]	0,76 [0,30; 1,94]	0,5709
Diarrhö	1/58 (1,7 %)	NE [NE; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	0,23 [0,03; 2,05]	0,1492
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	3/58 (5,2 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,27 [0,06; 1,30]	0,0804
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	6/58 (10,3 %)	NE [20,0; NE]	2/65 (3,1 %)	NE [NE; NE]	1,67 [0,30; 9,43]	0,5549
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [20,5; NE]	6/65 (9,2 %)	NE [NE; NE]	0,52 [0,13; 2,09]	0,3467
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	30/58 (51,7 %)	6,0 [1,6; NE]	40/65 (61,5 %)	2,3 [1,3; 7,1]	0,72 [0,44; 1,18]	0,1886
Pneumonie	12/58 (20,7 %)	NE [19,3; NE]	18/65 (27,7 %)	NE [9,3; NE]	0,59 [0,28; 1,25]	0,1646
Sepsis	2/58 (3,4 %)	NE [NE; NE]	6/65 (9,2 %)	NE [NE; NE]	0,36 [0,07; 1,81]	0,1973

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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 des Nervensystems						
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	4/65 (6,2 %)	NE [NE; NE]	1,00 [0,26; 3,81]	0,9983
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	19/65 (29,2 %)	NE [5,8; NE]	0,36 [0,15; 0,87]	0,0186
Appetit vermindert	1/58 (1,7 %)	NE [NE; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	0,15 [0,02; 1,29]	0,0459
Hypokaliämie	2/58 (3,4 %)	NE [NE; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	0,40 [0,08; 2,07]	0,2570
Hyponatriämie	3/58 (5,2 %)	NE [NE; NE]	3/65 (4,6 %)	NE [NE; NE]	1,06 [0,21; 5,25]	0,9453
Untersuchungen						
Gesamte SOC	17/58 (29,3 %)	NE [3,7; NE]	14/65 (21,5 %)	NE [NE; NE]	1,12 [0,55; 2,28]	0,7603
Elektrokardiogramm QT verlängert	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	6,15 [0,74; 50,74]	0,0556
Neutrophilenzahl erniedrigt	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	3/65 (4,6 %)	NE [NE; NE]	2,09 [0,52; 8,41]	0,2863
Thrombozytenzahl vermindert	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	4/65 (6,2 %)	NE [NE; NE]	0,99 [0,25; 3,99]	0,9930
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	13/66 (19,7 %)	NE [NE; NE]	0,38 [0,13; 1,11]	0,0663
Asthenie	0/58 (0,0 %)	NE [NE; NE]	6/66 (9,1 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	13/66 (19,7 %)	NE [NE; NE]	0,46 [0,17; 1,23]	0,1151
Lungenembolie	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	1,32 [0,13; 13,60]	0,8175
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	43/58 (74,1 %)	1,7 [0,7; 2,5]	43/66 (65,2 %)	1,4 [0,8; 2,4]	0,93 [0,59; 1,48]	0,7706

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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]
Anämie	17/58 (29,3 %)	NE [14,3; NE]	20/66 (30,3 %)	NE [4,6; NE]	0,80 [0,40; 1,59]	0,5157
Febrile Neutropenie	18/58 (31,0 %)	NE [12,8; NE]	22/66 (33,3 %)	9,8 [4,5; NE]	0,68 [0,36; 1,28]	0,2317
Leukopenie	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	2/66 (3,0 %)	NE [NE; NE]	2,66 [0,51; 13,81]	0,2249
Neutropenie	18/58 (31,0 %)	25,0 [6,5; NE]	14/66 (21,2 %)	13,4 [11,1; NE]	1,09 [0,52; 2,30]	0,8107
Thrombozytopenie	16/58 (27,6 %)	NE [21,9; NE]	14/66 (21,2 %)	NE [12,5; NE]	1,05 [0,50; 2,21]	0,8991
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	9/58 (15,5 %)	NE [32,0; NE]	14/66 (21,2 %)	NE [9,8; NE]	0,59 [0,25; 1,44]	0,2432
Diarrhö	1/58 (1,7 %)	NE [NE; NE]	6/66 (9,1 %)	NE [NE; NE]	0,19 [0,02; 1,61]	0,0870
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	7/66 (10,6 %)	NE [NE; NE]	0,28 [0,06; 1,34]	0,0888
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	2/66 (3,0 %)	NE [NE; NE]	1,69 [0,30; 9,52]	0,5455
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	6/66 (9,1 %)	NE [NE; NE]	0,62 [0,17; 2,25]	0,4655
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	32/58 (55,2 %)	6,0 [1,6; NE]	42/66 (63,6 %)	2,2 [1,3; 5,8]	0,76 [0,47; 1,22]	0,2504
Pneumonie	12/58 (20,7 %)	NE [NE; NE]	19/66 (28,8 %)	NE [9,3; NE]	0,55 [0,26; 1,16]	0,1115
Sepsis	2/58 (3,4 %)	NE [NE; NE]	6/66 (9,1 %)	NE [NE; NE]	0,37 [0,07; 1,83]	0,2026
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,20 [0,33; 4,34]	0,7839

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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 Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	5/66 (7,6 %)	NE [NE; NE]	0,49 [0,11; 2,13]	0,3347
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	0,23 [0,03; 2,04]	0,1480
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	22/66 (33,3 %)	NE [4,5; NE]	0,35 [0,15; 0,80]	0,0089
Appetit vermindert	1/58 (1,7 %)	NE [NE; NE]	5/66 (7,6 %)	NE [NE; NE]	0,16 [0,02; 1,37]	0,0555
Hypokaliämie	2/58 (3,4 %)	NE [NE; NE]	6/66 (9,1 %)	NE [NE; NE]	0,31 [0,06; 1,56]	0,1341
Hyponatriämie	3/58 (5,2 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	0,79 [0,18; 3,55]	0,7627
Untersuchungen						
Gesamte SOC	22/58 (37,9 %)	27,2 [3,7; NE]	14/66 (21,2 %)	NE [NE; NE]	1,33 [0,67; 2,66]	0,4112
Elektrokardiogramm QT verlängert	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	6,62 [0,80; 54,65]	0,0443
Neutrophilenzahl erniedrigt	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	3/66 (4,5 %)	NE [NE; NE]	2,33 [0,59; 9,19]	0,2139
Thrombozytenzahl vermindert	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,48 [0,42; 5,28]	0,5399
Leukozytenzahl erniedrigt	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	3/66 (4,5 %)	NE [NE; NE]	0,71 [0,12; 4,27]	0,7090
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	3/66 (4,5 %)	NE [18,7; NE]	0,89 [0,19; 4,21]	0,8863

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	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]
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; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika					

Bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der schweren UE nach SOC und PT zeigte sich in der Studie AGILE in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber einer Behandlung mit Placebo + Azacitidin für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowohl für den primären Datenschnitt vom 18.03.2021 (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,15; 0,75], p-Wert: 0,0056) als auch den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,15; 0,68], p-Wert: 0,0020). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation war in beiden Datenschnitten konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

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 schweren UE nach SOC und PT sind im Anhang 4-H abgebildet.

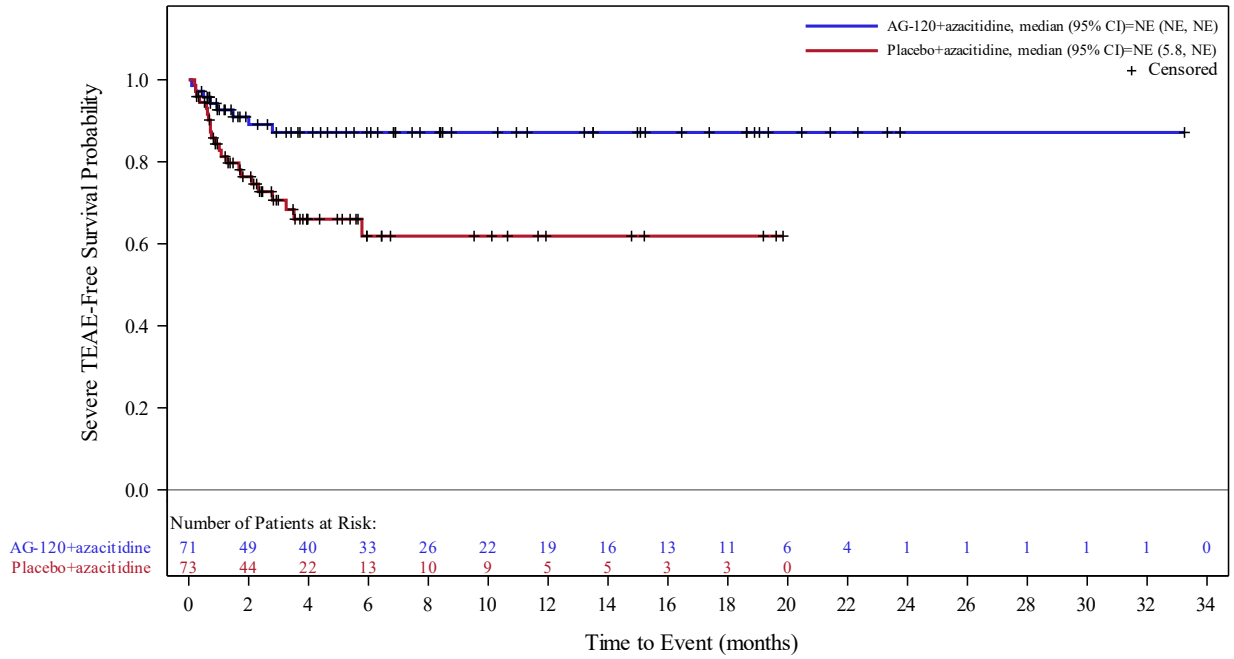

Abbildung 210: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

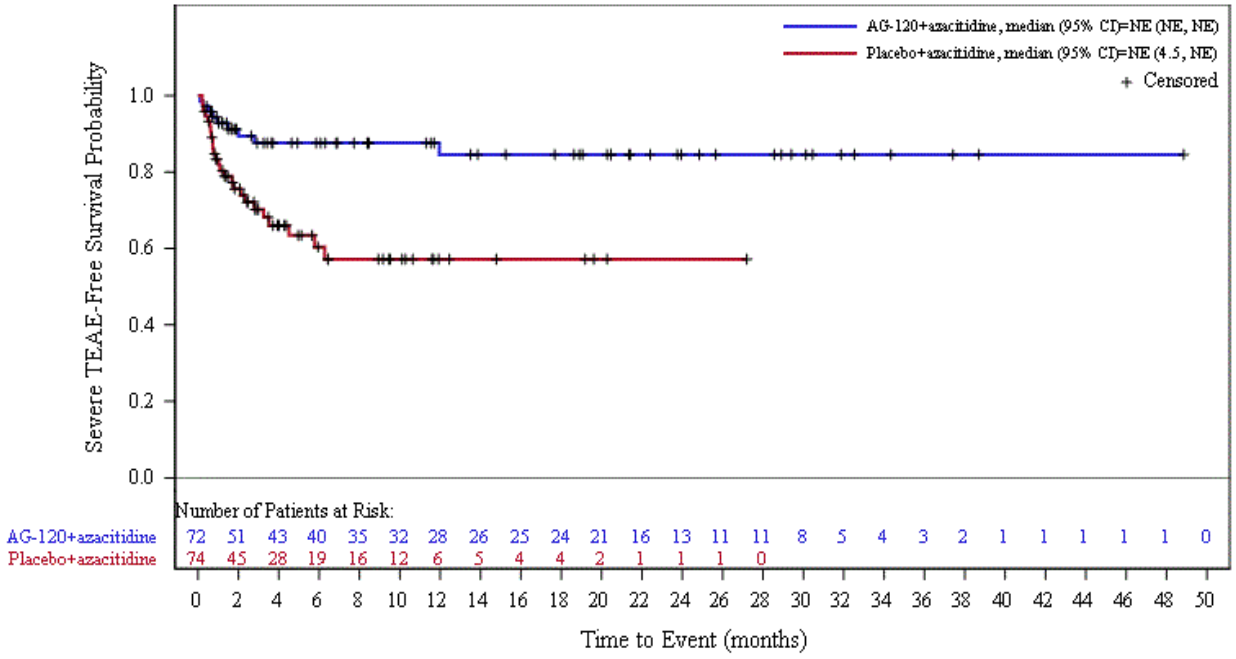

Abbildung 211: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

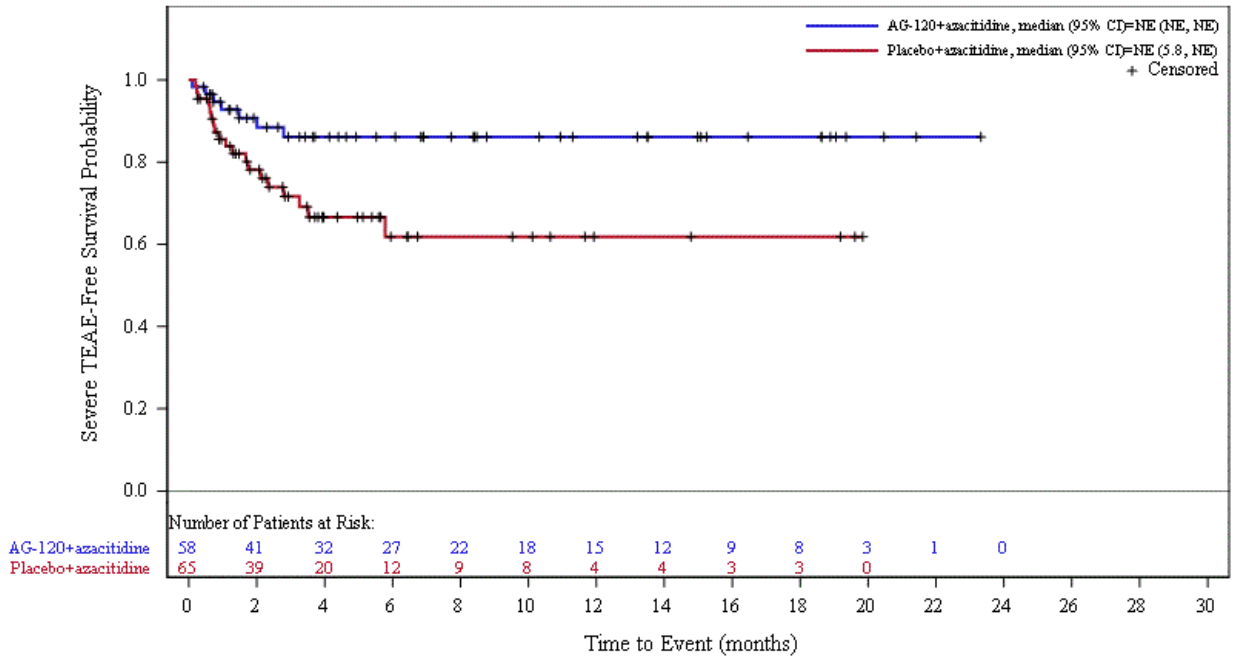

Abbildung 212: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

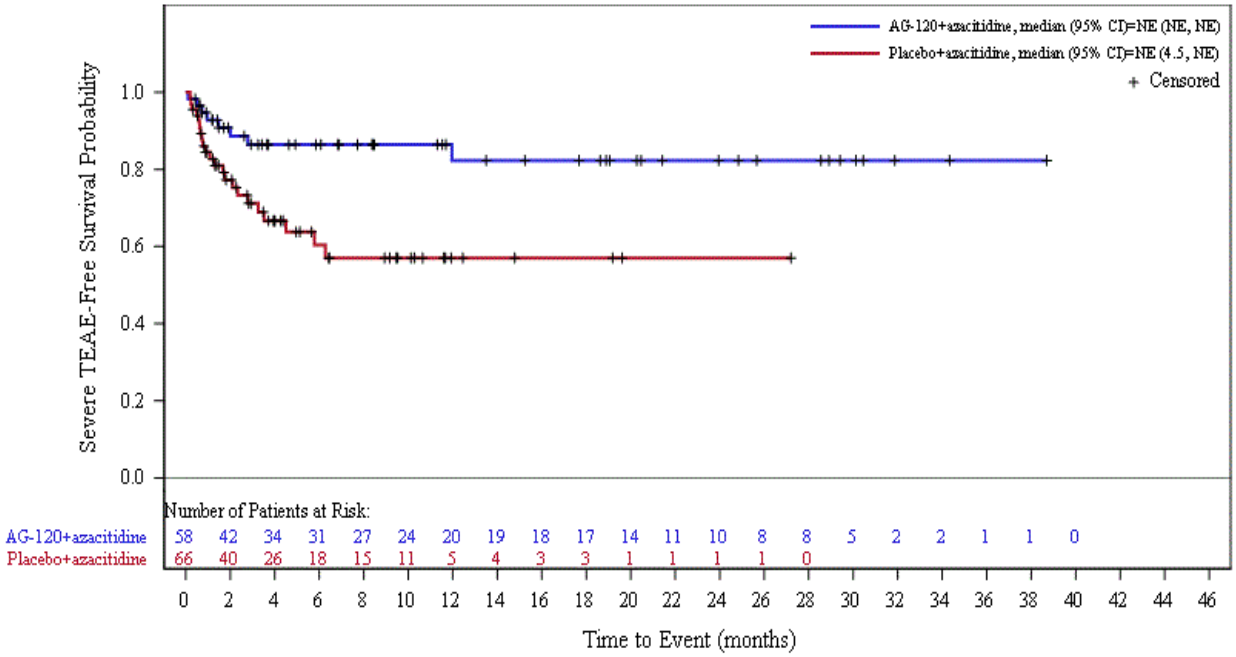

Abbildung 213: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-51: Ergebnisse für UE, die zum Tod führen, nach SOC und PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gesamtpopulation		
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/71 (1,4 %)	3/73 (4,1 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/71 (0,0 %)	2/73 (2,7 %)
Multiorgandysfunktionssyndrom	1/71 (1,4 %)	1/73 (1,4 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	1/71 (1,4 %)	2/73 (2,7 %)
Lungenerkrankung	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Lungenembolie	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Febrile Neutropenie	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Adenokarzinom	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	3/71 (4,2 %)	14/73 (19,2 %)
Abdominelle Infektion	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
COVID-19	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Pneumonie	1/71 (1,4 %)	5/73 (6,8 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Sepsis	0/71 (0,0 %)	2/73 (2,7 %)
Septischer Schock	1/71 (1,4 %)	2/73 (2,7 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	4/71 (5,6 %)	0/73 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	2/71 (2,8 %)	0/73 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Krampfanfall	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Delirium	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/72 (1,4 %)	3/74 (4,1 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/72 (0,0 %)	2/74 (2,7 %)
Multiorgandysfunktionssyndrom	1/72 (1,4 %)	1/74 (1,4 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	1/72 (1,4 %)	3/74 (4,1 %)
Hämoptö	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Lungenerkrankung	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Lungenembolie	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Febrile Neutropenie	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Adenokarzinom	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	15/74 (20,3 %)
Abdominelle Infektion	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
COVID-19	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Pneumonie	2/72 (2,8 %)	6/74 (8,1 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Sepsis	0/72 (0,0 %)	2/74 (2,7 %)
Septischer Schock	1/72 (1,4 %)	2/74 (2,7 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	0/74 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	2/72 (2,8 %)	0/74 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Krampfanfall	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Delirium	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Adaptierte AML-Subpopulation		
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	3/65 (4,6 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/58 (0,0 %)	2/65 (3,1 %)

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Multiorgandysfunktionssyndrom	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	2/65 (3,1 %)
Lungenerkrankung	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Lungenembolie	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Febrile Neutropenie	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Adenokarzinom	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	13/65 (20,0 %)
Abdominelle Infektion	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
COVID-19	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Pneumonie	0/58 (0,0 %)	4/65 (6,2 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Sepsis	0/58 (0,0 %)	2/65 (3,1 %)
Septischer Schock	1/58 (1,7 %)	2/65 (3,1 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	0/65 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	2/58 (3,4 %)	0/65 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Krampfanfall	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Delirium	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	3/66 (4,5 %)

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/58 (0,0 %)	2/66 (3,0 %)
Multiorgandysfunktionssyndrom	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	3/66 (4,5 %)
Lungenerkrankung	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Lungenembolie	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Febrile Neutropenie	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Adenokarzinom	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	14/66 (21,2 %)
Abdominelle Infektion	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
COVID-19	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Pneumonie	0/58 (0,0 %)	5/66 (7,6 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Sepsis	0/58 (0,0 %)	2/66 (3,0 %)
Septischer Schock	1/58 (1,7 %)	2/66 (3,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	0/66 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	2/58 (3,4 %)	0/66 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Krampfanfall	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Delirium	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
AML: Akute myeloische Leukämie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Konsistent zur bisher gezeigten Reduktion der Infektionen im Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm zeigt sich auch bei den UE, die zum Tod führen, eine um mehr als 70 % reduzierte Wahrscheinlichkeit, an einer Infektion zu versterben. Der Anteil der Patienten mit einem UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, das zum Tod führt, lag in der Studie AGILE zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 bei der Gesamtpopulation im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei 4,2 % und im Placebo + Azacitidin-Arm bei 19,2 %. Die Analysen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 zeigten vergleichbare Ergebnisse. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm hatten 5,6 % der Patienten und im Placebo + Azacitidin-Arm 20,3 % der Patienten eine tödliche Infektion. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren in beiden Datenschnitten konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Gesamtpopulation		
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/71 (1,4 %)	3/73 (4,1 %)
Asthenie	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/71 (1,4 %)	1/73 (1,4 %)
Multiorgandysfunktionssyndrom	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	4/71 (5,6 %)	2/73 (2,7 %)
Akute respiratorische Insuffizienz	1/71 (1,4 %)	1/73 (1,4 %)
Pleuraerguss	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Lungenembolie	2/71 (2,8 %)	0/73 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	5/71 (7,0 %)	2/73 (2,7 %)
Anämie	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Febrile Neutropenie	2/71 (2,8 %)	1/73 (1,4 %)
Neutropenie	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Thrombozytopenie	2/71 (2,8 %)	1/73 (1,4 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/71 (2,8 %)	1/73 (1,4 %)
Divertikelperforation	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Mundulzeration	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Neutropene Kolitis	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	3/71 (4,2 %)	1/73 (1,4 %)
Adenokarzinom	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Differenzierungssyndrom	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Adenokarzinom der Lunge	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Neubildung der Lunge bösartig	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	3/71 (4,2 %)	14/73 (19,2 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	1/71 (1,4 %)	1/73 (1,4 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
COVID-19	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Enterokokken-Infektion	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Pneumonie	0/71 (0,0 %)	5/73 (6,8 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Sepsis	0/71 (0,0 %)	3/73 (4,1 %)
Septischer Schock	0/71 (0,0 %)	2/73 (2,7 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	4/71 (5,6 %)	0/73 (0,0 %)
Zerebrale Ischämie	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Ischämischer Schlaganfall	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Krampfanfall	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/71 (1,4 %)	1/73 (1,4 %)
Delirium	0/71 (0,0 %)	1/73 (1,4 %)
Schlaflosigkeit	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1/71 (1,4 %)	0/73 (0,0 %)
Datenschnitt vom 30.06.2022		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/72 (1,4 %)	3/74 (4,1 %)
Asthenie	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/72 (1,4 %)	1/74 (1,4 %)
Multiorgandysfunktionssyndrom	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	2/74 (2,7 %)
Akute respiratorische Insuffizienz	1/72 (1,4 %)	1/74 (1,4 %)
Pleuraerguss	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Lungenembolie	2/72 (2,8 %)	0/74 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	6/72 (8,3 %)	2/74 (2,7 %)
Anämie	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Febrile Neutropenie	2/72 (2,8 %)	1/74 (1,4 %)
Neutropenie	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Thrombozytopenie	3/72 (4,2 %)	1/74 (1,4 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/72 (2,8 %)	1/74 (1,4 %)
Divertikelperforation	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Mundulzeration	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Neutropene Kolitis	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	3/72 (4,2 %)	1/74 (1,4 %)

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Adenokarzinom	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Differenzierungssyndrom	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Adenokarzinom der Lunge	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Neubildung der Lunge bösartig	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	3/72 (4,2 %)	14/74 (18,9 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	1/72 (1,4 %)	1/74 (1,4 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
COVID-19	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Enterokokken-Infektion	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Pneumonie	0/72 (0,0 %)	5/74 (6,8 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Sepsis	0/72 (0,0 %)	3/74 (4,1 %)
Septischer Schock	0/72 (0,0 %)	2/74 (2,7 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	4/72 (5,6 %)	0/74 (0,0 %)
Zerebrale Ischämie	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Krampfanfall	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Nierenerkrankung	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/72 (1,4 %)	1/74 (1,4 %)
Delirium	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Schlaflosigkeit	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)
Myalgie	0/72 (0,0 %)	1/74 (1,4 %)

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	2/72 (2,8 %)	0/74 (0,0 %)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Thrombozytenzahl vermindert	1/72 (1,4 %)	0/74 (0,0 %)
Adaptierte AML-Subpopulation		
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	3/65 (4,6 %)
Asthenie	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/58 (1,7 %)	1/65 (1,5 %)
Multiorgandysfunktionssyndrom	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	2/65 (3,1 %)
Akute respiratorische Insuffizienz	1/58 (1,7 %)	1/65 (1,5 %)
Pleuraerguss	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Lungenembolie	2/58 (3,4 %)	0/65 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	1/65 (1,5 %)
Anämie	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Febrile Neutropenie	2/58 (3,4 %)	0/65 (0,0 %)
Neutropenie	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Thrombozytopenie	2/58 (3,4 %)	1/65 (1,5 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	1/65 (1,5 %)
Divertikelperforation	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Mundulzeration	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Neutropene Kolitis	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	3/58 (5,2 %)	1/65 (1,5 %)
Adenokarzinom	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Differenzierungssyndrom	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Adenokarzinom der Lunge	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Neubildung der Lunge bösartig	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	12/65 (18,5 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
COVID-19	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Pneumonie	0/58 (0,0 %)	3/65 (4,6 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Sepsis	0/58 (0,0 %)	3/65 (4,6 %)
Septischer Schock	0/58 (0,0 %)	2/65 (3,1 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	3/58 (5,2 %)	0/65 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Krampfanfall	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	1/65 (1,5 %)
Delirium	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Schlaflosigkeit	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Datenschnitt vom 30.06.2022		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	3/66 (4,5 %)
Asthenie	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/58 (1,7 %)	1/66 (1,5 %)
Multiorgandysfunktionssyndrom	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	2/66 (3,0 %)
Akute respiratorische Insuffizienz	1/58 (1,7 %)	1/66 (1,5 %)
Pleuraerguss	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Lungenembolie	2/58 (3,4 %)	0/66 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	6/58 (10,3 %)	1/66 (1,5 %)
Anämie	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Febrile Neutropenie	2/58 (3,4 %)	0/66 (0,0 %)
Neutropenie	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Thrombozytopenie	3/58 (5,2 %)	1/66 (1,5 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	1/66 (1,5 %)
Divertikelperforation	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Mundulzeration	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Neutropene Kolitis	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	3/58 (5,2 %)	1/66 (1,5 %)
Adenokarzinom	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Differenzierungssyndrom	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Adenokarzinom der Lunge	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Neubildung der Lunge bösartig	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	12/66 (18,2 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
COVID-19	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Pneumonie	0/58 (0,0 %)	3/66 (4,5 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Sepsis	0/58 (0,0 %)	3/66 (4,5 %)
Septischer Schock	0/58 (0,0 %)	2/66 (3,0 %)
Myalgie	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	3/58 (5,2 %)	0/66 (0,0 %)

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Intrakranielle Blutung	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Krampfanfall	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Nierenerkrankung	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	1/66 (1,5 %)
Delirium	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Schlaflosigkeit	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	0/66 (0,0 %)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Thrombozytenzahl vermindert	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)

AML: Akute myeloische Leukämie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA

Die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin zeigt damit im Vergleich zur Azacitidin Monotherapie ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So waren insbesondere Behandlungsabbrüche aufgrund von UE waren sowohl im Ivosidenib + Azacitidin-Arm als auch im Placebo + Azacitidin-Arm ähnlich. UE, die zum Tod führen, wurden in der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin halbiert. In der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin berichteten weniger Patienten über SUE als in der Gruppe Placebo + Azacitidin.

Das Risiko für das Auftreten einer Infektion war unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies zeigt sich konsistent in einer Reduktion des Risikos des Auftretens eines weiteren UE von Interesse: Infektionen, sowie eines UE, SUE und tödlichen UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten. Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen.

Das durch den Wirkmechanismus denkbare Auftreten eines Differenzierungssyndroms oder einer QT-Verlängerung war in der Studie AGILE nicht statistisch signifikant erhöht.

Das durch den Wirkmechanismus denkbare Auftreten eines Differenzierungssyndroms oder einer QT-Verlängerung war in der Studie AGILE nicht statistisch signifikant erhöht. Um den sicheren Einsatz von Ivosidenib zu gewähren, wurden in Abstimmung mit der EMA Vorsichtsmaßnahmen für Behandler in die Fachinformation aufgenommen sowie eine spezielle Patienteninformation als Packungsbeilage beigelegt (EMA 2023a; Servier Deutschland GmbH 2023).

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

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse 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. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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. [17]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

[16] unbesetzt

- 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 a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie 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 ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese 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 4-53: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
Gesamtüberleben											
Gesamtpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Adaptierte AML-Subpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ereignisfreies Überleben											
Gesamtpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Adaptierte AML-Subpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Endpunkt	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
CR											
Gesamtpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Adaptierte AML-Subpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CR+CRh											
Gesamtpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Adaptierte AML-Subpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ORR											
Gesamtpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Adaptierte AML-Subpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
CR+CRi inkl. CRp											
Gesamtpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Adaptierte AML-Subpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Dauer des Ansprechens											
Gesamtpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
Adaptierte AML-Subpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)											
Gesamtpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Adaptierte AML-Subpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen											
Gesamtpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Adaptierte AML-Subpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30											
Gesamtpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Adaptierte AML-Subpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS											
Gesamtpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Adaptierte AML-Subpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30											
Gesamtpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Adaptierte AML-Subpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit											
Gesamtpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Adaptierte AML-Subpopulation											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Subgruppenkategorien: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja, nein), De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja, nein), Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien, Japan / Rest der Welt), Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1, ≥ 2), Geschlecht (männlich, weiblich), Ethnische Zugehörigkeit (Weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch oder andere [schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein]), Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn (Niedriges Risiko, mittleres Risiko, hohes Risiko), WHO-Klassifikation der AML (AML mit genetischen Veränderungen, AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, therapieassoziierte myeloide Neoplasien oder nicht anderweitig spezifizierte AML), Leukozytenzahl zu Studienbeginn ($\leq 5 \times 10^9$/l, $> 5 \times 10^9$/l), Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn (≤ 50 %, > 50 %)

AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; 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; IRT: Interactive Response Technology; ORR: Objektive Ansprechrate; VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization

Es werden nur Subgruppenanalysen dargestellt, wenn für beide Arme mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Aufgrund geringer Ereigniszahlen (n < 10 in mindestens einem Arm) werden für die folgenden Endpunkte / Datenschnitte / Populationen keine Subgruppenanalysen dargestellt:

Tabelle 4-54: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Wirksamkeit der Studie AGILE

Endpunkt	**Gesamtpopulation**	**Adaptierte AML-Subpopulation**
	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	**Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021**
Dauer des Ansprechens	×	×
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen	✓	×
×: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt nicht dargestellt, da in mindestens einem Arm < 10 Ereignisse aufgetreten sind ✓: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt dargestellt AML: Akute myeloische Leukämie		

Tabelle 4-55: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Verträglichkeit der Studie AGILE

Endpunkt	**Gesamtpopulation**		**Adaptierte AML-Subpopulation**	
	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	**Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022**	**Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021**	**Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	×	✓	×	×
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	×	×	×	×
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit Grad 3 oder höher	×	×	×	×
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher	×	×	×	×
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 2 oder höher	×	×	×	×
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Differenzierungssyndrom Grad 3 oder höher	×	×	×	×

Endpunkt	Gesamtpopulation		Adaptierte AML-Subpopulation	
	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukozytose	–	×	–	–
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Leukozytose	–	×	–	–
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher	×	×	×	×
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher	×	×	×	×
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher	×	×	×	×
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher	×	×	×	×
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher	×	×	×	×
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung Grad 3 oder höher	×	×	×	×
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert Grad 3 oder höher	×	×	×	×
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Synkope Grad 3 oder höher	×	×	×	×
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen	×	×	×	×
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen	×	×	×	×

Endpunkt	Gesamtpopulation		Adaptierte AML-Subpopulation	
	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Leukozytose	×	–	–	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Asthenie	✓	✓	×	✓
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher	×	×	×	×
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Untersuchungen – Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert	–	×	×	×
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Untersuchungen – Gewicht erniedrigt	×	×	–	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit	–	–	×	×
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Husten	–	×	–	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Gefäßerkrankungen – Hämatom	×	×	–	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	×	×	×	×

×: 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

AML: Akute myeloische Leukämie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Bezeichnung (Preferred Terms) nach MeDRA; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-56 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 4-56: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für AGILE – Teil 1

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Gesamtüberleben						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9777	p=0,5719	p=0,2106	p=0,9619	p=0,7014	p=0,2963
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,8267	p=0,5759	p=0,3345	p=0,9350	p=0,7415	p=0,3099
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8732	p=0,4520	p=0,2168	p=0,8085	p=0,5848	p=0,5868
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9027	p=0,5912	p=0,3720	p=0,6684	p=0,4875	p=0,7399
Ereignisfreies Überleben						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6448	p=0,5793	p=0,1142	p=0,6300	p=0,7938	p=0,7872
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8101	p=0,7440	p=0,1388	p=0,4097	p=0,3370	p=0,7331
CR						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9007	p=0,6237	p=0,0916	p=0,1002	p=0,5143	p=0,5152

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9628	p=0,7018	p=0,1115	p=0,0676	p=0,2300	p=0,6410
CR+CRh						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6863	p=0,4683	p=0,1178	p=0,1106	p=0,8737	p=0,1954
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7241	p=0,4770	p=0,1567	p=0,0967	p=0,4900	p=0,2658
ORR						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6110	p=0,8543	p=0,6929	p=0,3958	p=0,4305	p=0,3481
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6487	p=0,8827	p=0,6449	p=0,4596	p=0,1743	p=0,4852
CR+CRi inkl. CRp						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7830	p=0,7669	p=0,1625	p=0,1355	p=0,6687	p=0,3614
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8396	p=0,8100	p=0,2015	p=0,1277	p=0,3246	p=0,4684
EORTC QLQ C30 - Fatigue						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9608	p=0,4754	p=0,5617	p=0,6734	p=0,2942	p=0,2273

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6064	p=0,2359	p=0,4092	p=0,5114	p=0,1390	p=0,3245
EORTC QLQ C30 - Übelkeit und Erbrechen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8169	p=0,4879	p=0,4124	p=0,0797	p=0,7888	p=0,0857
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9593	p=0,3999	p=0,3563	p=0,7034	p=0,9366	p=0,1628
EORTC QLQ C30 - Schmerzen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3495	p=0,4428	p=0,8453	p=0,9578	p=0,1497	p=0,4360
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,0686	p=0,1089	p=0,7349	p=0,5989	p=0,1001	p=0,3531
EORTC QLQ C30 - Dyspnoe						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2384	p=0,9770	p=0,6594	p=0,8331	p=0,5755	p=0,4095
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2778	p=0,8843	p=0,4752	p=0,9418	p=0,3416	p=0,5495
EORTC QLQ C30 - Schlaflosigkeit						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1532	p=0,1470	**p=0,0171**	p=0,8699	p=0,4249	p=0,3490

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2563	p=0,2154	**p=0,0173**	p=0,1726	p=0,2615	p=0,7022
EORTC QLQ C30 - Appetitverlust						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6647	p=0,9447	p=0,3718	p=0,2222	p=0,7414	p=0,3647
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9272	p=0,6396	p=0,3527	p=0,6494	p=0,6431	p=0,3860
EORTC QLQ C30 - Verstopfung						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6680	p=0,6427	p=0,5402	p=0,4156	p=0,1251	p=0,1174
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5801	p=0,6671	p=0,4125	p=0,4239	p=0,1802	p=0,2068
EORTC QLQ C30 - Diarrhö						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6262	p=0,4991	p=0,9251	p=0,8888	p=0,6590	p=0,1482
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3991	p=0,3085	p=0,8432	p=0,5926	p=0,3850	p=0,3475
EORTC QLQ C30 - Finanzielle Belastung						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2626	p=0,4813	p=0,2535	p=0,8769	p=0,0599	p=0,1857

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3863	p=0,6622	p=0,1820	p=0,7843	**p=0,0427**	p=0,3733
EQ-5D VAS						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4258	p=0,2936	p=0,2981	p=0,7689	p=0,3515	p=0,0934
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4622	p=0,3088	p=0,1896	p=0,6972	p=0,1321	p=0,1882
EORTC QLQ-C30 - Physische Funktion						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1705	p=0,5639	p=0,6649	p=0,1035	p=0,2876	**p=0,0498**
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4849	p=0,9456	p=0,2996	p=0,1788	p=0,3654	**p=0,0441**
EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7604	p=0,7486	p=0,4700	**p=0,0130**	p=0,6264	p=0,3685
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8910	p=0,8863	p=0,3340	**p=0,0455**	p=0,4392	p=0,3601
EORTC QLQ-C30 - Kognitive Funktion						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6421	p=0,9015	p=0,2471	p=0,9247	p=0,9401	p=0,3678

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6826	p=0,8011	p=0,2880	p=0,5669	p=0,7426	p=0,4746
EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6623	p=0,8000	**p=0,0276**	p=0,9768	**p=0,0351**	p=0,6991
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5133	p=0,6373	p=0,0636	p=0,9775	**p=0,0279**	p=0,7467
EORTC QLQ-C30 - Soziale Funktion						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4730	p=0,3000	p=0,7088	p=0,1638	p=0,0807	p=0,3975
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9388	p=0,6288	p=0,8192	p=0,2566	p=0,1213	p=0,3103
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7073	p=0,8577	p=0,1888	p=0,9938	p=0,6444	p=0,4315
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8492	p=0,4146	p=0,1433	p=0,4195	p=0,4046	p=0,4442
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3375	p=0,7059	p=0,1783	p=0,0519	p=0,4883	p=0,3088

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,1060	p=0,2943	p=0,0634	p=0,0531	p=0,3686	p=0,0722
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1645	p=0,4321	p=0,1194	**p=0,0250**	p=0,3361	p=0,4373
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,0749	p=0,2255	p=0,0582	**p=0,0124**	p=0,1386	p=0,1335
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1988	p=0,4231	p=0,7175	p=0,1428	p=0,6395	p=0,0558
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,8664	p=0,8067	p=0,3083	p=0,4703	p=0,7739	p=0,5953
Adaptierte AML-Subpopulation						
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,6313	p=0,3858	p=0,3319	p=0,2107	p=0,9290	p=0,7459
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8052	p=0,4839	p=0,5293	**p=0,0423**	p=0,1223	p=0,0856
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,6981	p=0,3939	p=0,4329	**p=0,0243**	p=0,0779	**p=0,0492**
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8941	p=0,5561	p=0,7111	**p=0,0460**	p=0,1659	p=0,0997
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9418	p=0,5919	p=0,6937	**p=0,0472**	p=0,1684	p=0,0968
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2915	p=0,5920	p=0,4209	p=0,7365	p=0,2339	p=0,8824

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4432	p=0,7628	p=0,2753	p=0,9035	p=0,2475	p=0,9774
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2475	p=0,5904	p=0,5622	p=0,2200	p=0,3834	p=0,5820
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4515	p=0,8429	p=0,4320	p=0,2336	p=0,2048	p=0,6349
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3296	p=0,4701	p=0,3744	p=0,2249	p=0,7174	p=0,4786
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,3007	p=0,4266	p=0,3360	p=0,1330	p=0,4612	p=0,6154
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5151	p=0,7268	p=0,2304	p=0,6504	p=0,6672	p=0,8741
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5560	p=0,7711	p=0,2106	p=0,5837	p=0,7073	p=0,8026
UE, die zum Therapieabbruch führen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6958	p=0,3953	p=0,8605	p=0,9494	p=0,0761	p=0,1434
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,8136	p=0,5085	p=0,8376	p=0,9109	p=0,0865	p=0,2875
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7406	p=0,4273	p=0,9483	p=0,6382	**p=0,0423**	p=0,1113
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9418	p=0,6197	p=0,5507	p=0,6653	**p=0,0270**	p=0,2697

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8052	p=0,4839	p=0,5293	**p=0,0423**	p=0,1223	p=0,0856
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,6981	p=0,3939	p=0,4329	**p=0,0243**	p=0,0779	**p=0,0492**
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8941	p=0,5561	p=0,7111	**p=0,0460**	p=0,1659	p=0,0997
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9418	p=0,5919	p=0,6937	**p=0,0472**	p=0,1684	p=0,0968
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2915	p=0,5920	p=0,4209	p=0,7365	p=0,2339	p=0,8824
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4432	p=0,7628	p=0,2753	p=0,9035	p=0,2475	p=0,9774
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2475	p=0,5904	p=0,5622	p=0,2200	p=0,3834	p=0,5820
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4515	p=0,8429	p=0,4320	p=0,2336	p=0,2048	p=0,6349
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3296	p=0,4701	p=0,3744	p=0,2249	p=0,7174	p=0,4786
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,3007	p=0,4266	p=0,3360	p=0,1330	p=0,4612	p=0,6154
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5151	p=0,7268	p=0,2304	p=0,6504	p=0,6672	p=0,8741

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5560	p=0,7711	p=0,2106	p=0,5837	p=0,7073	p=0,8026
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6958	p=0,3953	p=0,8605	p=0,9494	p=0,0761	p=0,1434
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,8136	p=0,5085	p=0,8376	p=0,9109	p=0,0865	p=0,2875
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7406	p=0,4273	p=0,9483	p=0,6382	**p=0,0423**	p=0,1113
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9418	p=0,6197	p=0,5507	p=0,6653	**p=0,0270**	p=0,2697
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Gesamtpopulation						
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,8565	p=0,7458	p=0,2680	p=0,7199	p=0,4634	p=0,8926
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7482	p=0,6832	p=0,9997	p=0,9599	p=0,9644	p=0,4695
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,6652	p=0,7789	p=0,7649	p=0,9448	p=0,8958	p=0,3379
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9989	p=0,3882	p=0,8213	p=0,2848	p=0,4836	p=0,3370
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9189	p=0,4684	p=0,6611	p=0,2879	p=0,5666	p=0,2122

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4126	p=0,6018	p=0,5812	p=0,9691	p=0,5507	p=0,2673
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,2958	p=0,4425	p=0,4430	p=0,6335	p=0,5543	p=0,3055
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4293	p=0,6443	p=0,5498	p=0,6457	p=0,5228	p=0,3588
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,3392	p=0,5210	p=0,4072	p=0,9643	p=0,6019	p=0,3493
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7003	p=0,5811	p=0,6145	p=0,8711	p=0,8635	p=0,3982
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4209	p=0,3506	p=0,3819	p=0,5852	p=0,6674	p=0,5828
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7328	p=0,6265	p=0,5941	p=0,7842	p=0,8459	p=0,5062
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4877	p=0,4257	p=0,3432	p=0,9771	p=0,7174	p=0,6372
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1343	p=0,1327	p=0,2142	p=0,7169	p=0,9757	p=0,1537
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,1302	p=0,1447	p=0,2879	p=0,6791	p=0,7305	p=0,0645
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2093	p=0,2373	p=0,2717	p=0,1684	p=0,7516	p=0,0903

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,1880	p=0,2396	p=0,3636	p=0,2087	p=0,6260	**p=0,0370**
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2305	p=0,1450	p=0,2282	p=0,5730	p=0,5255	p=0,7140
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,2991	p=0,1990	p=0,1735	p=0,2599	p=0,5491	p=0,8151
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2487	p=0,1619	p=0,2424	p=0,7272	p=0,8372	p=0,8632
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,3283	p=0,2264	p=0,2085	p=0,3292	p=0,9844	p=0,9296
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,0511	p=0,0502	p=0,1019	p=0,6390	p=0,4026	p=0,0807
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,0666	p=0,0662	p=0,0868	p=0,4017	p=0,5221	p=0,1862
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,0509	p=0,0528	p=0,0897	p=0,9139	p=0,3646	p=0,1092
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,0721	p=0,0762	p=0,0766	p=0,6719	p=0,5448	p=0,2249
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1124	**p=0,0454**	p=0,0579	p=0,2017	p=0,5294	p=0,1566
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,0952	**p=0,0382**	**p=0,0353**	p=0,1255	p=0,4874	p=0,4263

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1115	**p=0,0475**	**p=0,0494**	p=0,3367	p=0,5028	p=0,2079
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,1060	**p=0,0456**	**p=0,0280**	p=0,2663	p=0,5093	p=0,4883
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	**p=0,0394**	p=0,2600	p=0,7514	p=0,3328	p=0,2013	p=0,3130
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,0685	p=0,3503	p=0,7869	p=0,3898	p=0,5975	p=0,1606
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	**p=0,0356**	p=0,2801	p=0,3487	p=0,2143	p=0,0894	p=0,5309
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	**p=0,0459**	p=0,3008	p=0,2752	p=0,1475	p=0,1476	p=0,2494
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2940	p=0,2017	p=0,2000	p=0,3121	p=0,7705	p=0,9416
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,2589	p=0,1701	p=0,1031	p=0,2877	p=0,8621	p=0,6200
Adaptierte AML-Subpopulation						
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,1868	p=0,1215	p=0,2250	p=0,2888	p=0,9675	p=0,4413
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7273	p=0,7163	p=0,9903	p=0,7627	p=0,2343	p=0,7520
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,8092	p=0,7999	p=0,9897	p=0,8140	p=0,2125	p=0,9834

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Adaptierte AML-Subpopulation						
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7781	p=0,7673	p=0,9909	p=0,8690	p=0,4003	p=0,7074
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2676	p=0,2933	p=0,4949	p=0,6660	p=0,7332	p=0,9124
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,3292	p=0,3423	p=0,4583	p=0,9463	p=0,7645	p=0,7952
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,0912	p=0,3480	p=0,7431	p=0,0823	p=0,4320	p=0,6963
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,1793	p=0,5137	p=0,8715	p=0,0780	p=0,5072	p=0,9430
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetit vermindert						
Gesamtpopulation						
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	**p=0,0131**	p=0,1024	p=0,6003	p=0,0651	p=0,9957	p=0,8488
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypokaliämie						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7181	p=0,3458	p=0,9184	p=0,8033	p=0,6355	p=0,5255
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7830	p=0,3956	p=0,9266	p=0,7730	p=0,7297	p=0,5145
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1403	p=0,7024	p=0,4560	p=0,0552	p=0,7105	p=0,7470

Endpunkt Studie	**De-novo-Status gemäß IRT**	**De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF**	**Geographische Region**	**Alter**	**ECOG-PS zu Studienbeginn**	**Geschlecht**
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2666	p=0,9984	p=0,4482	p=0,1651	p=0,5694	p=0,6626
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamtpopulation						
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4324	p=0,7601	p=0,4389	p=0,6944	p=0,0793	p=0,9975
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	**p=0,0479**	p=0,0843	p=0,8122	p=0,4331	p=0,2768	p=0,6875
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,0932	p=0,1324	p=0,6648	p=0,6064	p=0,1192	p=0,7166
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	**p=0,0331**	p=0,0646	p=0,7583	p=0,3127	p=0,4994	p=0,4743
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,0658	p=0,1026	p=0,5849	p=0,3201	p=0,1235	p=0,4786

Subgruppenkategorien (Auswahl): De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja, nein), De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja, nein), Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien, Japan / Rest der Welt), Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1, ≥ 2), Geschlecht (männlich, weiblich)

AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; 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; IRT: Interactive Response Technology; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ORR: Objektive Ansprechrate; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für AGILE – Teil 2

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
Gesamtüberleben					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7199	p=0,9735	p=0,6777	p=0,7239	p=0,5376
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7324	p=0,6673	p=0,9250	p=0,8519	p=0,7780
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6944	p=0,9687	p=0,8465	p=0,6987	p=0,7985
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,8031	p=0,9502	p=0,9952	p=0,6999	p=0,5763
Ereignisfreies Überleben					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3711	p=0,2291	p=0,8140	p=0,9069	p=0,5289
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3389	p=0,1016	p=0,4920	p=0,9234	p=0,4042
CR					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3304	p=0,7777	p=0,8240	p=0,4281	p=0,5396
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5724	p=0,5478	p=0,9311	p=0,4962	p=0,3477

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
CR+CRh					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6487	p=0,1654	p=0,7058	p=0,8371	p=0,7306
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8941	p=0,0781	p=0,7846	p=0,9360	p=0,5717
ORR					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3304	p=0,4917	p=0,3809	p=0,9227	p=0,7497
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5051	p=0,3432	p=0,2756	p=0,7883	p=0,8452
CR+CRi inkl. CRp					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6319	p=0,4709	p=0,4021	p=0,8822	p=0,7774
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8902	p=0,2885	p=0,5481	p=0,9901	p=0,6141
EORTC QLQ C30 - Fatigue					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7259	p=0,8422	**p=0,0092**	p=0,9123	p=0,5433
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7265	p=0,8057	**p=0,0047**	p=0,7022	p=0,4812

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
EORTC QLQ C30 - Übelkeit und Erbrechen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9505	p=0,7377	p=0,8387	p=0,7445	p=0,3555
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7457	p=0,4901	p=0,6182	p=0,9150	p=0,1646
EORTC QLQ C30 - Schmerzen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9846	p=0,3573	p=0,9497	p=0,4791	p=0,7029
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7041	p=0,1994	p=0,9271	p=0,6781	p=0,6519
EORTC QLQ C30 - Dyspnoe					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6457	p=0,5538	p=0,5709	p=0,5228	p=0,6696
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7435	p=0,6295	p=0,7024	p=0,2479	p=0,2760
EORTC QLQ C30 - Schlaflosigkeit					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1169	p=0,4682	p=0,7561	p=0,6309	p=0,5692
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,0756	p=0,1183	p=0,8143	p=0,7881	p=0,1845

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
EORTC QLQ C30 - Appetitverlust					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4152	p=0,1261	p=0,2159	p=0,0940	p=0,6330
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3155	p=0,1239	p=0,1551	p=0,2339	p=0,5793
EORTC QLQ C30 - Verstopfung					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6931	p=0,3011	p=0,6519	p=0,2649	p=0,6444
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7729	p=0,6556	p=0,9127	p=0,2493	p=0,8211
EORTC QLQ C30 - Diarrhö					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1599	p=0,1950	p=0,5246	p=0,3228	p=0,7273
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3926	p=0,4554	p=0,2218	p=0,3898	p=0,2603
EORTC QLQ C30 - Finanzielle Belastung					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4877	p=0,6481	p=0,7349	p=0,8783	p=0,9916
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5527	p=0,9270	p=0,9308	p=0,8211	p=0,1837

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
EQ-5D VAS					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5032	p=0,6941	p=0,5288	p=0,7269	p=0,5443
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7481	p=0,7509	p=0,4778	p=0,7575	p=0,4259
EORTC QLQ-C30 - Physische Funktion					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7994	p=0,2391	p=0,1979	p=0,8329	p=0,6782
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3531	p=0,1976	p=0,1551	p=0,8573	p=0,7021
EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8053	p=0,2507	p=0,5523	p=0,2798	p=0,5260
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8568	p=0,4926	p=0,5431	p=0,5999	p=0,7925
EORTC QLQ-C30 - Kognitive Funktion					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6922	p=0,4899	p=0,6012	p=0,4667	p=0,9359
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7801	p=0,4303	p=0,6579	p=0,7634	p=0,9693

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1770	p=0,0686	p=0,2087	p=0,8202	p=0,5208
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3250	p=0,0874	p=0,1539	p=0,8569	p=0,5657
EORTC QLQ-C30 - Soziale Funktion					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8279	p=0,9612	p=0,4652	p=0,9513	p=0,3643
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8843	p=0,6057	p=0,1570	p=0,8410	p=0,2817
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2686	p=0,9563	p=0,2689	p=0,8854	p=0,6646
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2125	p=0,9774	p=0,3168	p=0,5756	p=0,8657
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6218	p=0,6786	p=0,3532	p=0,8364	p=0,4885
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4242	p=0,6120	p=0,4955	p=0,7259	p=0,5014

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6663	p=0,6411	p=0,3197	p=0,8890	p=0,2467
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5049	p=0,6423	p=0,5696	p=0,8823	p=0,1867
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2152	p=0,9168	p=0,4740	p=0,3058	p=0,4616
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4877	p=0,8842	p=0,4727	p=0,7310	p=0,6973
Adaptierte AML-Subpopulation					
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7445	p=0,9774	p=0,4574	p=0,9862	p=0,3055
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5924	p=0,3866	p=0,8159	p=0,9301	p=0,1003
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5028	p=0,3079	p=0,7709	p=0,7852	p=0,0618
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7892	p=0,5937	p=0,6652	p=0,9290	p=0,3212
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7694	p=0,5853	p=0,6883	p=0,9158	p=0,3265
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4278	p=0,0879	p=0,2511	p=0,9694	p=0,0618
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,2114	p=0,0979	p=0,1377	p=0,8520	p=0,0640

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7400	p=0,5917	p=0,3528	p=0,9450	p=0,5877
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4020	p=0,6221	p=0,2626	p=0,8766	p=0,7112
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6384	p=0,7637	p=0,8270	p=0,5714	p=0,2393
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5758	p=0,7834	p=0,9120	p=0,6504	p=0,1362
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5681	p=0,3571	p=0,6919	p=0,4714	p=0,8837
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5323	p=0,3307	p=0,7589	p=0,5021	p=0,7847
UE, die zum Therapieabbruch führen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7723	p=0,8838	p=0,2276	p=0,7443	p=0,6751
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9047	p=0,8790	p=0,2056	p=0,5874	p=0,8874
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9288	p=0,9078	p=0,3153	p=0,9625	p=0,1087
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,8873	p=0,9327	p=0,2516	p=0,7632	p=0,2043
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5924	p=0,3866	p=0,8159	p=0,9301	p=0,1003

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5028	p=0,3079	p=0,7709	p=0,7852	p=0,0618
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7892	p=0,5937	p=0,6652	p=0,9290	p=0,3212
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7694	p=0,5853	p=0,6883	p=0,9158	p=0,3265
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4278	p=0,0879	p=0,2511	p=0,9694	p=0,0618
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,2114	p=0,0979	p=0,1377	p=0,8520	p=0,0640
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7400	p=0,5917	p=0,3528	p=0,9450	p=0,5877
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4020	p=0,6221	p=0,2626	p=0,8766	p=0,7112
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6384	p=0,7637	p=0,8270	p=0,5714	p=0,2393
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5758	p=0,7834	p=0,9120	p=0,6504	p=0,1362
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5681	p=0,3571	p=0,6919	p=0,4714	p=0,8837
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5323	p=0,3307	p=0,7589	p=0,5021	p=0,7847

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7723	p=0,8838	p=0,2276	p=0,7443	p=0,6751
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9047	p=0,8790	p=0,2056	p=0,5874	p=0,8874
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9288	p=0,9078	p=0,3153	p=0,9625	p=0,1087
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,8873	p=0,9327	p=0,2516	p=0,7632	p=0,2043
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Gesamtpopulation					
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5520	p=0,2682	p=0,8506	p=0,4974	p=0,1450
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8723	p=0,1144	p=0,2039	p=0,2596	p=0,6398
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,6188	p=0,1198	p=0,4092	p=0,2911	p=0,9650
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8189	p=0,1516	p=0,4377	p=0,1563	p=0,8105
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5813	p=0,1609	p=0,5650	p=0,1668	p=0,8828
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7454	p=0,7623	p=0,9826	p=0,7366	p=0,3534

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,6370	p=0,7463	p=0,9565	p=0,6941	p=0,3453
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7260	p=0,4521	p=0,6207	p=0,8638	p=0,2547
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,6040	p=0,5378	p=0,4429	p=0,6222	p=0,2146
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4109	p=0,9990	p=0,8797	p=0,7781	p=0,9287
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,2287	p=0,9812	p=0,8893	p=0,4817	p=0,6566
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4134	p=0,9159	p=0,8812	p=0,6554	p=0,7528
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,2205	p=0,9818	p=0,6234	p=0,4346	p=0,4554
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2809	p=0,8245	**p=0,0319**	p=0,5650	p=0,8021
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,3643	p=0,9246	p=0,0549	p=0,4344	p=0,5198
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3591	p=0,8975	p=0,0653	p=0,8864	p=0,6731
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5341	p=0,9855	p=0,1268	p=0,7572	p=0,3540

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3777	p=0,9052	p=0,8904	p=0,0895	p=0,1472
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,1888	p=0,9945	p=0,7019	**p=0,0335**	p=0,4617
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3397	p=0,7309	p=0,4813	**p=0,0185**	p=0,1540
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,1360	p=0,9677	p=0,3063	**p=0,0058**	p=0,4835
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9910	p=0,9795	p=0,7667	p=0,4710	p=0,6443
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9778	p=0,9925	p=0,7000	p=0,2256	p=0,4740
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9962	p=0,7486	p=0,3092	p=0,3209	p=0,5606
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9862	p=0,9604	p=0,2698	p=0,1526	p=0,3521
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8247	p=0,9467	p=0,9398	p=0,0963	p=0,9795
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5448	p=0,9839	p=0,7549	p=0,0607	p=0,5506
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8656	p=0,6886	p=0,4102	p=0,0547	p=0,8833

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5907	p=0,8210	p=0,3015	**p=0,0385**	p=0,4006
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5965	p=0,3593	p=0,1831	p=0,2576	p=0,1634
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7635	p=0,5418	p=0,6324	p=0,1065	p=0,4753
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4105	p=0,3024	p=0,2121	p=0,1593	p=0,0516
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,3644	p=0,4375	p=0,5791	p=0,0727	p=0,1290
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1841	p=0,7404	p=0,7432	p=0,7800	p=0,2838
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,1318	p=0,9461	p=0,7516	p=0,8471	p=0,4511
Adaptierte AML-Subpopulation					
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,1661	p=0,7857	p=0,4320	p=0,7935	p=0,5330
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9999	p=0,9182	p=0,9218	p=0,9417	p=0,2591
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9999	p=0,8509	p=0,9844	p=0,7992	p=0,5653
Adaptierte AML-Subpopulation					
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9999	p=0,7074	p=0,5819	p=0,9390	p=0,8253

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9933	p=0,0775	p=0,4902	p=0,5617	p=0,6420
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7859	p=0,1634	p=0,3705	p=0,6562	p=0,5936
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9143	p=0,9065	p=0,1716	p=0,6012	p=0,6808
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9433	p=0,8999	p=0,1924	p=0,9056	p=0,6118
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Appetit vermindert					
Gesamtpopulation					
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4915	p=0,6311	p=0,6135	p=0,2977	p=0,5833
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Hypokaliämie					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9220	p=0,9369	p=0,0968	p=0,4889	p=0,1426
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9259	p=0,9576	p=0,1169	p=0,5553	p=0,1300
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1390	p=0,1008	p=0,7100	p=0,7376	p=0,7646
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1332	p=0,2655	p=0,5324	p=0,6238	p=0,3541

Endpunkt Studie	**Ethnische Zugehörigkeit**	**Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn**	**WHO-Klassifikation der AML**	**Leukozytenzahl zu Studienbeginn**	**Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn**
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamtpopulation					
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4167	**p=0,0222**	p=0,6721	p=0,7556	p=0,0505
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamtpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2118	p=0,4406	p=0,2280	p=0,5702	p=0,3835
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,1427	p=0,1469	p=0,2491	p=0,4522	p=0,3384
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3987	p=0,7689	p=0,1454	p=0,7002	p=0,9577
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,2877	p=0,2372	p=0,1541	p=0,5119	p=0,9395

Subgruppenkategorien (Auswahl): Ethnische Zugehörigkeit (Weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch oder andere [schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein]), Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn (Niedriges Risiko, mittleres Risiko, hohes Risiko), WHO-Klassifikation der AML (AML mit genetischen Veränderungen, AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, therapieassoziierte myeloide Neoplasien oder nicht anderweitig spezifizierte AML), Leukozytenzahl zu Studienbeginn (≤ 5×10^9/l, > 5×10^9/l), Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn (≤ 50 %, > 50 %)

AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; 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; IRT: Interactive Response Technology; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ORR: Objektive Ansprechrate; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization

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 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden Subgruppen mit signifikanten Interaktionen dargestellt.

4.3.1.3.2.1 Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Gesamtpopulation						
EORTC QLQ-C30 - Fatigue; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	7/16 (43,8 %)	NE [0,7; NE]	21/24 (87,5 %)	0,9 [0,6; 1,0]	0,27 [0,11; 0,66]	0,0024
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/28 (71,4 %)	1,2 [0,6; 2,1]	20/26 (76,9 %)	1,1 [0,7; 1,5]	0,75 [0,40; 1,42]	0,3720
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	21/28 (75,0 %)	0,7 [0,5; 1,0]	14/24 (58,3 %)	1,0 [0,5; NE]	1,55 [0,76; 3,16]	0,2230
EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	25/48 (52,1 %)	1,6 [1,0; NE]	29/50 (58,0 %)	1,3 [1,0; 4,0]	0,84 [0,49; 1,45]	0,5284
Japan / Rest der Welt	20/24 (83,3 %)	1,0 [0,5; 1,4]	15/24 (62,5 %)	1,6 [1,0; 5,7]	2,50 [1,21; 5,17]	0,0112
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
EORTC QLQ-C30 - Fatigue; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/14 (42,9 %)	NE [0,5; NE]	17/20 (85,0 %)	0,9 [0,5; 1,0]	0,27 [0,10; 0,71]	0,0050
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	14/21 (66,7 %)	1,5 [0,5; 3,7]	18/23 (78,3 %)	1,1 [0,7; 1,5]	0,55 [0,26; 1,17]	0,1162

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	19/24 (79,2 %)	0,7 [0,5; 1,0]	13/23 (56,5 %)	1,1 [0,5; NE]	1,84 [0,87; 3,90]	0,1044
EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	22/39 (56,4 %)	1,5 [0,7; 2,1]	25/44 (56,8 %)	1,3 [1,0; 4,4]	1,01 [0,56; 1,82]	0,9647
Japan / Rest der Welt	18/20 (90,0 %)	0,6 [0,5; 1,4]	14/22 (63,6 %)	2,0 [1,0; NE]	3,17 [1,47; 6,85]	0,0022
EORTC QLQ-C30 - Finanzielle Belastung; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	15/37 (40,5 %)	7,5 [1,8; NE]	25/44 (56,8 %)	1,9 [1,1; 4,4]	0,60 [0,31; 1,17]	0,1294
≥ 2	13/22 (59,1 %)	1,0 [0,7; 2,1]	12/22 (54,5 %)	2,1 [0,8; NE]	1,77 [0,77; 4,08]	0,1744

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.

AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Fatigue bei der Subgruppe WHO-Klassifikation der AML in der Gesamtpopulation das Risiko für eine Verschlechterung in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die AML mit genetischen Veränderungen statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,11; 0,66], p-Wert: 0,0024). Der Effekt in der Gruppe AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen ist gleichgerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,40; 1,42], p-Wert: 0,3720). Der Effekt in der Gruppe therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML ist entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,55 [0,76; 3,16], p-Wert: 0,2230).

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit bei der Subgruppe geographische Region in der Gesamtpopulation das Risiko

für eine Verschlechterung in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,49; 1,45], p-Wert: 0,5284). Der Effekt in der Gruppe Japan / Rest der Welt ist entgegengerichtet und statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 2,50 [1,21; 5,17], p-Wert: 0,0112). Die Ergebnisse in der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation.

Für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 – Fatigue und EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit sind die Ergebnisse in den genannten Subgruppen für die adaptierte AML-Subpopulation konsistent zur Gesamtpopulation.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – finanzielle Belastung ergibt sich zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation keine statistisch signifikante Interaktion. Für die adaptierte AML-Subpopulation ist bei der Subgruppe ECOG-PS zu Studienbeginn das Risiko für eine Verschlechterung in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe ECOG-PS = 0 oder 1 statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,31; 1,17], p-Wert: 0,1294). Der Effekt in der Gruppe ECOG-PS ≥ 2 ist entgegengerichtet und statistisch ebenfalls nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,77 [0,77; 4,08], p-Wert: 0,1744).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

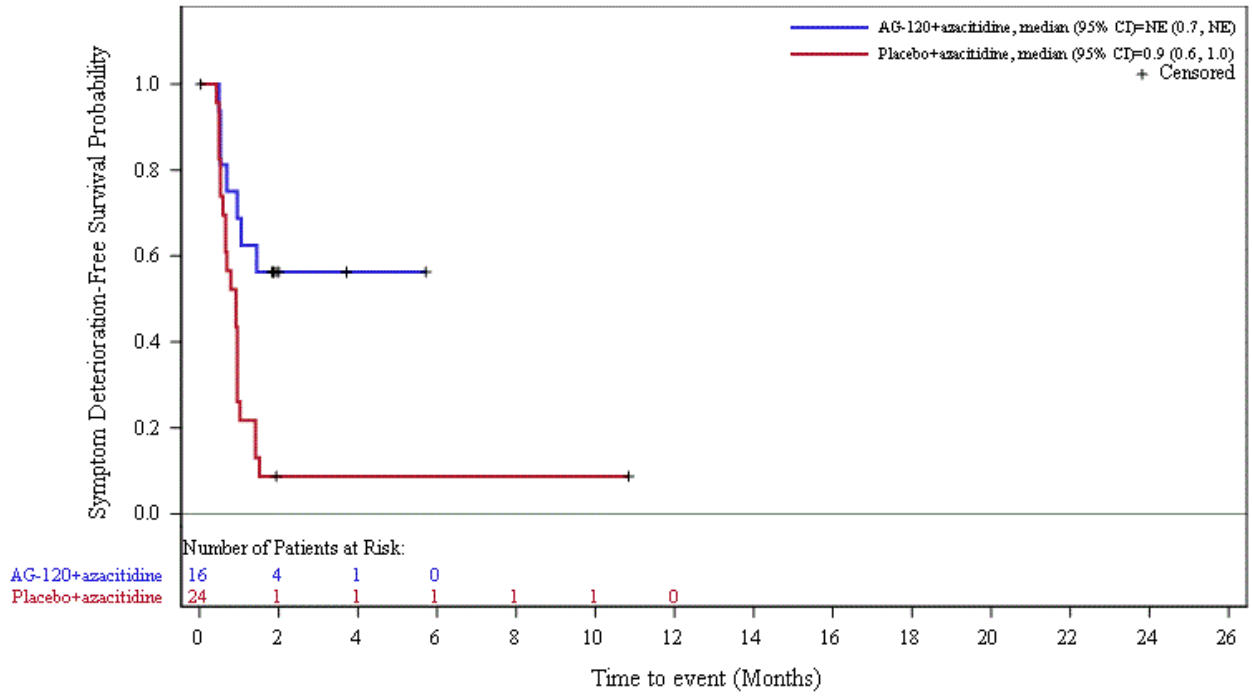

Abbildung 214: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (AML mit genetischen Veränderungen) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

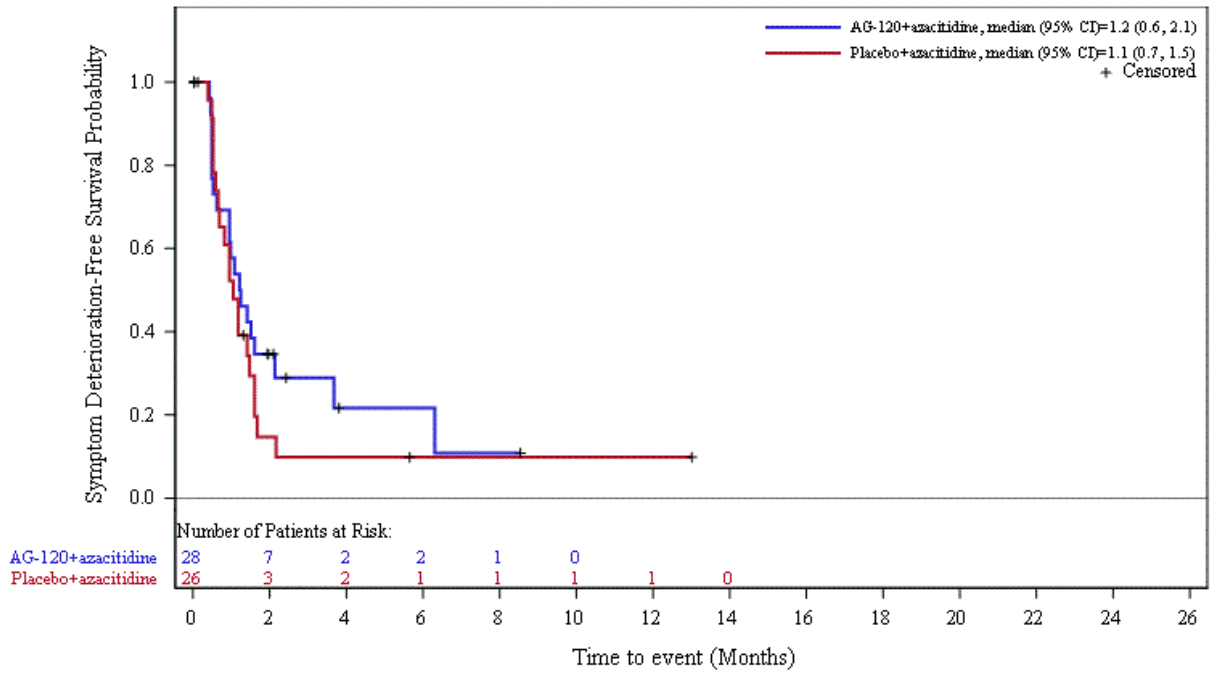

Abbildung 215: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

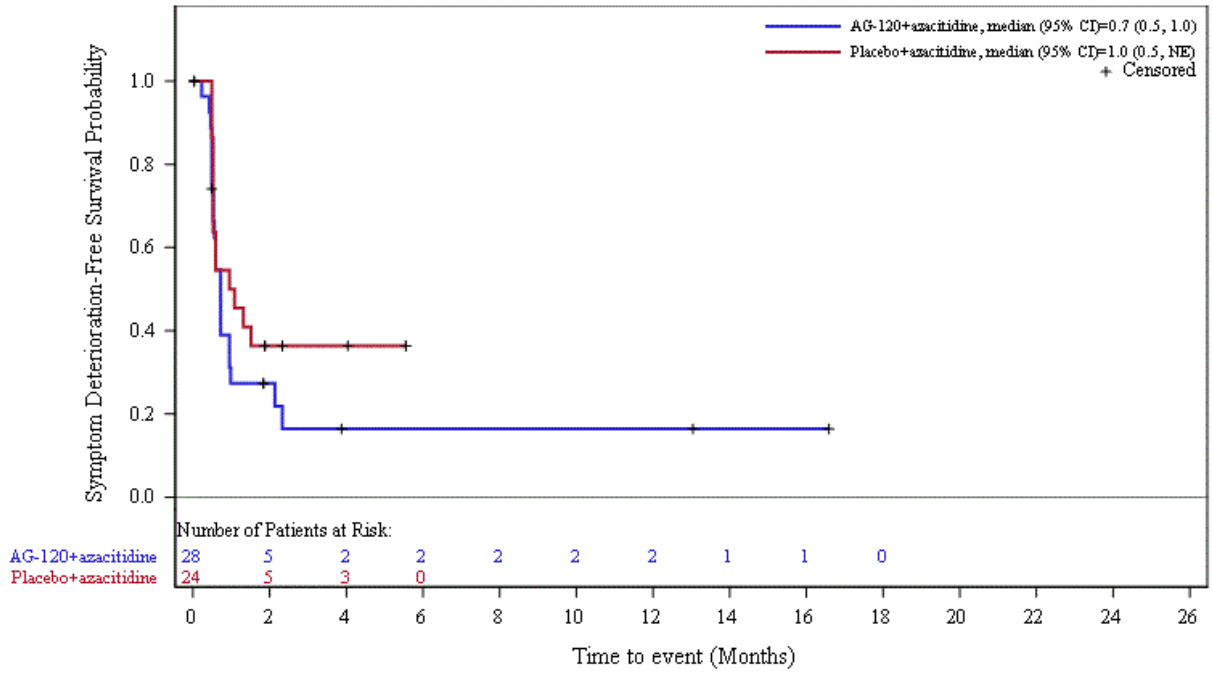

Abbildung 216: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

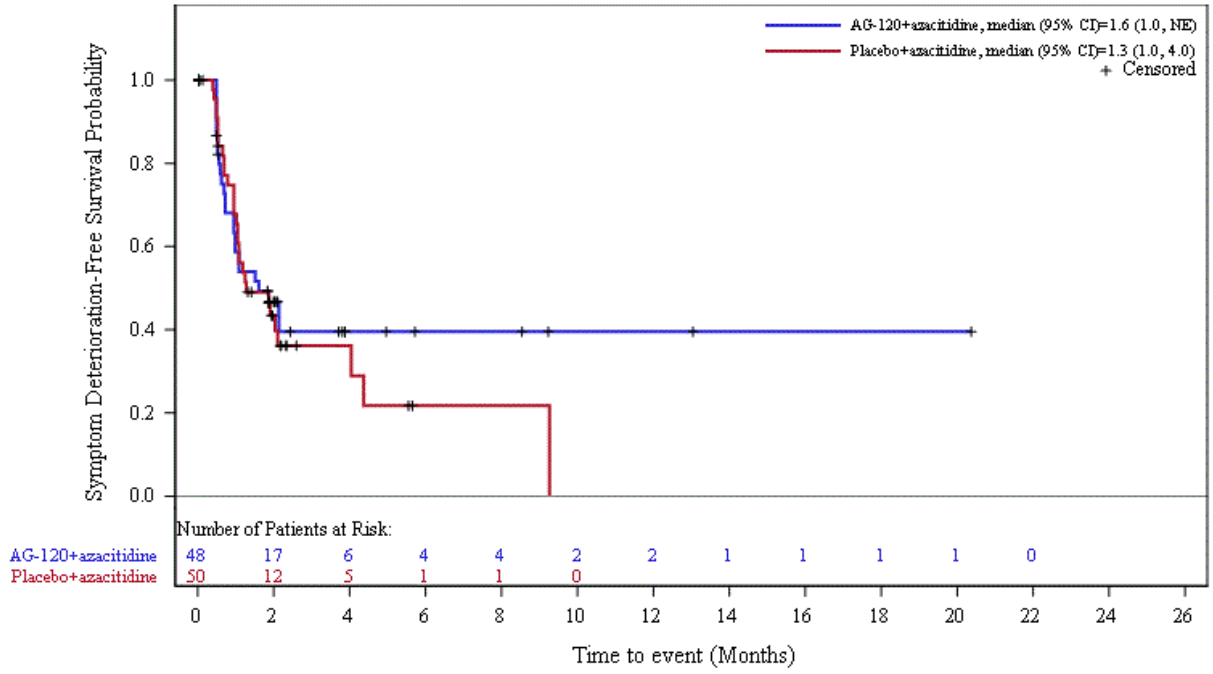

Abbildung 217: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit für die Subgruppe: Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

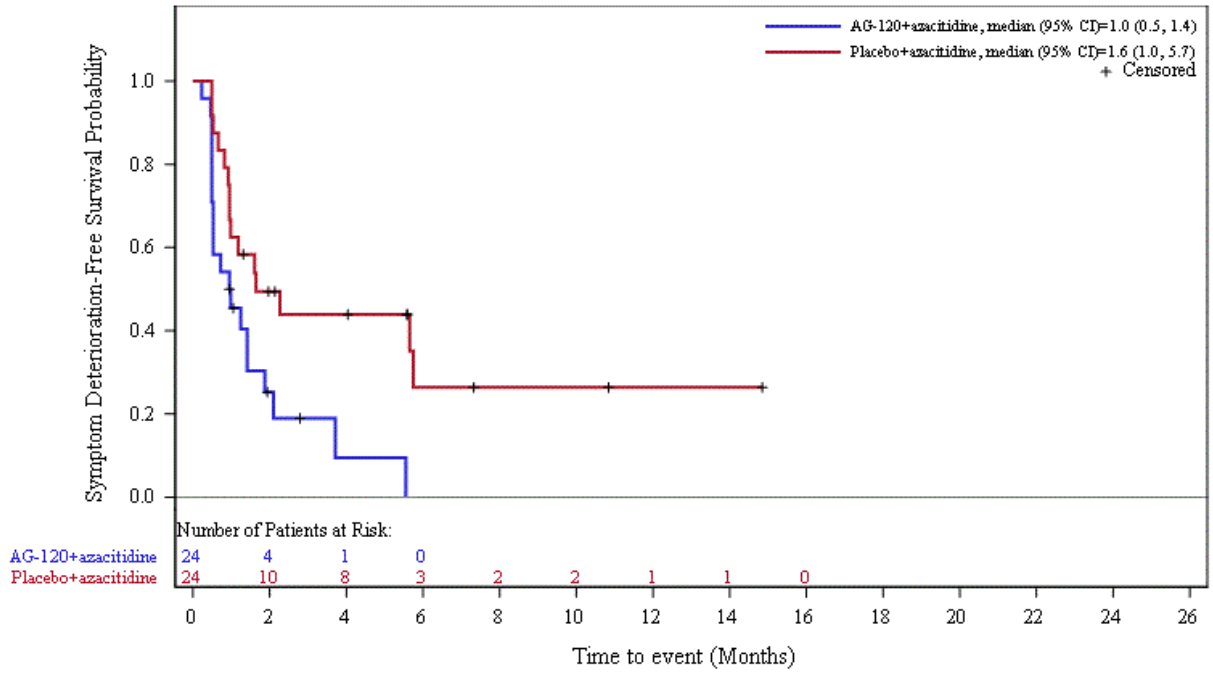

Abbildung 218: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit für die Subgruppe: Geographische Region (Japan / Rest der Welt) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

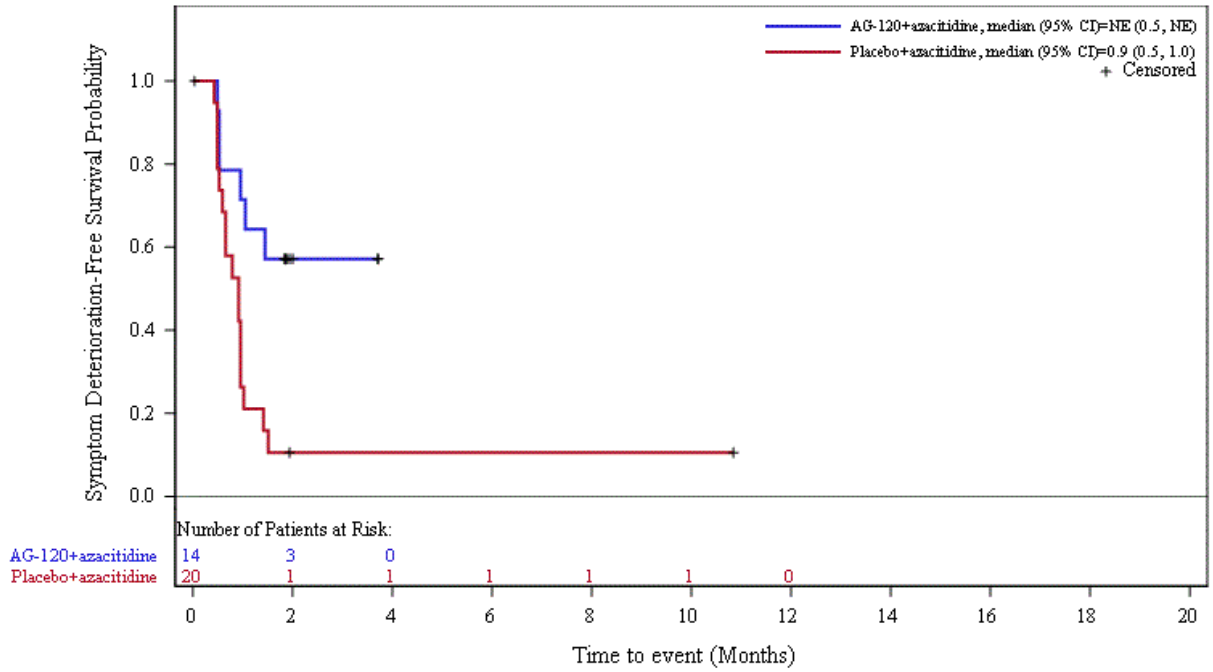

Abbildung 219: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (AML mit genetischen Veränderungen) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

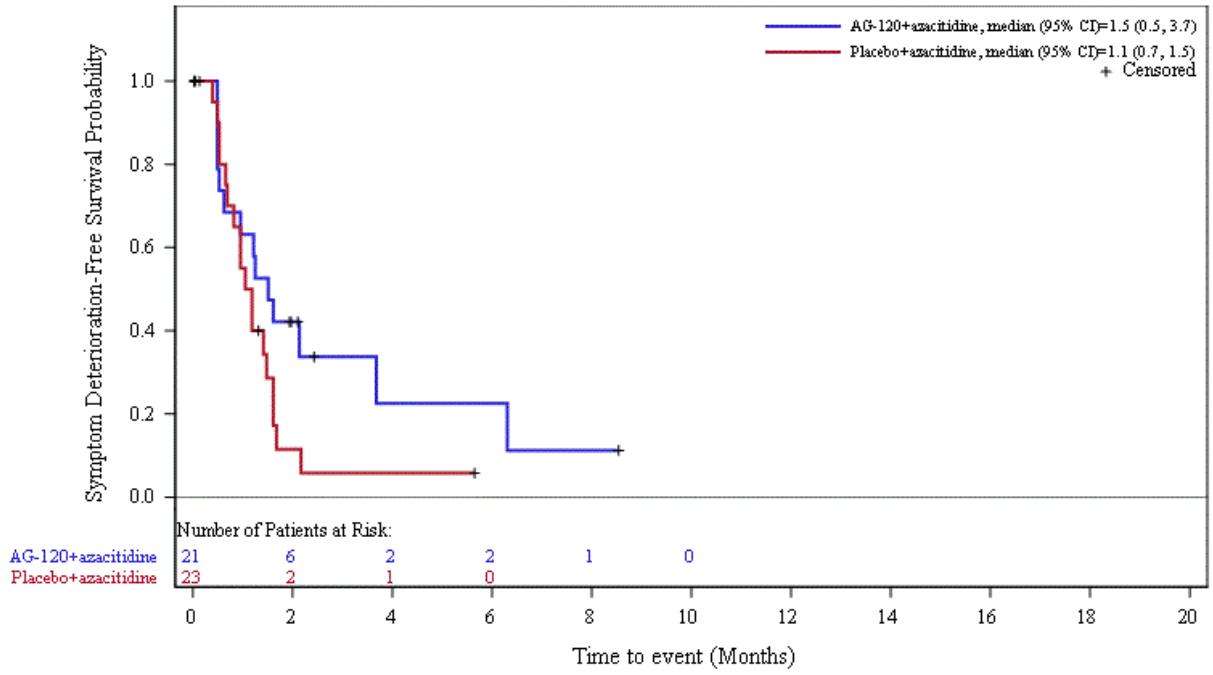

Abbildung 220: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ.C30 – Fatigue für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

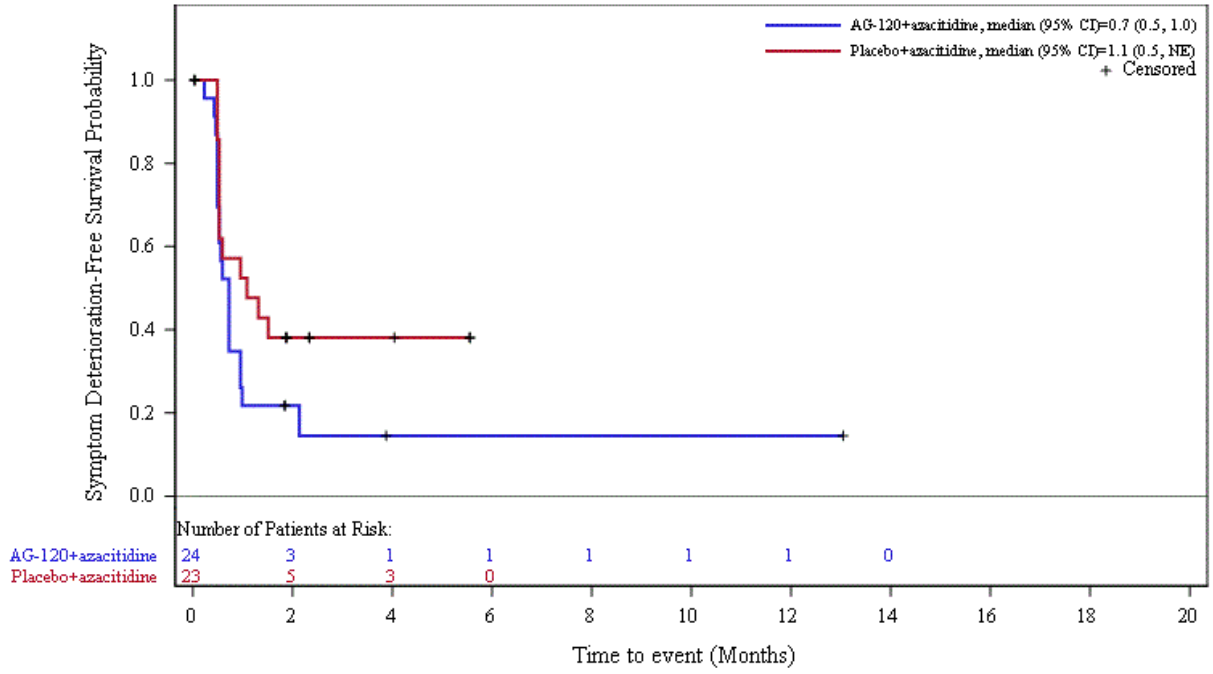

Abbildung 221: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

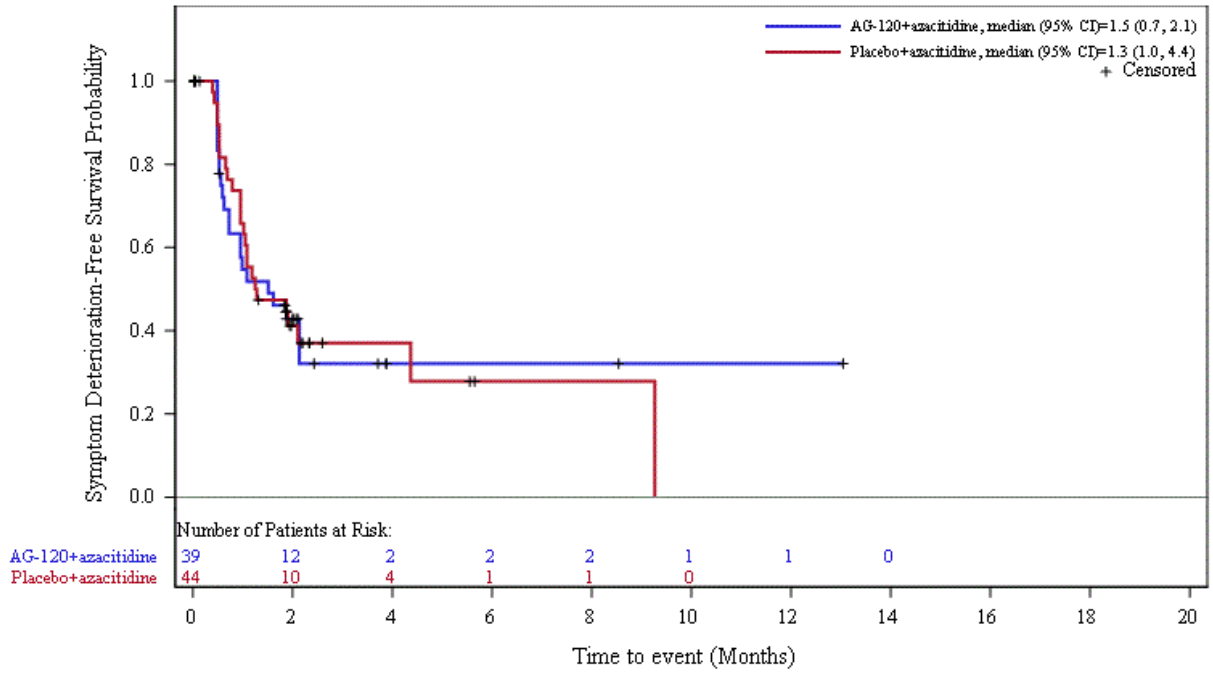

Abbildung 222: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit für die Subgruppe: Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

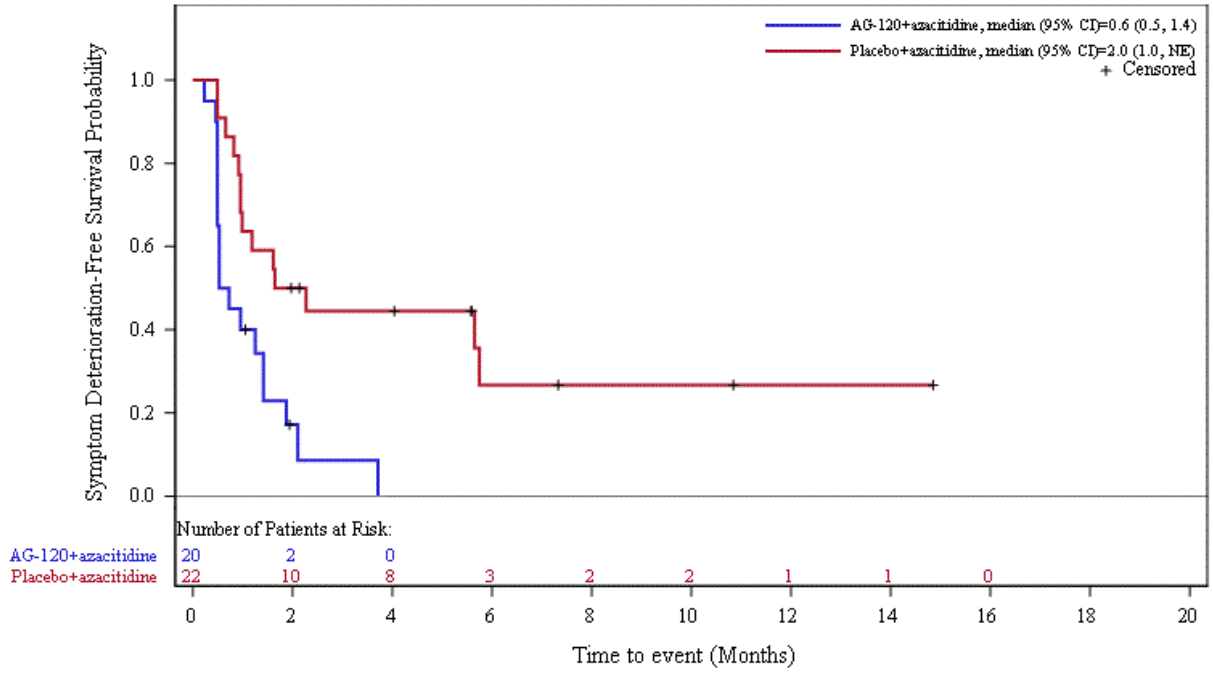

Abbildung 223: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit für die Subgruppe: Geographische Region (Japan / Rest der Welt) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

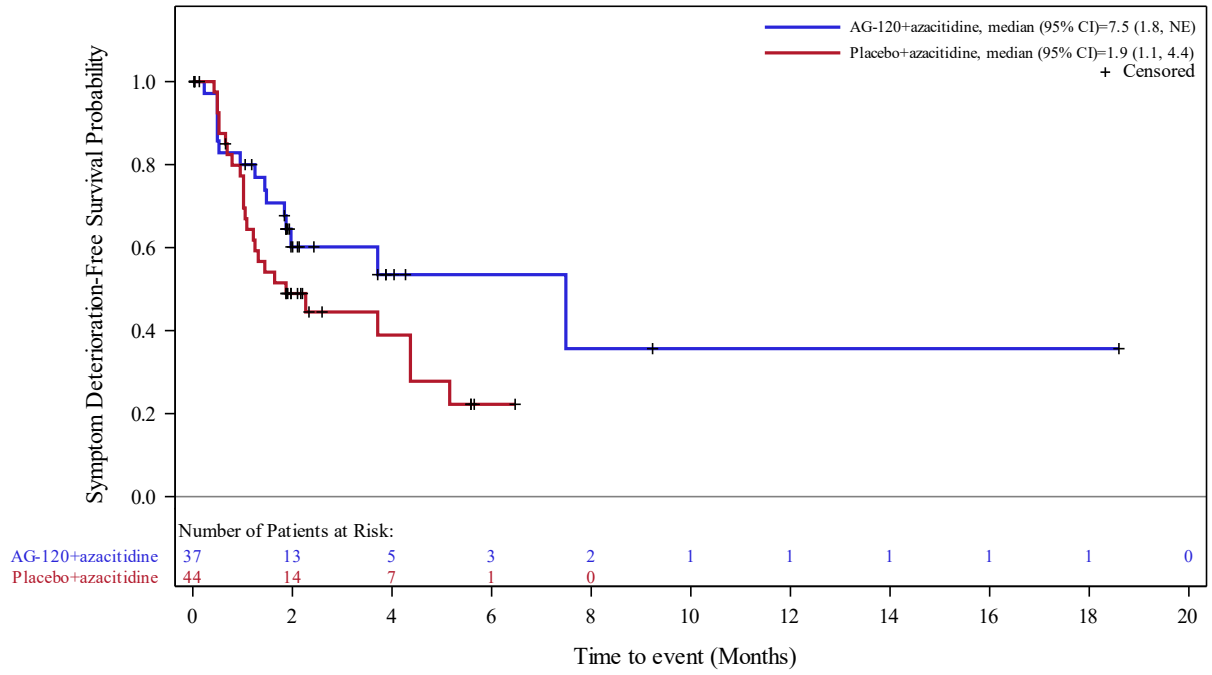

Abbildung 224: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

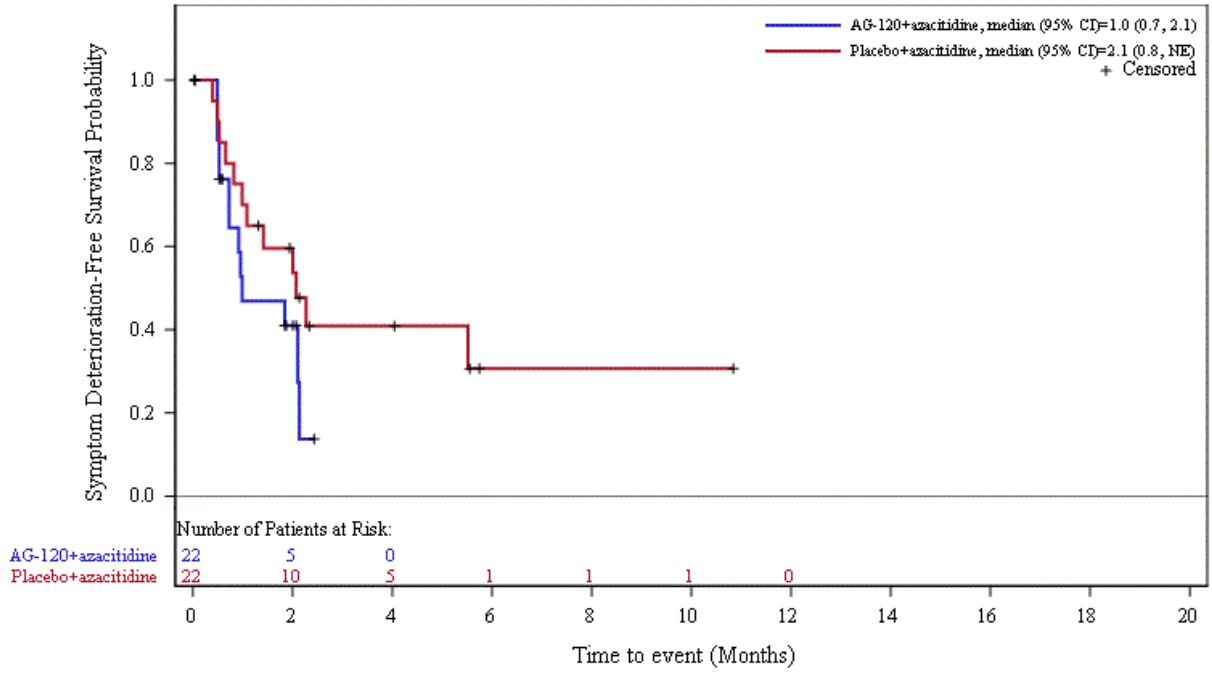

Abbildung 225: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
EORTC QLQ-C30 - Physische Funktion; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	25/30 (83,3 %)	0,7 [0,5; 1,0]	27/36 (75,0 %)	1,3 [1,0; 2,1]	1,76 [1,00; 3,12]	0,0487
Männlich	23/42 (54,8 %)	1,1 [0,6; NE]	24/38 (63,2 %)	1,0 [0,7; 2,3]	0,77 [0,42; 1,40]	0,3879
EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	24/33 (72,7 %)	1,0 [0,5; 1,4]	21/31 (67,7 %)	1,4 [0,8; 2,5]	1,58 [0,86; 2,90]	0,1410
≥ 75 Jahre	24/39 (61,5 %)	1,1 [0,9; 2,1]	34/43 (79,1 %)	1,1 [0,6; 1,4]	0,57 [0,33; 0,98]	0,0407
EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	20/48 (41,7 %)	6,3 [1,1; NE]	34/50 (68,0 %)	1,1 [0,7; 1,4]	0,41 [0,23; 0,73]	0,0020
Japan / Rest der Welt	16/24 (66,7 %)	1,2 [0,5; NE]	16/24 (66,7 %)	1,5 [1,0; 5,7]	1,12 [0,55; 2,31]	0,7536
EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	21/46 (45,7 %)	6,3 [1,4; NE]	36/50 (72,0 %)	1,2 [0,8; 1,6]	0,41 [0,23; 0,72]	0,0015
≥ 2	15/26 (57,7 %)	1,0 [0,6; NE]	14/24 (58,3 %)	1,2 [0,7; NE]	1,13 [0,53; 2,39]	0,7489
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
EORTC QLQ-C30 - Physische Funktion; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	20/25 (80,0 %)	0,7 [0,5; 1,0]	25/33 (75,8 %)	1,2 [1,0; 2,1]	1,64 [0,89; 3,05]	0,1121
Männlich	18/34 (52,9 %)	1,1 [0,5; NE]	22/33 (66,7 %)	1,0 [0,7; 2,3]	0,67 [0,35; 1,29]	0,2296

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]
EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	14/20 (70,0 %)	1,0 [0,5; 3,7]	15/23 (65,2 %)	1,4 [0,6; 3,7]	1,41 [0,65; 3,05]	0,3778
≥ 75 Jahre	24/39 (61,5 %)	1,1 [0,9; 2,1]	34/43 (79,1 %)	1,1 [0,6; 1,4]	0,57 [0,33; 0,98]	0,0407
EORTC QLQ-C30 - Emotionale Funktion; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	15/37 (40,5 %)	6,3 [1,4; NE]	30/44 (68,2 %)	1,2 [0,9; 2,2]	0,41 [0,22; 0,78]	0,0053
≥ 2	13/22 (59,1 %)	1,0 [0,5; 2,1]	13/22 (59,1 %)	1,2 [0,7; NE]	1,24 [0,56; 2,76]	0,5918

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.

AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – physische Funktion bei der Subgruppe Geschlecht in der Gesamtpopulation das Risiko für eine Verschlechterung in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe weiblich statistisch signifikant erhöht (HR [95 %-KI]: 1,76 [1,00; 3,12], p-Wert: 0,0487). Der Effekt in der Gruppe männlich ist entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,42; 1,40], p-Wert: 0,3879).

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion bei der Subgruppe Alter in der Gesamtpopulation das Risiko für eine Verschlechterung in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für Alter < 75 Jahre statistisch nicht signifikant erhöht (HR [95 %-KI]: 1,58 [0,86; 2,90], p-Wert: 0,1410). Der Effekt in der Gruppe Alter ≥ 75 Jahre ist entgegengerichtet und statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,33; 0,98], p-Wert: 0,0407).

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion bei der Subgruppe geographische Region in der Gesamtpopulation das Risiko für eine Verschlechterung in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,23;

0,73], p-Wert: 0,0020). Der Effekt in der Gruppe Japan / Rest der Welt ist entgegengerichtet und statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,12 [0,55; 2,31], p-Wert: 0,7536). Zusätzlich ist für den Endpunkt bei der Subgruppe ECOG-PS zu Studienbeginn in der Gesamtpopulation das Risiko für eine Verschlechterung in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe ECOG-PS = 0 oder 1 statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,23; 0,72], p-Wert: 0,0015). Der Effekt in der Gruppe ECOG-PS ≥ 2 ist entgegengerichtet und statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,13 [0,53; 2,39], p-Wert: 0,7489).

Für alle genannten Endpunkte sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in der adaptierten AML-Subpopulation konsistent zur Gesamtpopulation.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

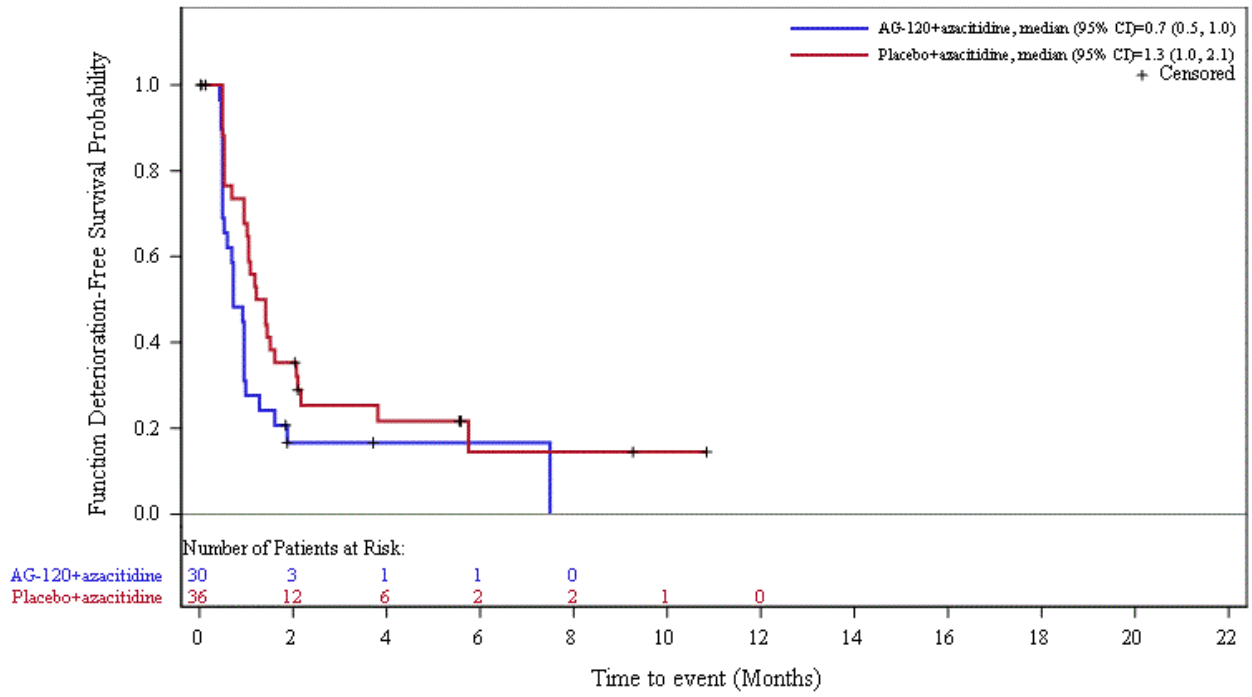

Abbildung 226: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 227: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

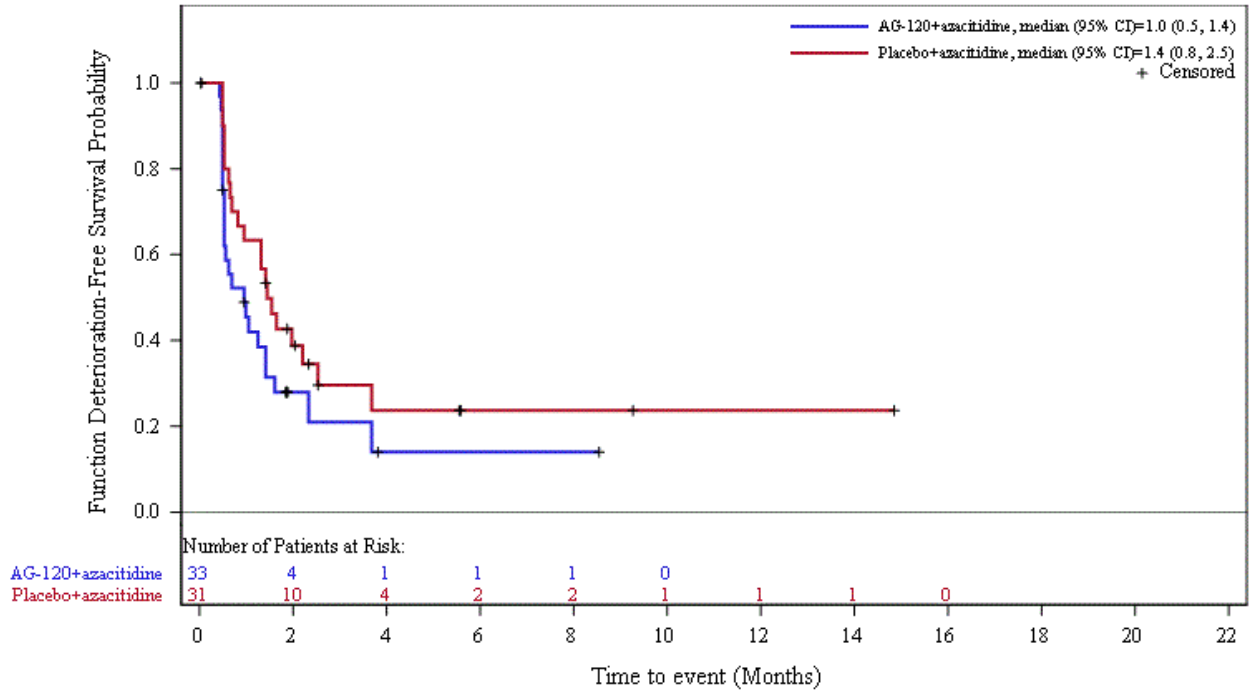

Abbildung 228: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

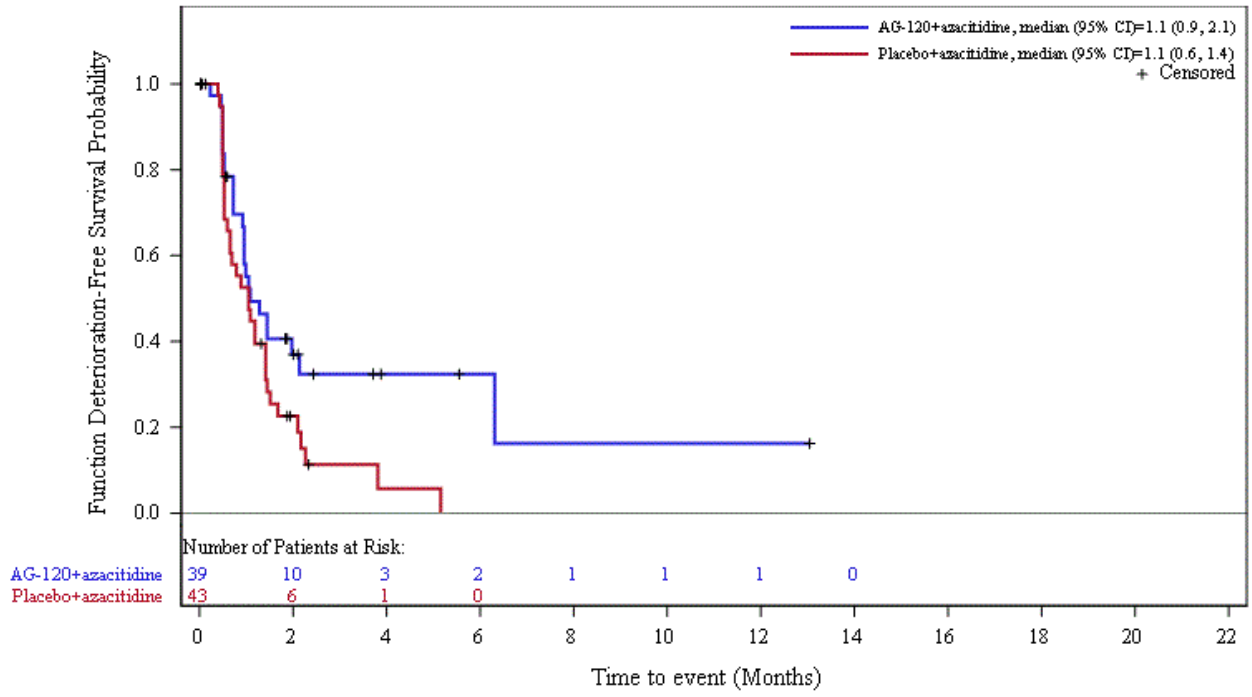

Abbildung 229: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

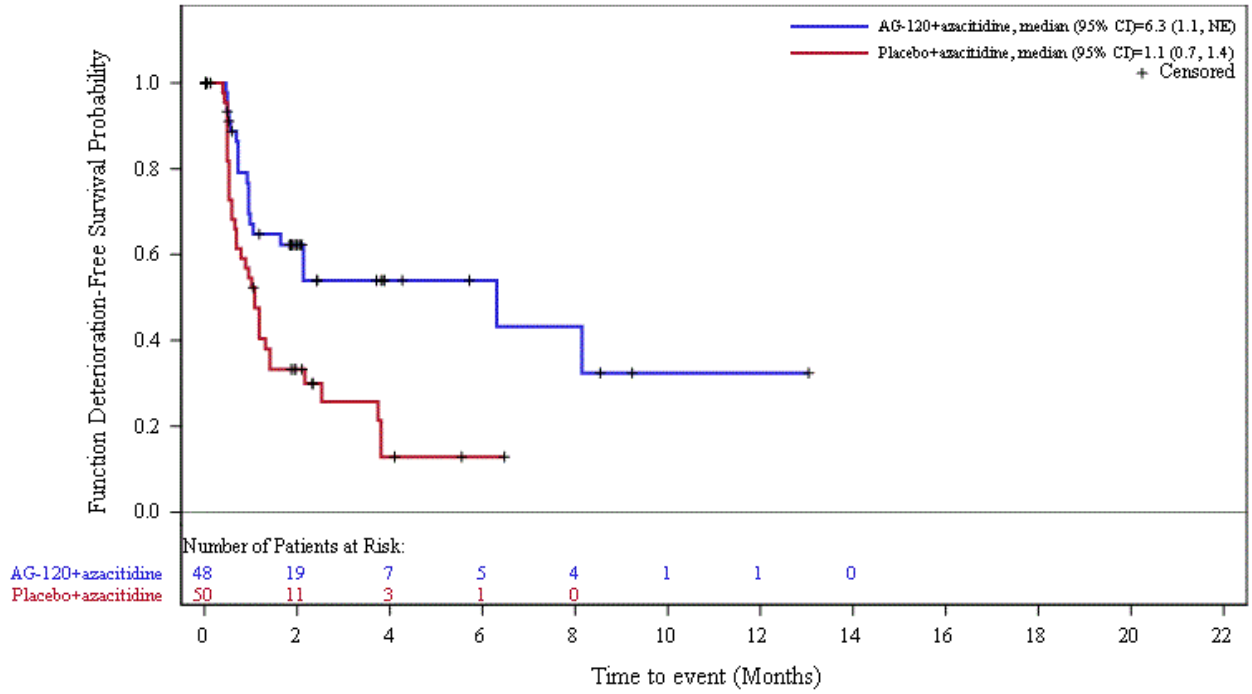

Abbildung 230: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Subgruppe: Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

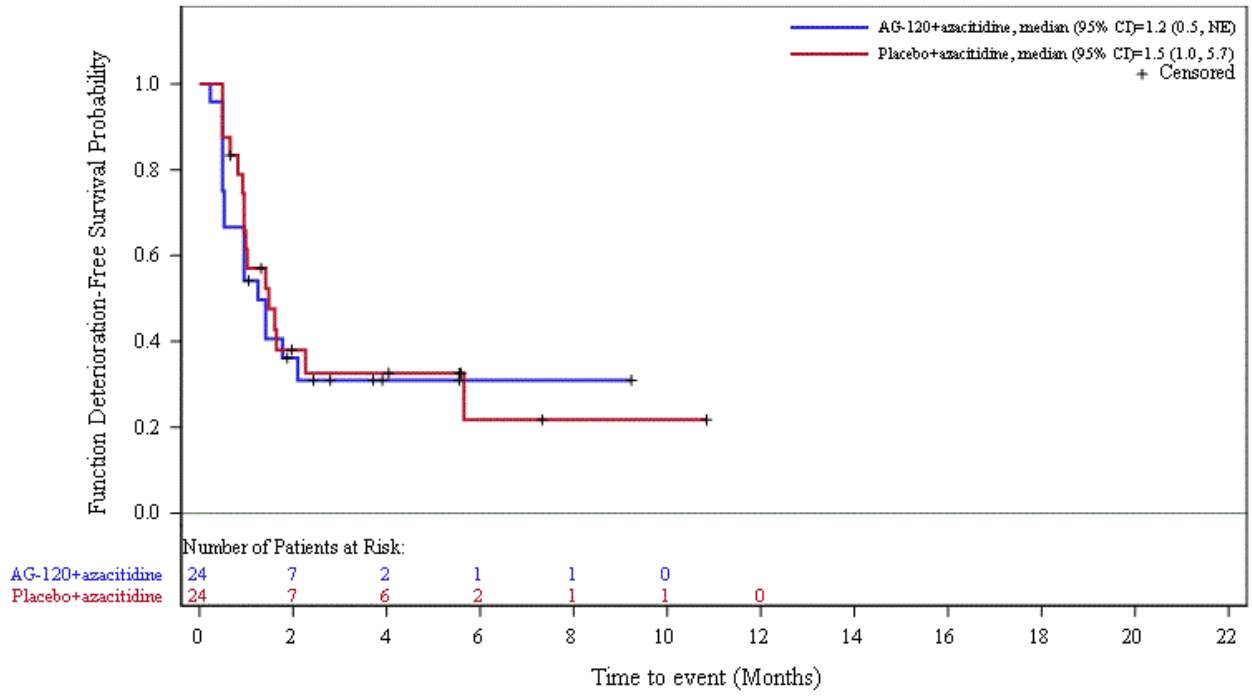

Abbildung 231: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Subgruppe: Geographische Region (Japan / Rest der Welt) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

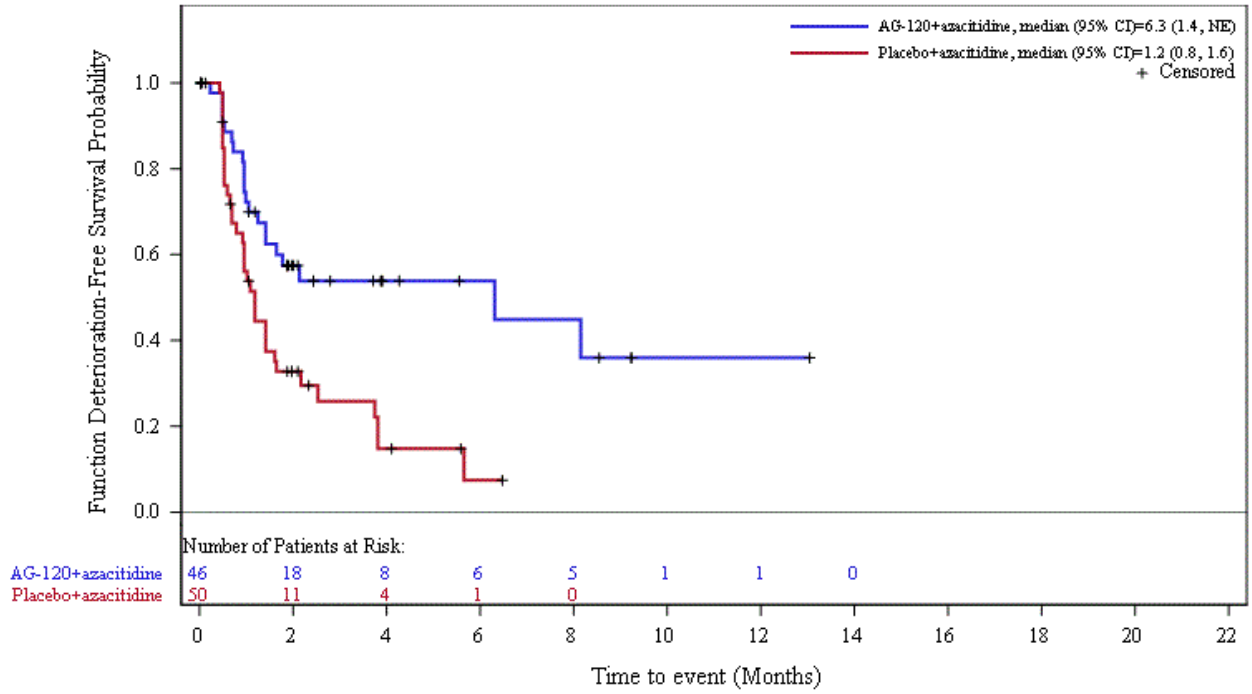

Abbildung 232: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

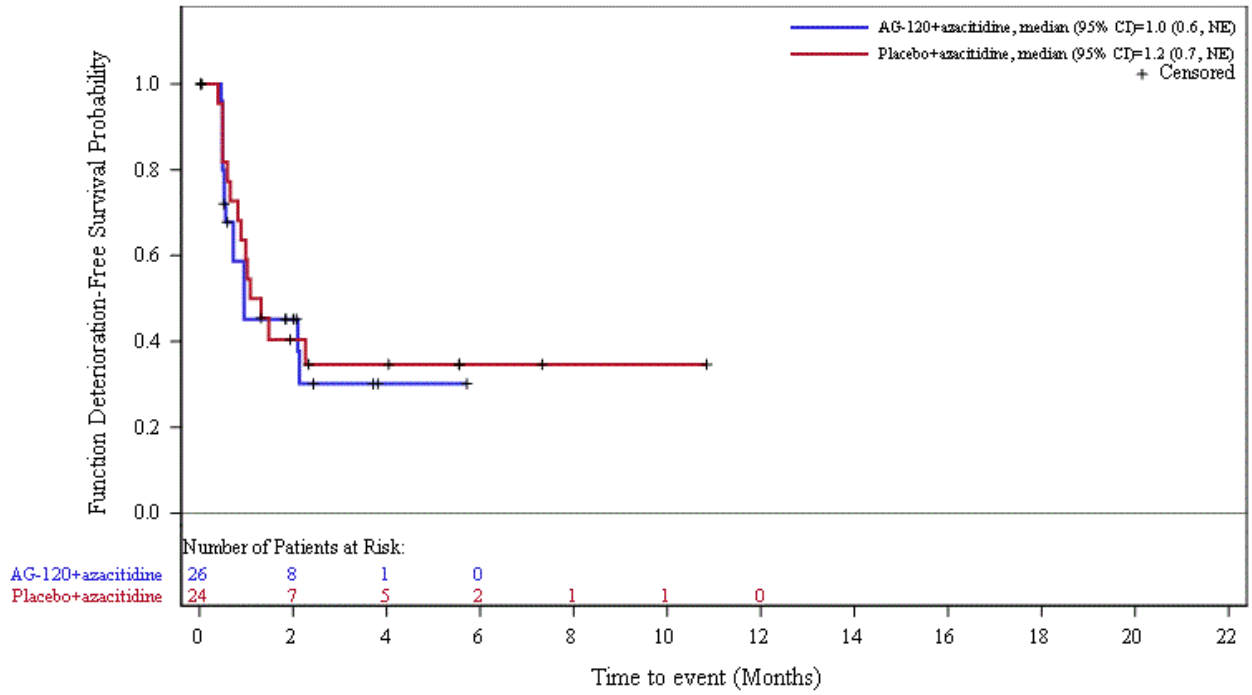

Abbildung 233: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 234: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

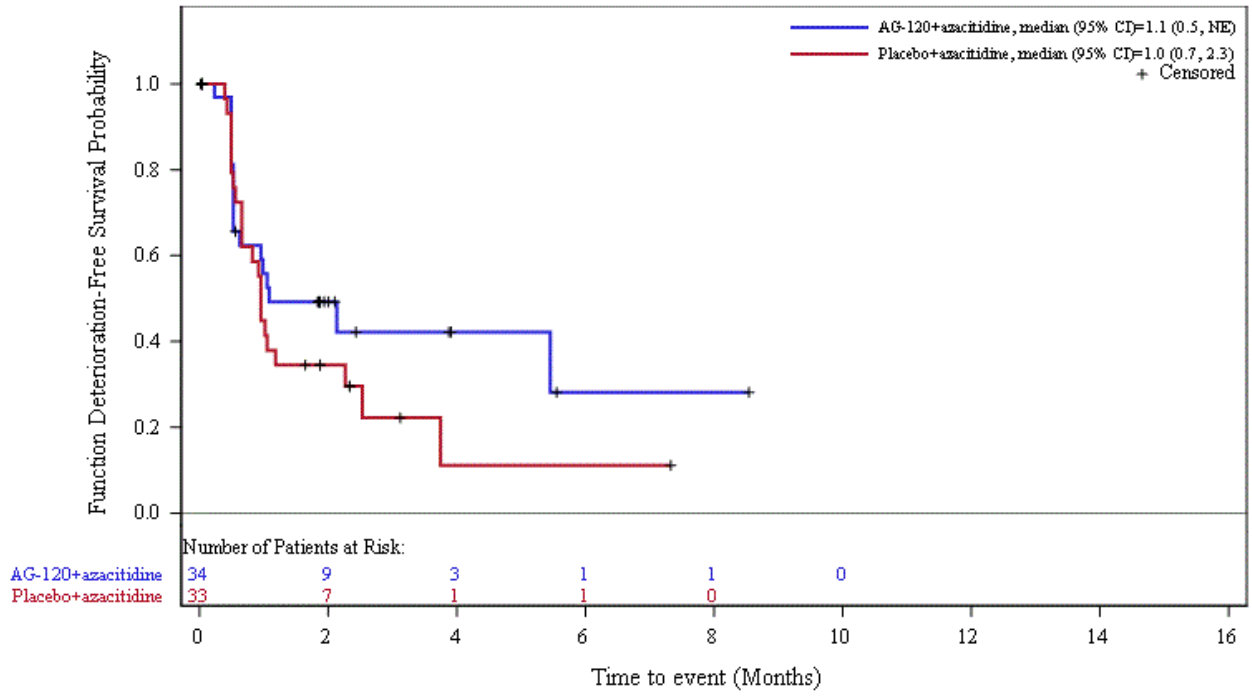

Abbildung 235: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

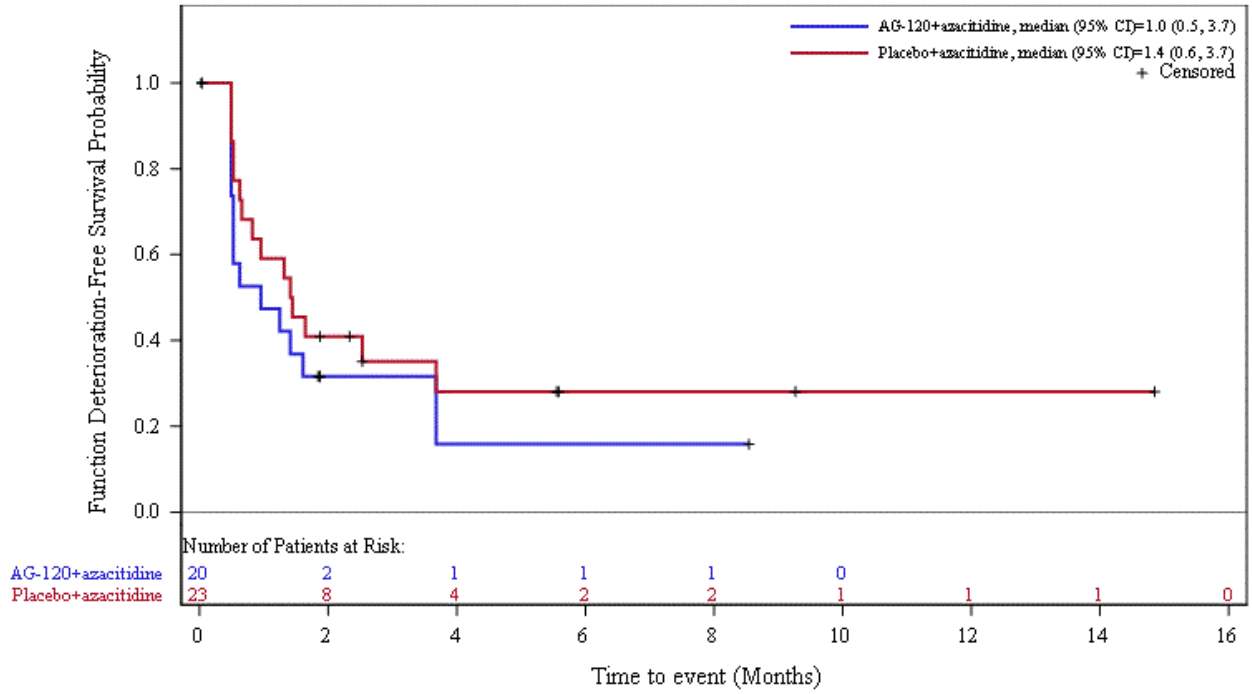

Abbildung 236: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

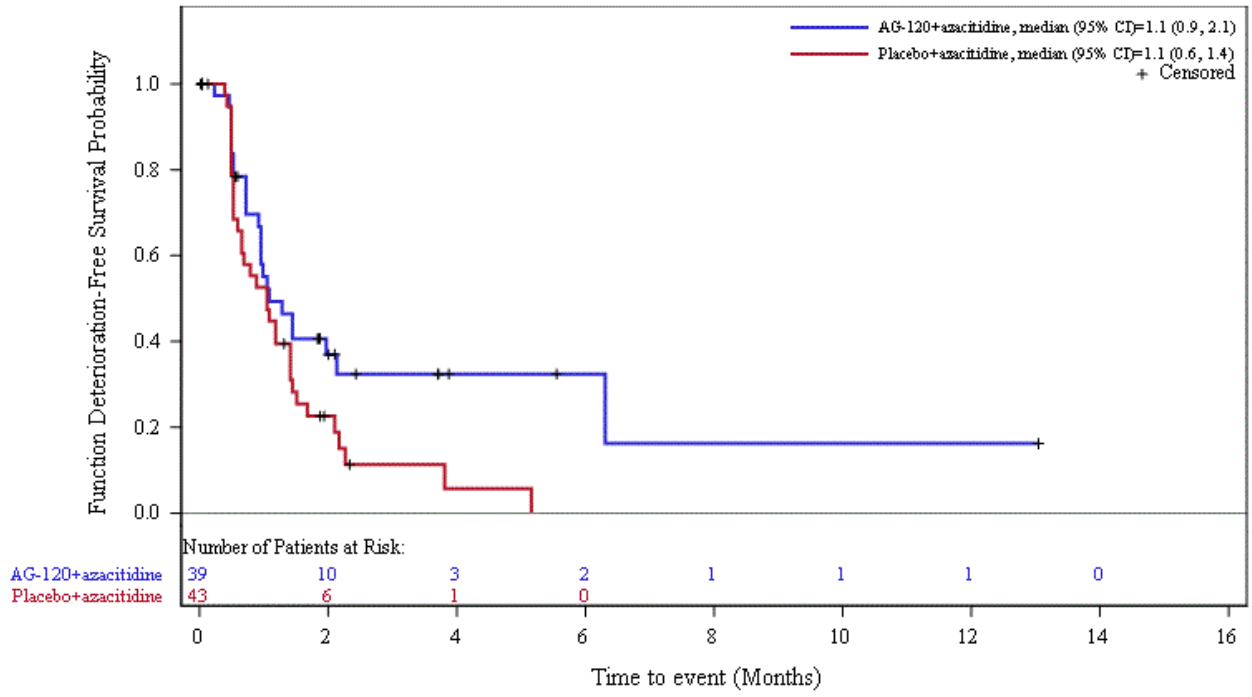

Abbildung 237: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

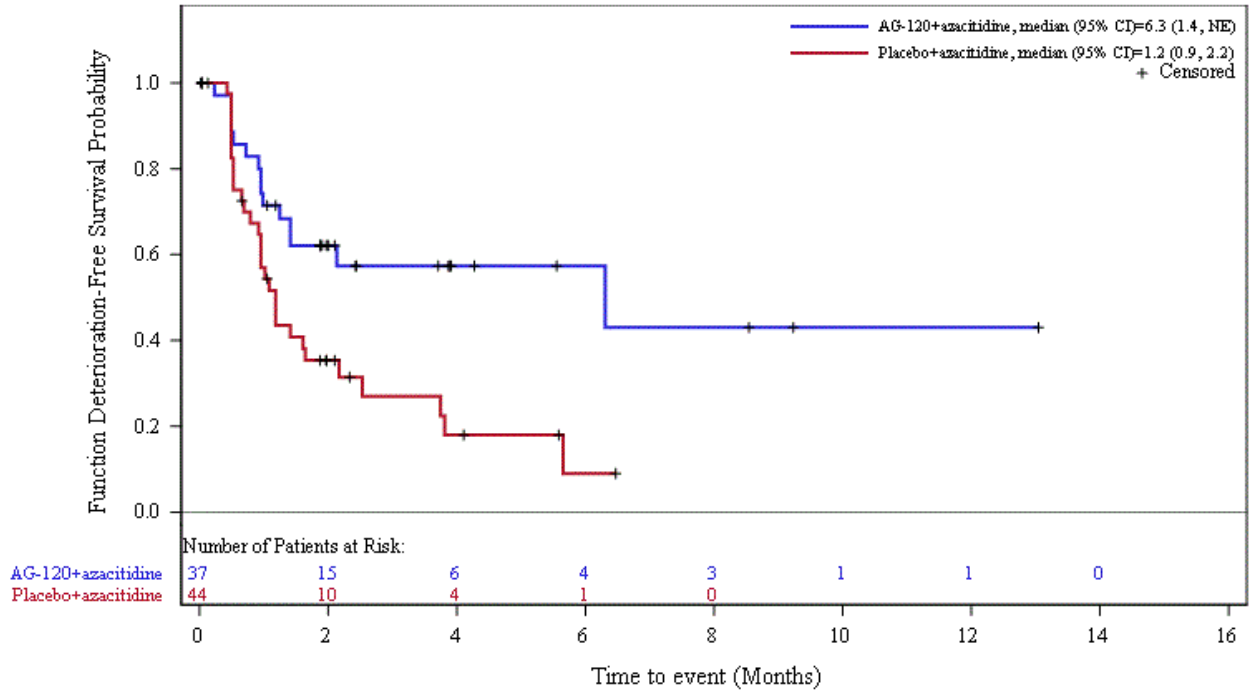

Abbildung 238: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

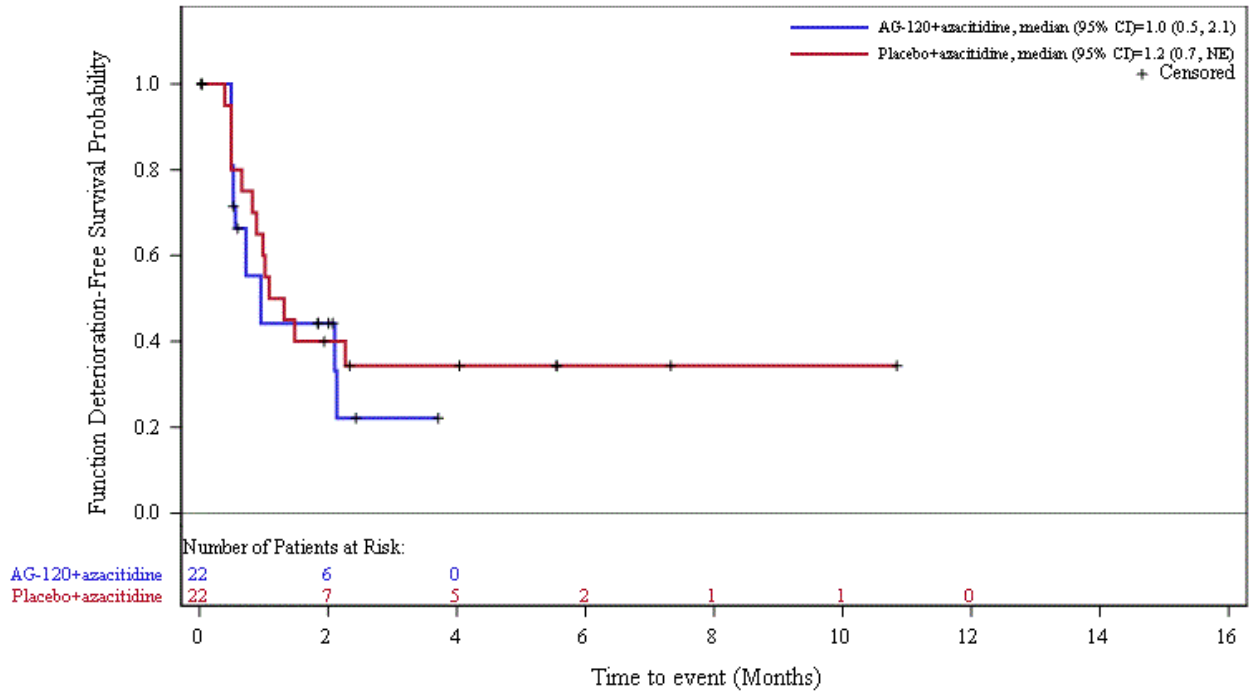

Abbildung 239: Kaplan-Meier Kurve für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.2.3 Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
Subgruppe	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]
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/20 (40,0 %)	10/23 (43,5 %)	0,87 [0,26; 2,93]	0,92 [0,45; 1,87]	-0,03 [-0,33; 0,26]	0,8197
≥ 75 Jahre	19/39 (48,7 %)	6/43 (14,0 %)	5,86 [2,02; 17,03]	3,49 [1,55; 7,84]	0,35 [0,16; 0,54]	0,0007
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/20 (40,0 %)	11/23 (47,8 %)	0,73 (0,22; 2,44]	0,84 [0,42; 1,66]	-0,08 [-0,37; 0,22]	0,6105

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + Azacitidin Patienten mit Ereignis n/N (%)	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin OR [a] [95 %-KI]	 RR [a] [95 %-KI]	 RD [a] [95 %-KI]	 p-Wert [b]
≥ 75 Jahre	23/39 (59,0 %)	9/44 (20,5 %)	5,59 [2,12; 14,77]	2,88 [1,52; 5,46]	0,39 [0,19; 0,58]	0,0003

a: Die OR, RR und RD sowie die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, unstratifiziert.

b: p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, unstratifiziert.

AML: akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfizenzintervall; N: Anzahl, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) zeigen sich in der Gesamtpopulation weder zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 noch zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 signifikante Interaktionen.

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) bei der Subgruppe Alter in der adaptierten AML-Subpopulation das Chance für das Erreichen in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe Alter < 75 Jahre statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,45; 1,87], p-Wert: 0,8197). Der Effekt in der Gruppe Alter ≥ 75 Jahre ist entgegengerichtet und statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 3,49 [1,55; 7,84], p-Wert: 0,0007). Die Ergebnisse für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 sind ähnlich. Für die Gruppe Alter < 75 Jahre ist die Chance für ein Erreichen der Transfusionsfreiheit in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,42; 1,66], p-Wert: 0,6105). Der Effekt in der Gruppe Alter ≥ 75 Jahre ist entgegengerichtet und statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 2,88 [1,52; 5,46], p-Wert: 0,0003).

4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	32/33 (97,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	31/31 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,72 [0,41; 1,29]	0,2714
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	42/42 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,65 [0,96; 2,82]	0,0677
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	32/33 (97,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	31/31 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,72 [0,41; 1,29]	0,2714
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	42/42 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,65 [0,96; 2,82]	0,0677
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	33/34 (97,1 %)	0,1 [0,0; 0,2]	31/31 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,66 [0,37; 1,18]	0,1569
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,63 [0,96; 2,78]	0,0707
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	30/31 (96,8 %)	0,1 [0,0; 0,1]	37/37 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,70 [0,39; 1,23]	0,2123
Männlich	41/41 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	37/37 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,38 [0,81; 2,35]	0,2355
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	33/34 (97,1 %)	0,1 [0,0; 0,2]	31/31 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,66 [0,37; 1,18]	0,1569
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,63 [0,96; 2,78]	0,0707
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	30/31 (96,8 %)	0,1 [0,0; 0,1]	37/37 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,70 [0,39; 1,23]	0,2123
Männlich	41/41 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	37/37 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,38 [0,81; 2,35]	0,2355

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/20 (95,0 %)	0,2 [0,0; 0,4]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,67 [0,34; 1,34]	0,2552
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	42/42 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,65 [0,96; 2,82]	0,0677
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/20 (95,0 %)	0,2 [0,0; 0,4]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,67 [0,34; 1,34]	0,2552
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	42/42 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,65 [0,96; 2,82]	0,0677
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	9/36 (25,0 %)	NE [17,0; NE]	14/44 (31,8 %)	NE [9,8; NE]	0,58 [0,25; 1,35]	0,2033
≥ 2	12/22 (54,5 %)	5,1 [0,9; 20,7]	4/21 (19,0 %)	10,8 [10,8; NE]	2,47 [0,77; 7,94]	0,1180
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	9/36 (25,0 %)	NE [17,0; NE]	14/44 (31,8 %)	NE [9,8; NE]	0,58 [0,25; 1,35]	0,2033
≥ 2	12/22 (54,5 %)	5,1 [0,9; 20,7]	4/21 (19,0 %)	10,8 [10,8; NE]	2,47 [0,77; 7,94]	0,1180
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/20 (95,0 %)	0,2 [0,0; 0,4]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,67 [0,34; 1,34]	0,2552
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,63 [0,96; 2,78]	0,0707
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/20 (95,0 %)	0,2 [0,0; 0,4]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,67 [0,34; 1,34]	0,2552
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,63 [0,96; 2,78]	0,0707
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/36 (30,6 %)	NE [19,2; NE]	15/45 (33,3 %)	NE [9,8; NE]	0,58 [0,25; 1,31]	0,1861

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]
≥ 2	13/22 (59,1 %)	8,5 [0,9; NE]	4/21 (19,0 %)	NE [10,8; NE]	2,57 [0,81; 8,21]	0,0986
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/36 (30,6 %)	NE [19,2; NE]	15/45 (33,3 %)	NE [9,8; NE]	0,58 [0,25; 1,31]	0,1861
≥ 2	13/22 (59,1 %)	8,5 [0,9; NE]	4/21 (19,0 %)	NE [10,8; NE]	2,57 [0,81; 8,21]	0,0986

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.

AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt UE bei der Subgruppe Alter in der Gesamtpopulation das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe < 75 Jahre statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,41; 1,29], p-Wert: 0,2714). Der Effekt in der Gruppe ≥ 75 Jahre ist entgegengerichtet und ebenfalls statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,65 [0,96; 2,82], p-Wert: 0,0677). Die Ergebnisse für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 sind ähnlich. In der Gesamtpopulation ist für die Gruppe < 75 Jahre das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo+ Azacitidin-Gruppe statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,37; 1,18], p-Wert: 0,1569). Der Effekt in der Gruppe ≥ 75 Jahre ist entgegengerichtet und ebenfalls statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,63 [0,96; 2,78], p-Wert: 0,0707). Die Ergebnisse in der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation. Die Analysen der UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten jeweils die gleichen Ergebnisse.

Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 ist für den Endpunkt UE bei der Subgruppe Geschlecht in der Gesamtpopulation das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe weiblich statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,39; 1,23], p-Wert: 0,2123). Der Effekt in der Gruppe männlich ist entgegengerichtet und ebenfalls statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 1,38 [0,81; 2,35], p-Wert: 0,2355). Die Analysen der UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten jeweils die gleichen Ergebnisse.

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen, bei der Subgruppe ECOG-PS zu Studienbeginn in der adaptierten AML-Subpopulation das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe ECOG-PS = 0 statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,25; 1,35], p-Wert: 0,2033). Der Effekt in der Gruppe ECOG-PS ≥ 2 ist entgegengerichtet und ebenfalls statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 2,47 [0,77; 7,94], p-Wert: 0,1180). Die Ergebnisse für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 sind ähnlich. In der adaptierten AML-Subpopulation ist das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe ECOG-PS = 0 statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,25; 1,31], p-Wert: 0,1861). Der Effekt in der Gruppe ECOG-PS ≥ 2 ist entgegengerichtet und ebenfalls statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 2,57 [0,81; 8,21], p-Wert: 0,0986). Die Analysen der UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zeigten jeweils die gleichen Ergebnisse.

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

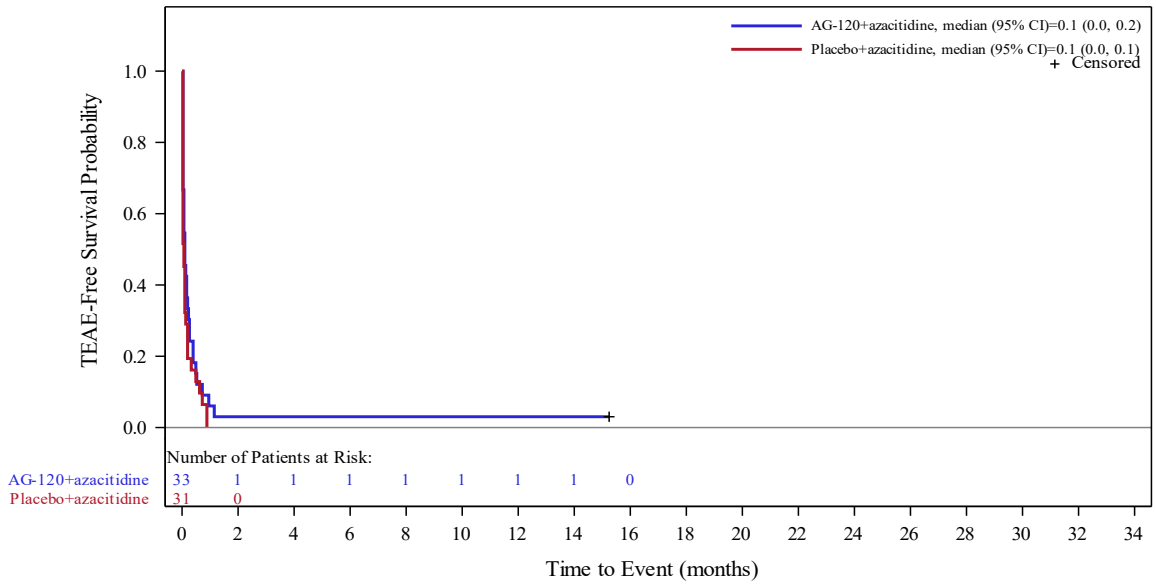

Abbildung 240: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

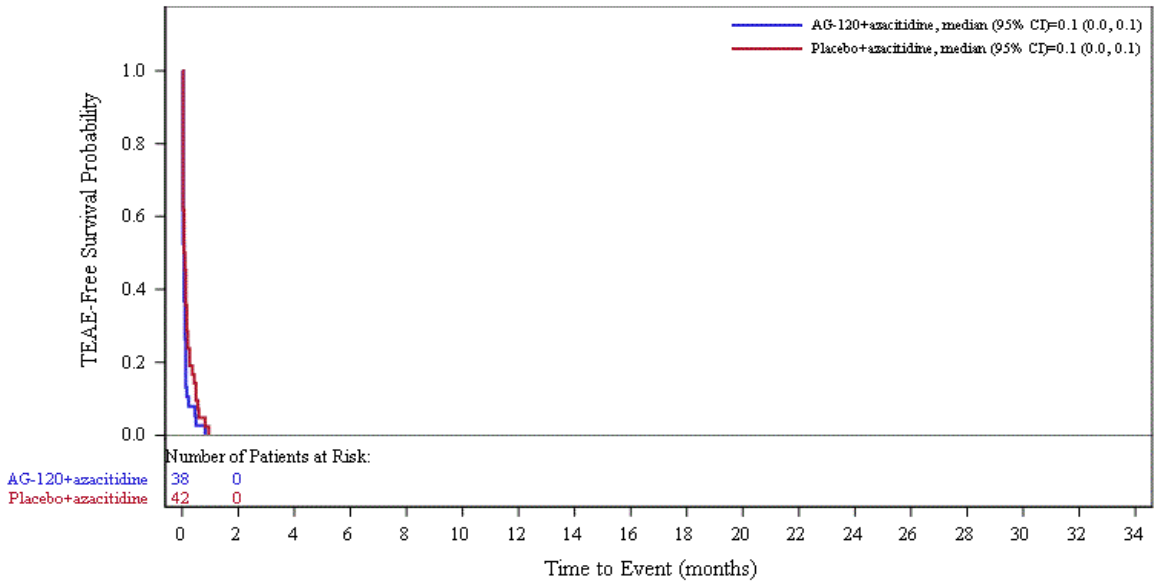

Abbildung 241: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

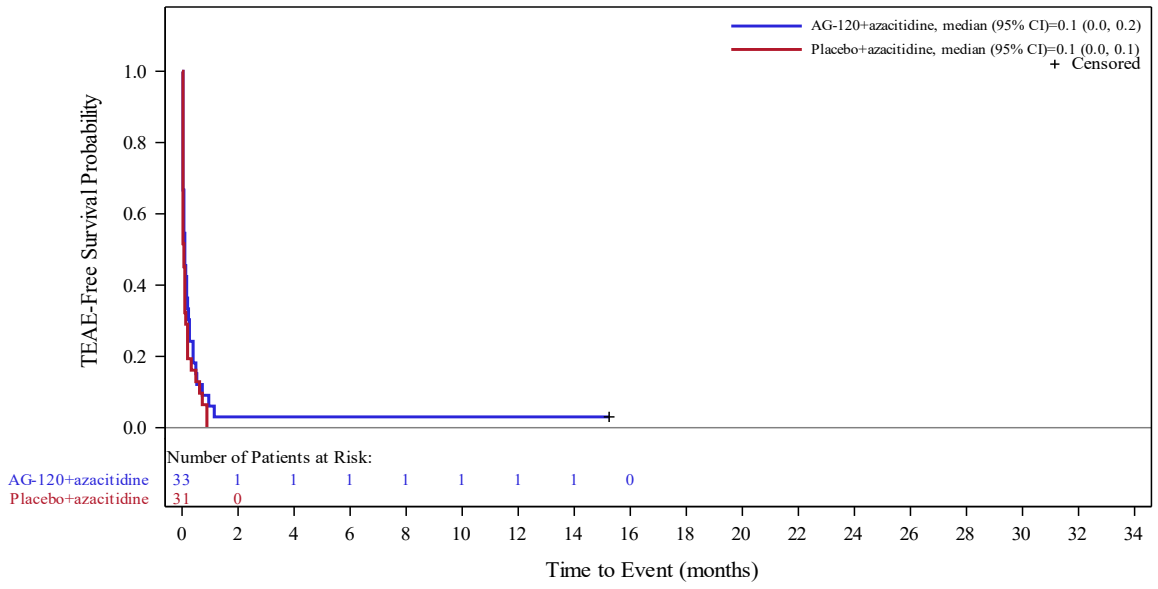

Abbildung 242: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

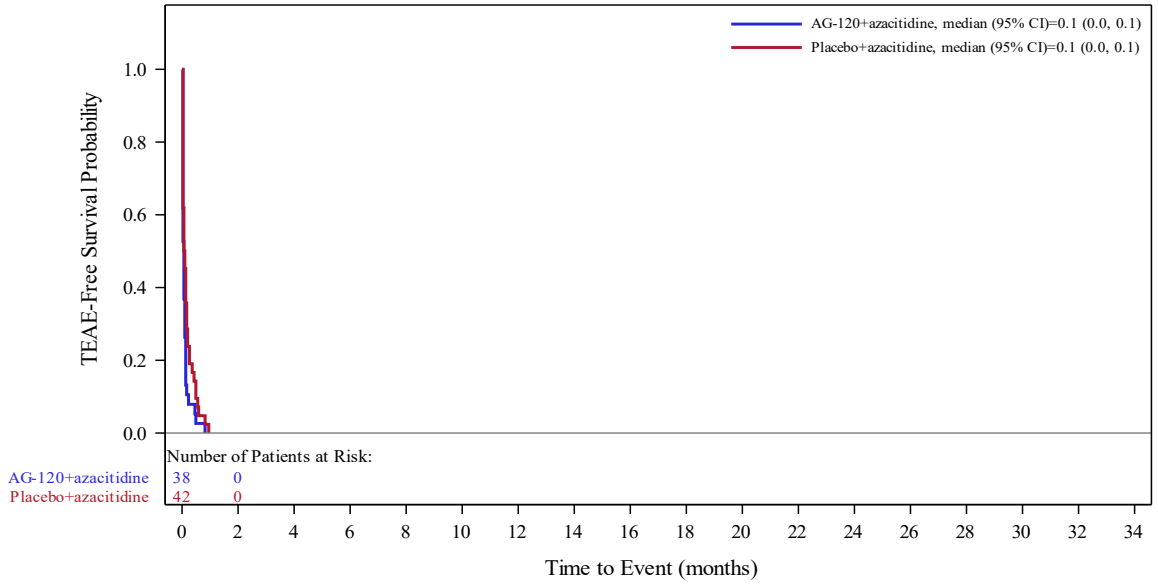

Abbildung 243: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

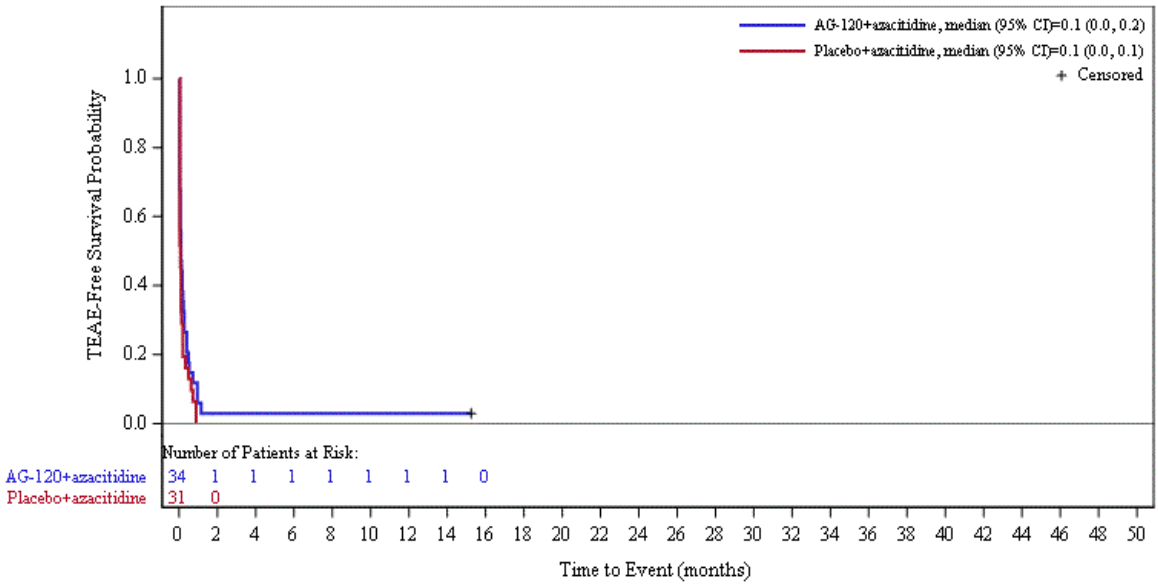

Abbildung 244: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

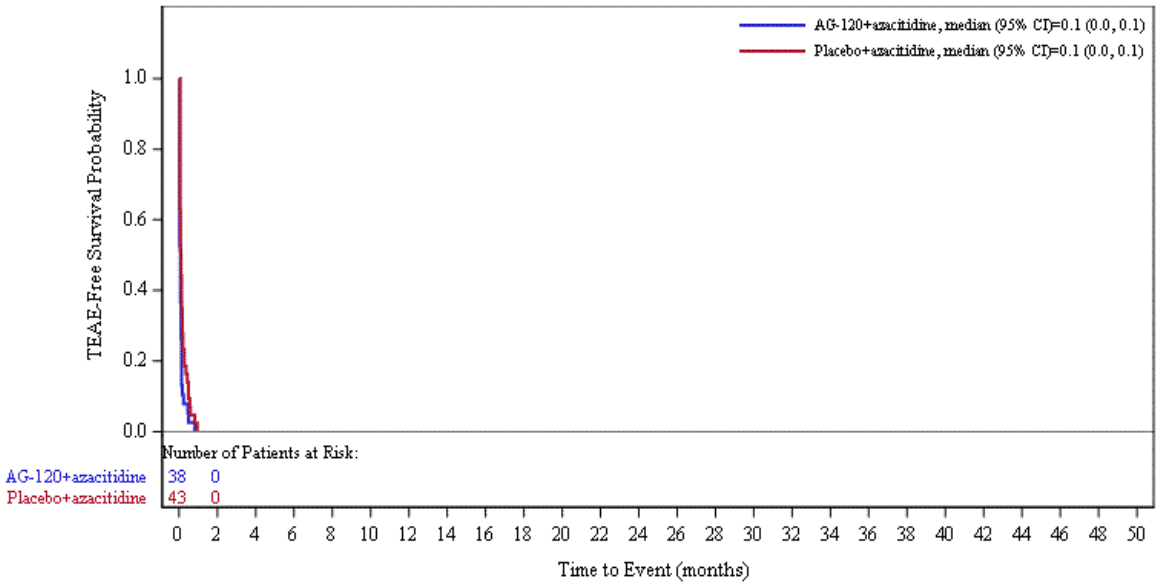

Abbildung 245: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

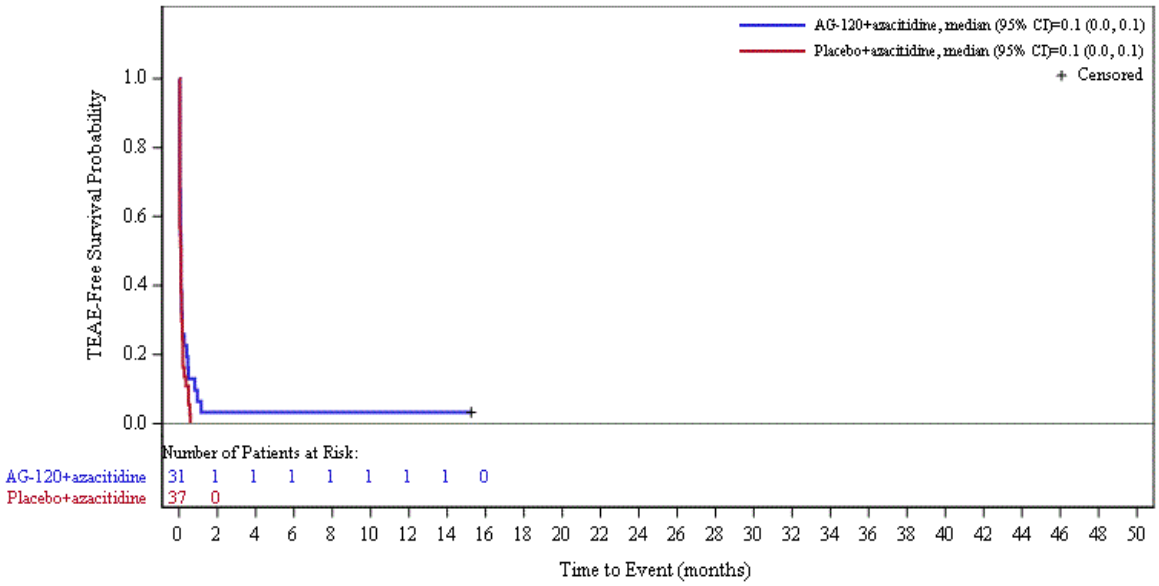

Abbildung 246: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

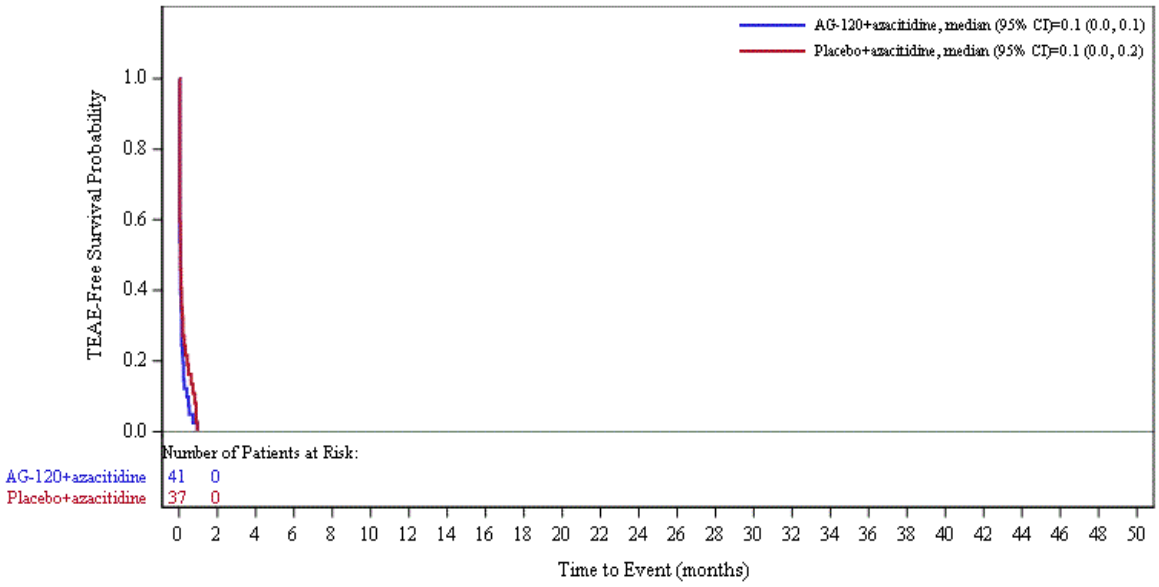

Abbildung 247: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

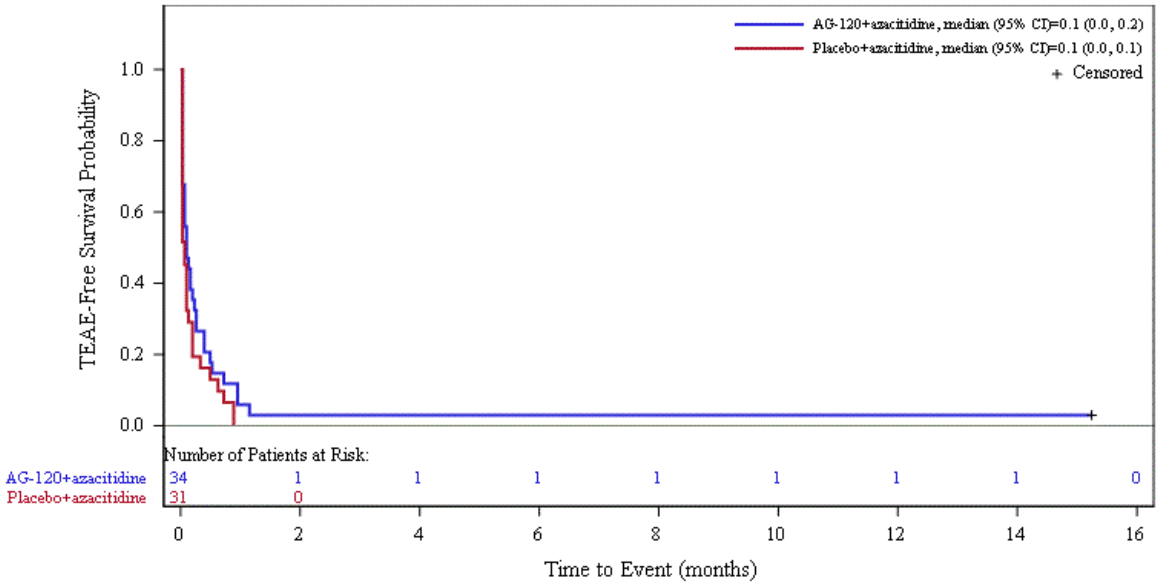

Abbildung 248: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

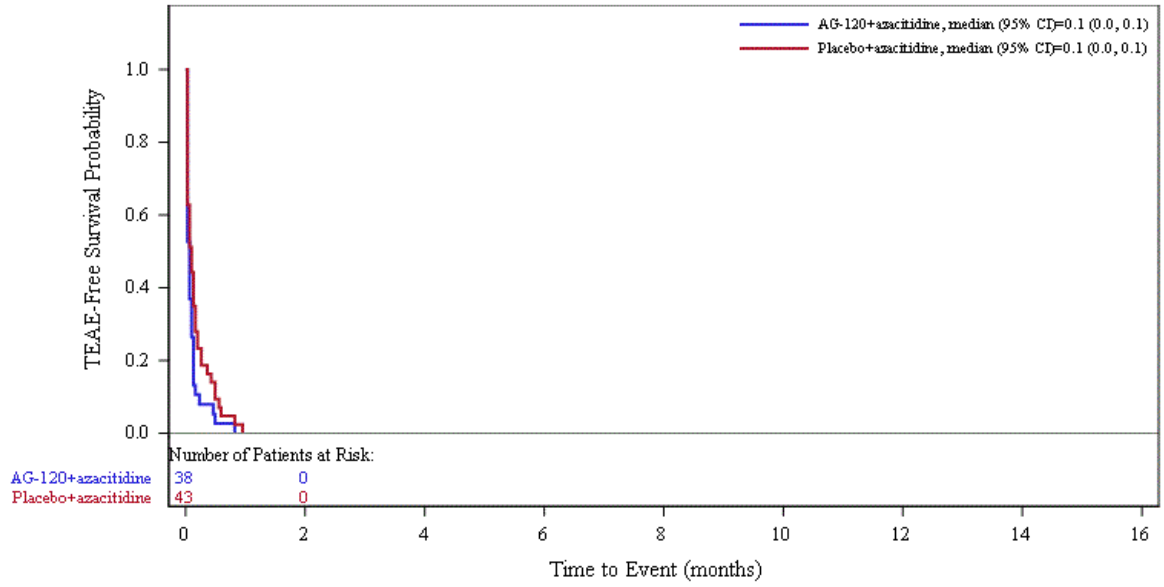

Abbildung 249: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

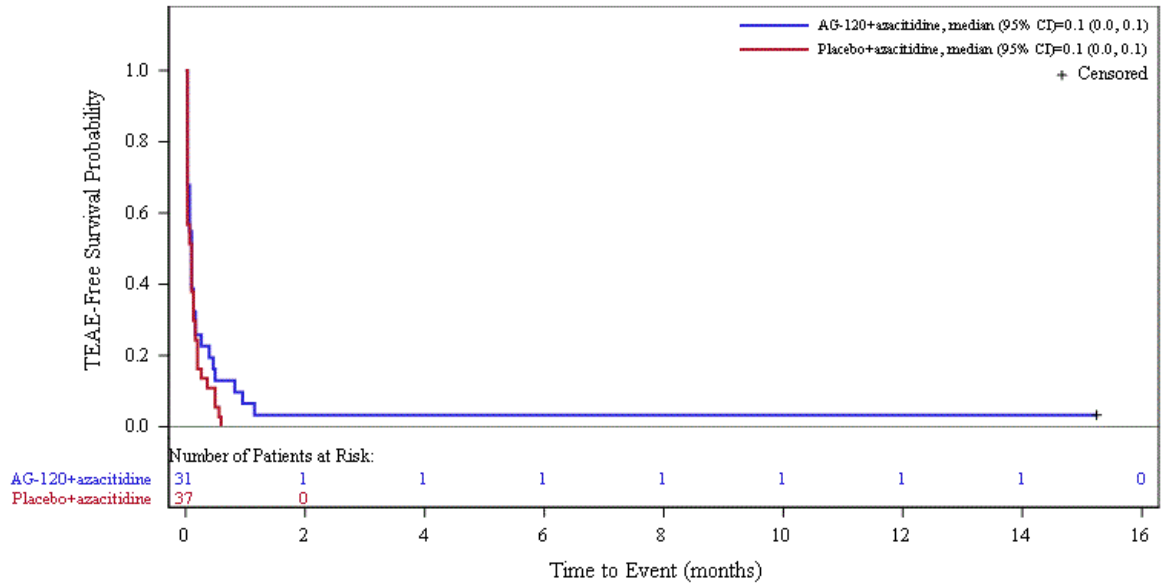

Abbildung 250: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

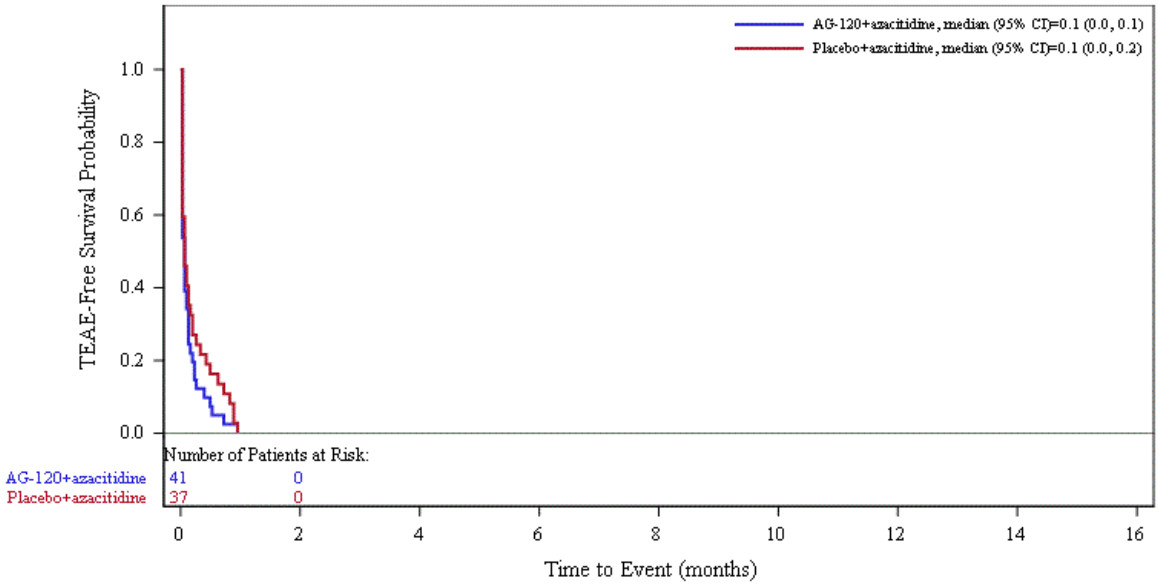

Abbildung 251: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

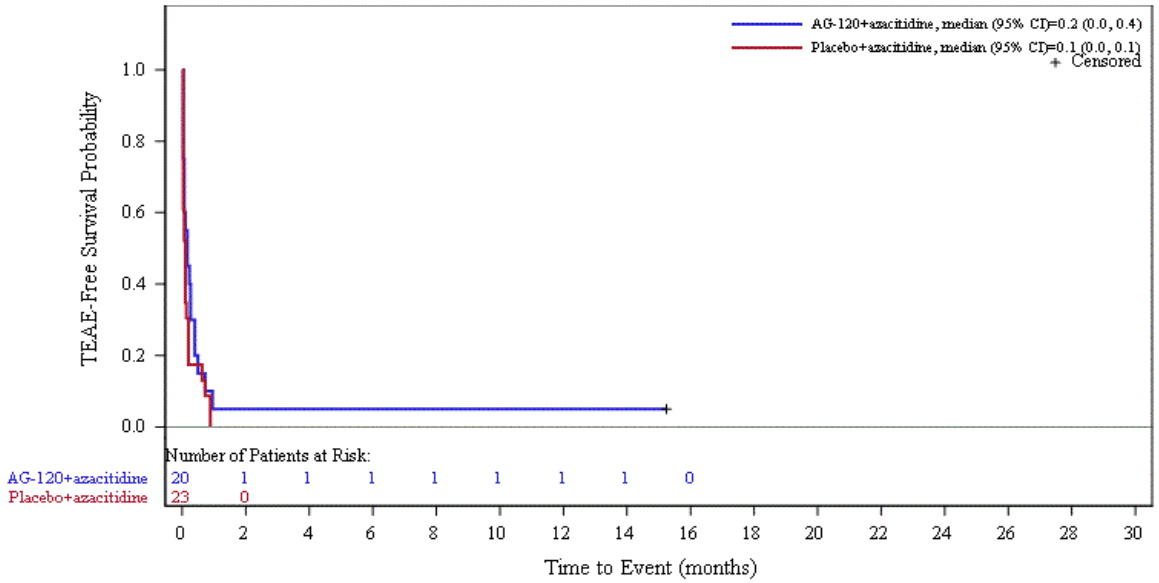

Abbildung 252: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

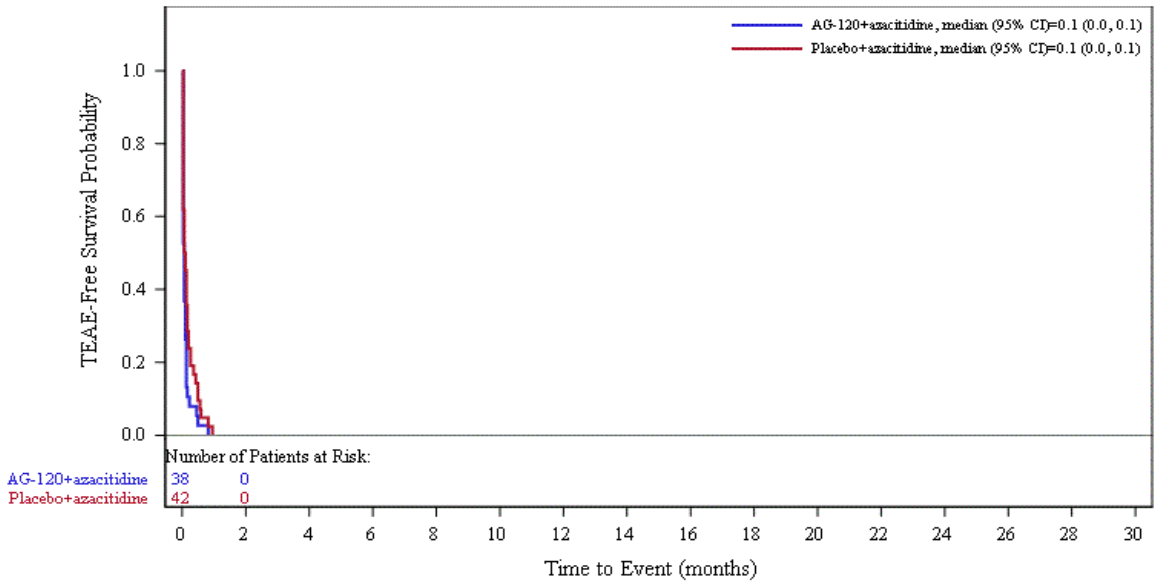

Abbildung 253: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

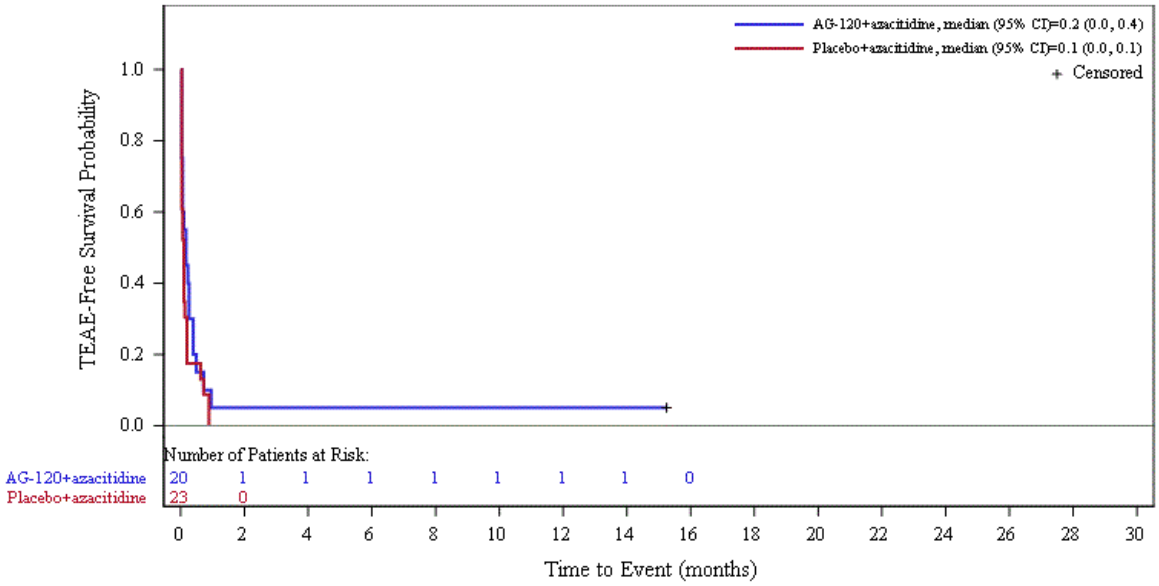

Abbildung 254: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

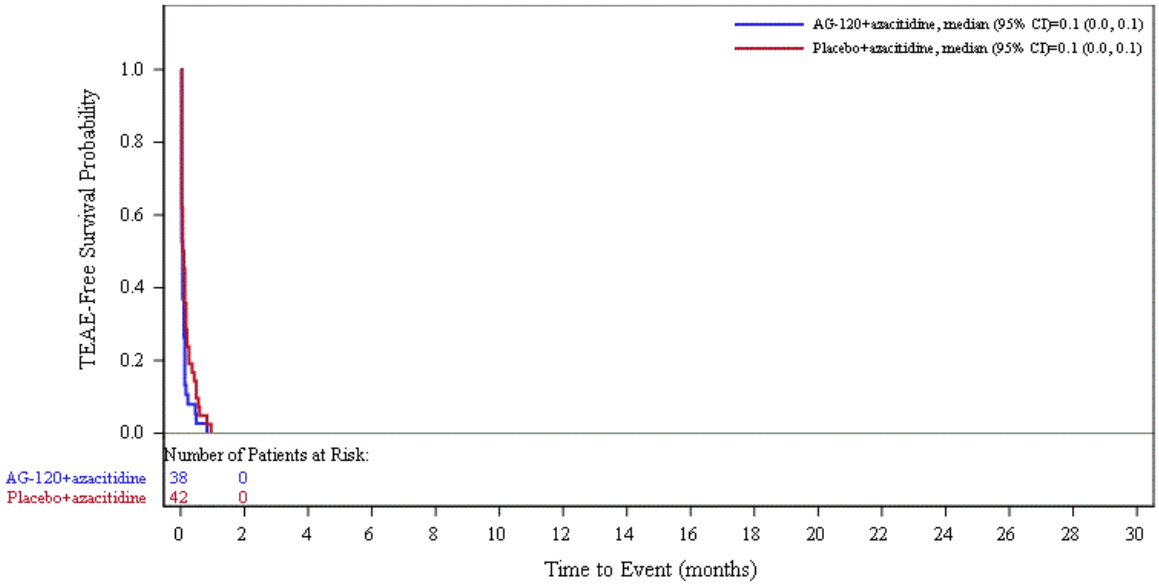

Abbildung 255: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

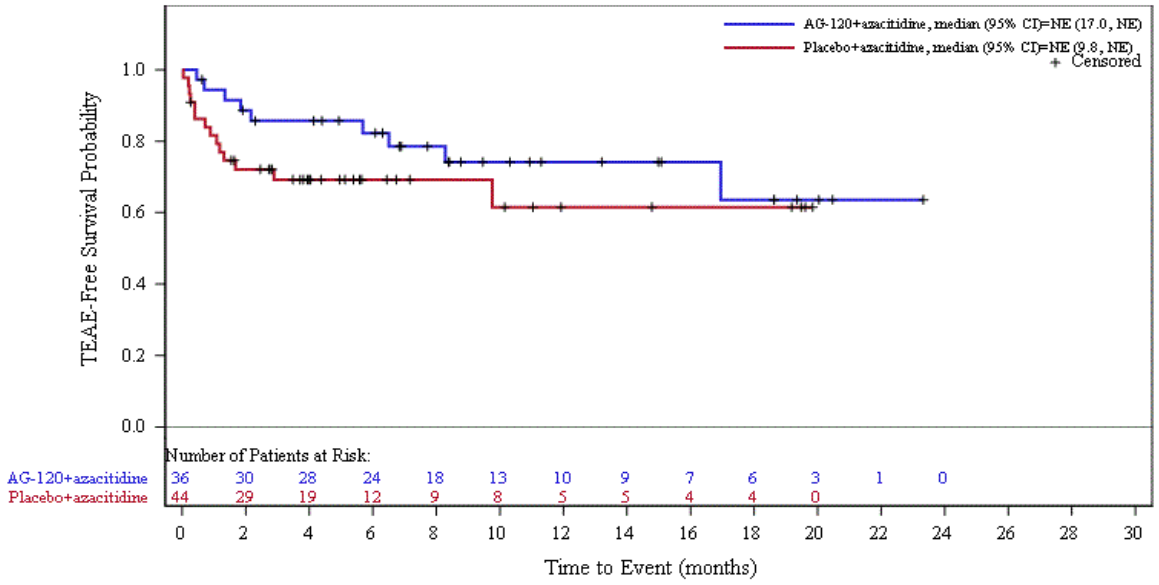

Abbildung 256: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

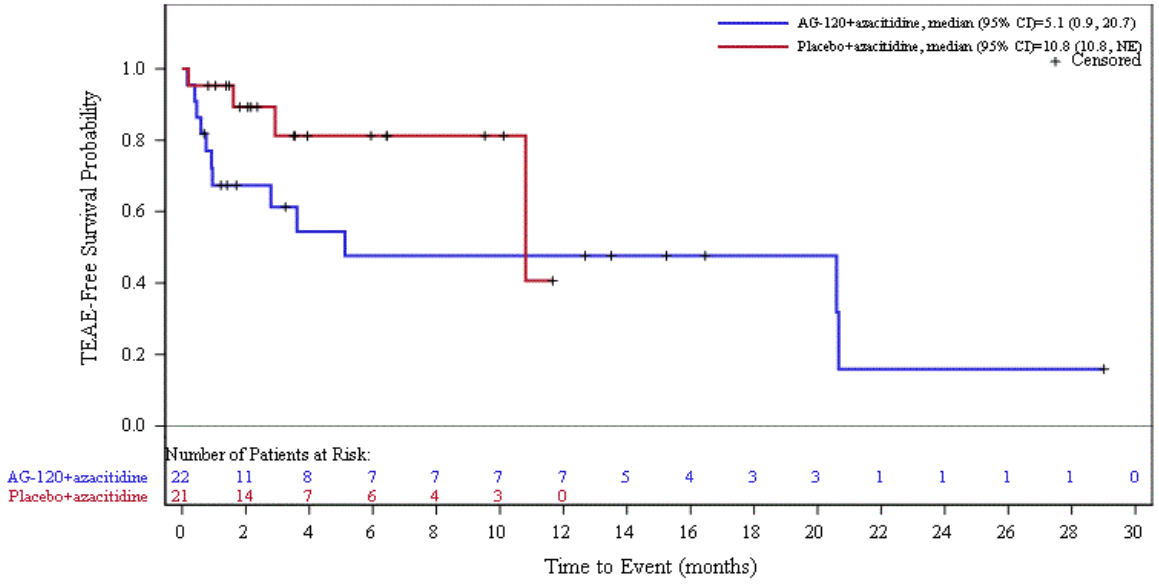

Abbildung 257: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

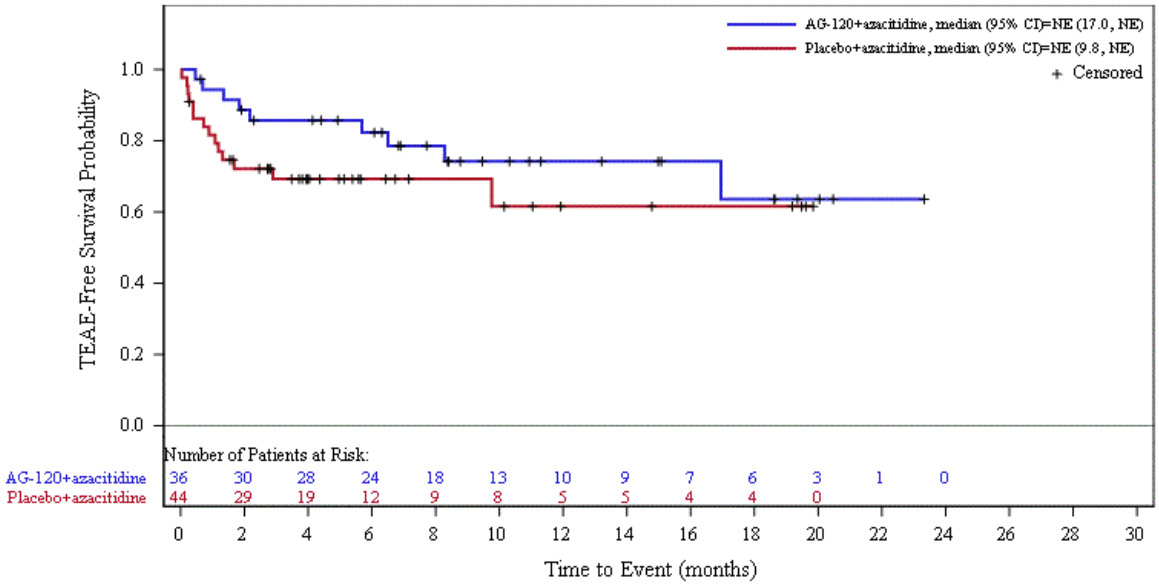

Abbildung 258: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

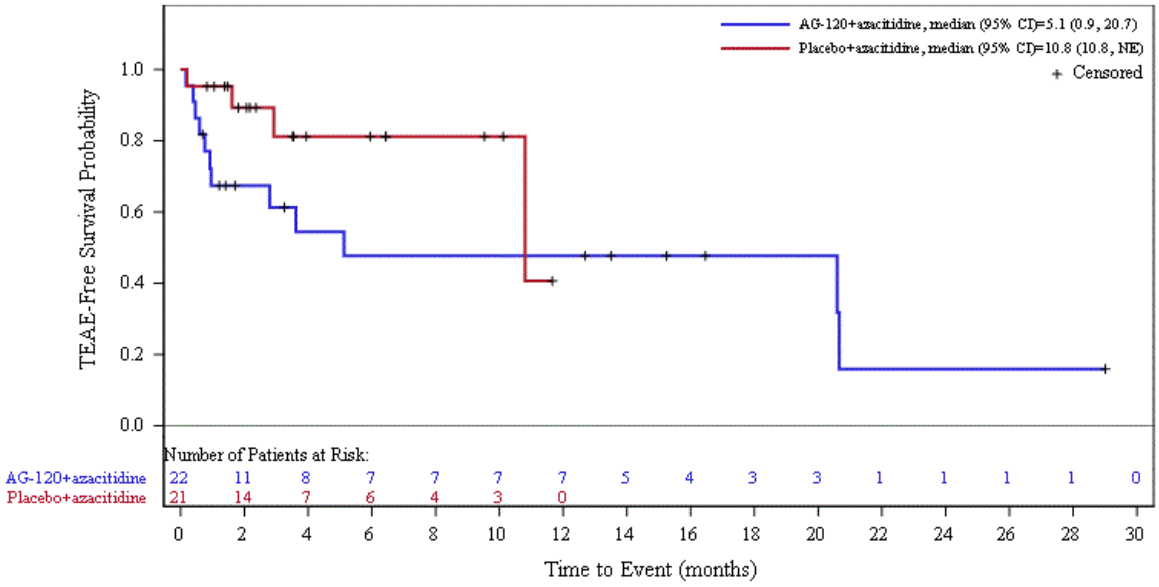

Abbildung 259: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

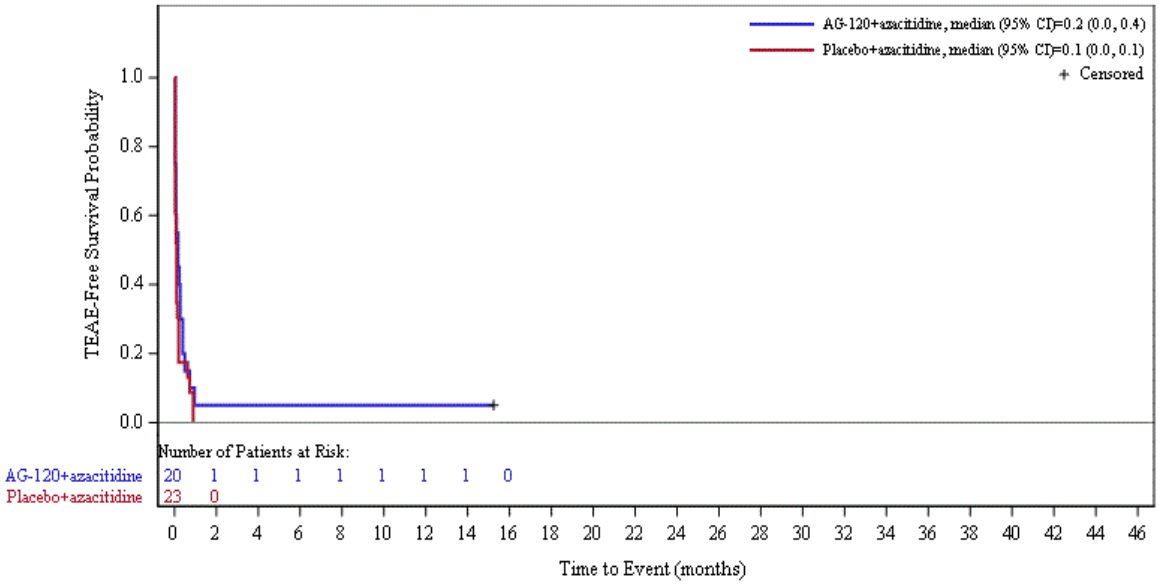

Abbildung 260: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

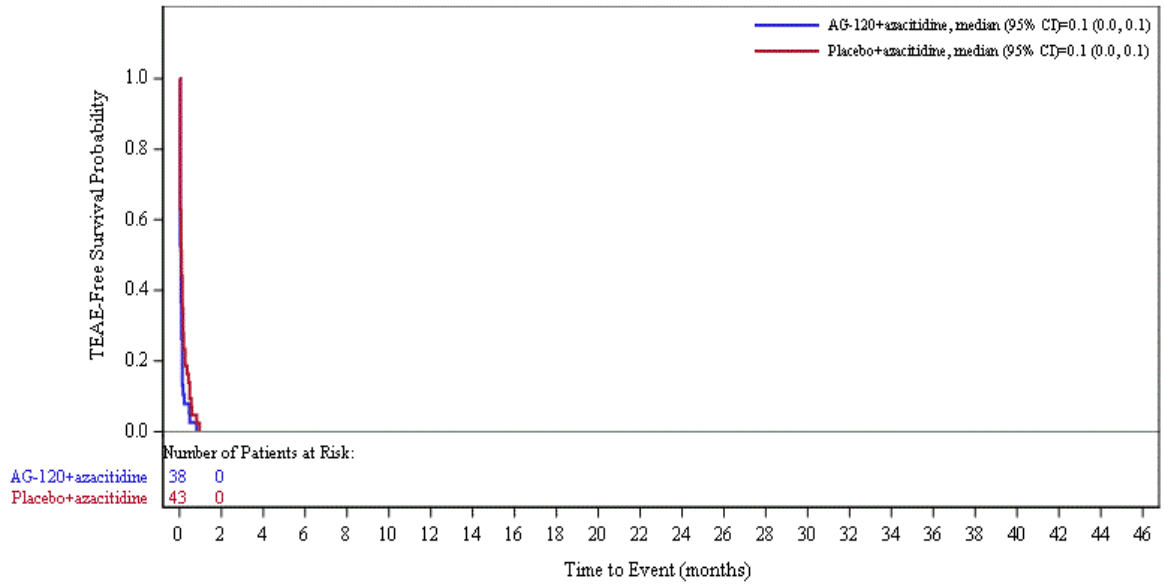

Abbildung 261: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

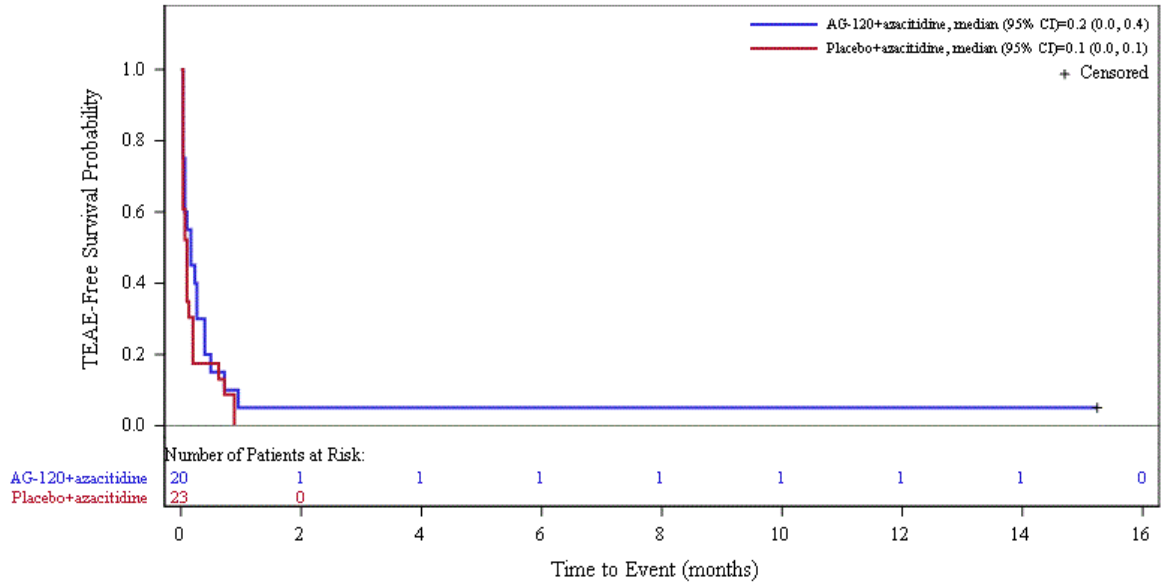

Abbildung 262: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

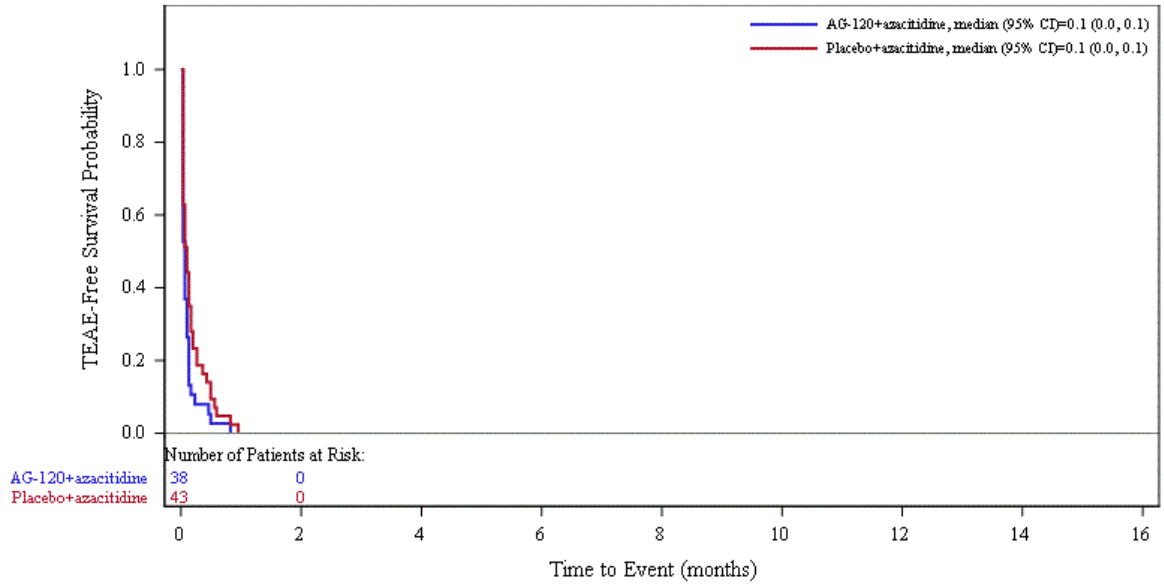

Abbildung 263: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

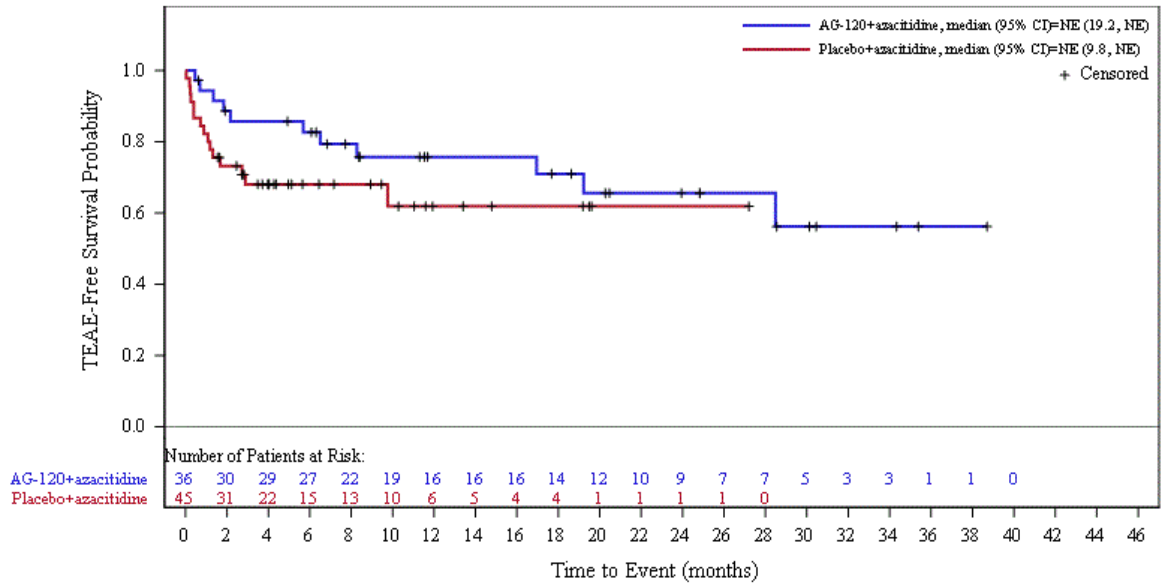

Abbildung 264: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

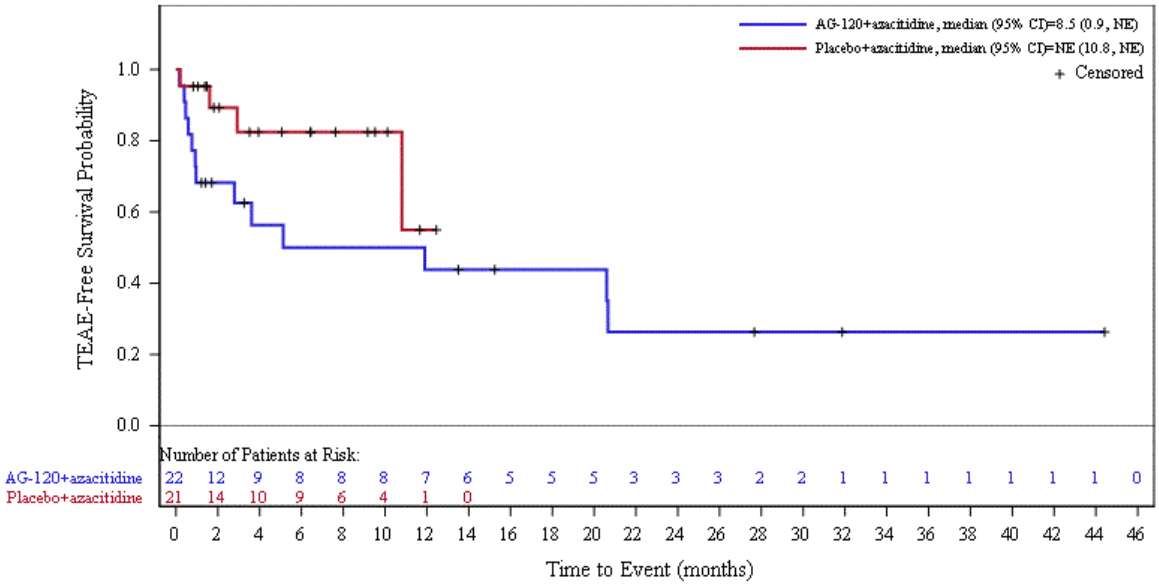

Abbildung 265: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

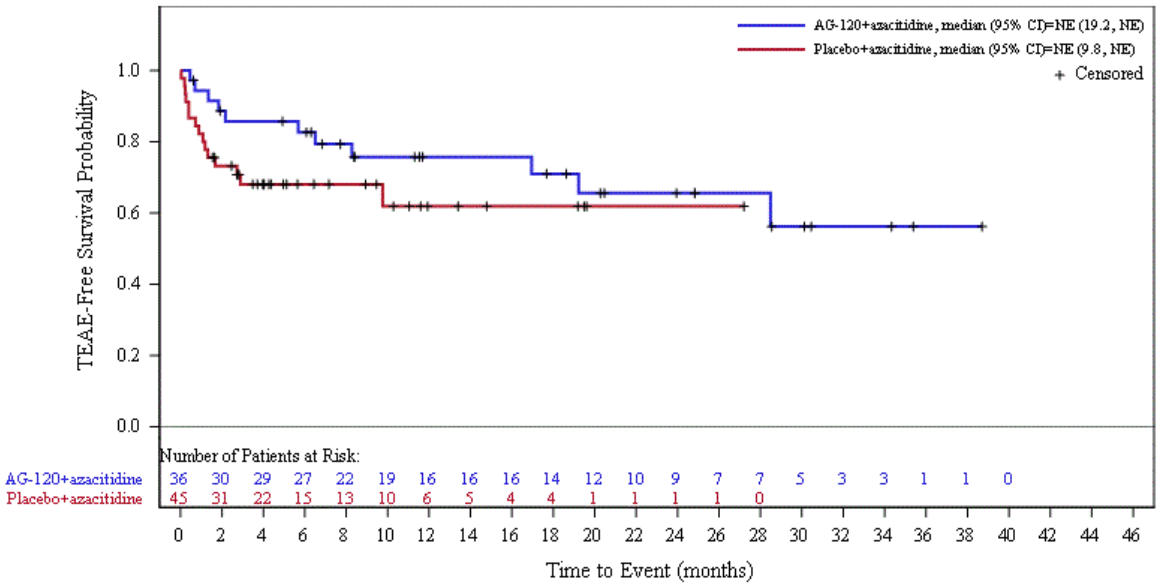

Abbildung 266: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

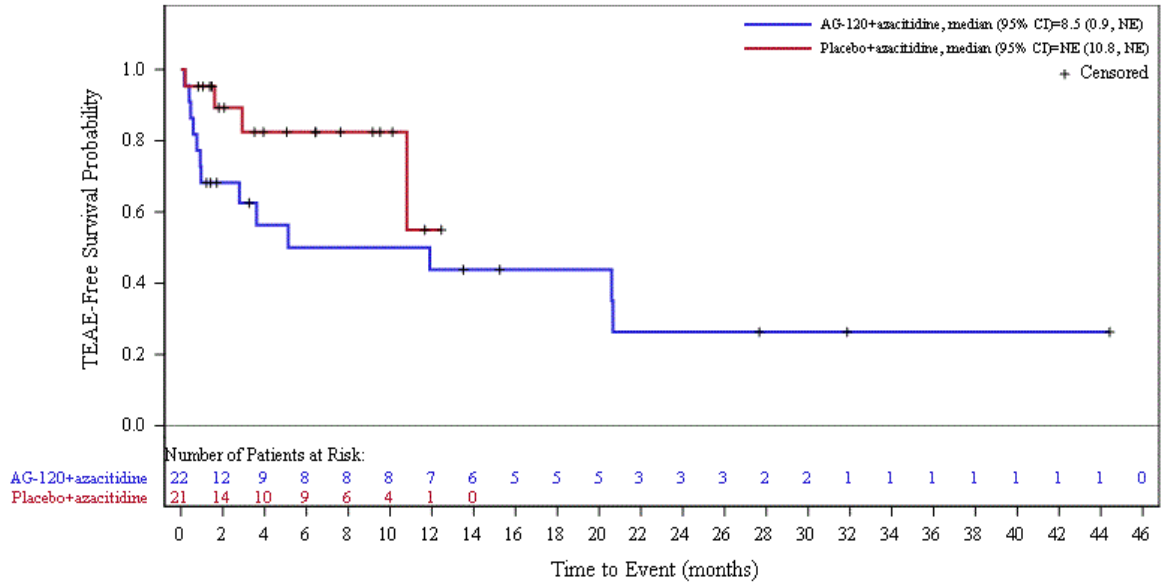

Abbildung 267: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für UE von besonderem Interesse und weitere UE von Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ivosidenib + Azacitidin**		**Placebo + Azacitidin**		**Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	
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]**
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/16 (56,3 %)	11,7 [1,3; NE]	3/24 (12,5 %)	NE [NE; NE]	3,79 [1,01; 14,19]	0,0338
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	15/28 (53,6 %)	2,8 [0,9; NE]	10/25 (40,0 %)	6,8 [2,3; NE]	1,31 [0,58; 2,96]	0,5132
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	5/27 (18,5 %)	NE [NE; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [1,9; NE]	0,47 [0,15; 1,47]	0,1846

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	9/53 (17,0 %)	NE [NE; NE]	19/53 (35,8 %)	NE [3,5; NE]	0,42 [0,19; 0,94]	0,0302
nein	6/18 (33,3 %)	NE [1,8; NE]	3/20 (15,0 %)	NE [NE; NE]	2,20 [0,55; 8,82]	0,2555
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9$/l	14/51 (27,5 %)	NE [NE; NE]	30/49 (61,2 %)	2,8 [1,0; 5,8]	0,37 [0,19; 0,70]	0,0015
$> 5 \times 10^9$/l	11/21 (52,4 %)	11,5 [1,8; NE]	8/25 (32,0 %)	NE [2,1; NE]	0,91 [0,34; 2,46]	0,8530
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	9/54 (16,7 %)	NE [NE; NE]	19/53 (35,8 %)	NE [3,5; NE]	0,41 [0,19; 0,92]	0,0256
nein	7/18 (38,9 %)	NE [1,8; NE]	4/21 (19,0 %)	NE [NE; NE]	1,91 [0,55; 6,63]	0,2975
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	14/49 (28,6 %)	NE [NE; NE]	13/50 (26,0 %)	NE [5,8; NE]	1,04 [0,48; 2,22]	0,9256
Japan / Rest der Welt	2/23 (8,7 %)	NE [NE; NE]	10/24 (41,7 %)	NE [1,3; NE]	0,17 [0,04; 0,78]	0,0099
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9$/l	10/41 (24,4 %)	NE [NE; NE]	27/44 (61,4 %)	2,1 [1,0; 7,4]	0,32 [0,15; 0,67]	0,0014
$> 5 \times 10^9$/l	8/17 (47,1 %)	4,9 [0,8; NE]	6/21 (28,6 %)	NE [2,1; NE]	1,38 [0,47; 4,03]	0,5528
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	8/42 (19,0 %)	NE [NE; NE]	17/46 (37,0 %)	NE [2,1; NE]	0,46 [0,20; 1,07]	0,0634

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]
nein	6/16 (37,5 %)	NE [0,9; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	2,39 [0,60; 9,61]	0,2051
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	12/39 (30,8 %)	NE [3,1; NE]	11/43 (25,6 %)	NE [5,8; NE]	1,19 [0,52; 2,71]	0,6776
Japan / Rest der Welt	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	9/22 (40,9 %)	NE [1,0; NE]	0,21 [0,05; 0,99]	0,0303
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	6/25 (24,0 %)	NE [15,1; NE]	14/34 (41,2 %)	6,8 [2,3; NE]	0,45 [0,17; 1,21]	0,1048
Männlich	18/33 (54,5 %)	11,7 [1,5; NE]	8/32 (25,0 %)	17,1 [4,3; NE]	1,61 [0,69; 3,78]	0,2675
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9$/l	11/41 (26,8 %)	NE [NE; NE]	29/45 (64,4 %)	2,1 [0,9; 5,8]	0,33 [0,16; 0,66]	0,0011
$> 5 \times 10^9$/l	11/17 (64,7 %)	10,6 [0,8; NE]	6/21 (28,6 %)	NE [2,1; NE]	1,34 [0,46; 3,89]	0,5946
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	8/42 (19,0 %)	NE [NE; NE]	17/46 (37,0 %)	NE [2,3; NE]	0,46 [0,20; 1,08]	0,0666
nein	7/16 (43,8 %)	11,5 [0,9; NE]	4/20 (20,0 %)	NE [NE; NE]	2,05 [0,59; 7,13]	0,2509
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	13/39 (33,3 %)	NE [3,1; NE]	11/44 (25,0 %)	NE [5,8; NE]	1,27 [0,57; 2,86]	0,5600
Japan / Rest der Welt	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	10/22 (45,5 %)	NE [1,0; NE]	0,19 [0,04; 0,87]	0,0170

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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]
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9$/l	8/41 (19,5 %)	NE [NE; NE]	18/45 (40,0 %)	NE [2,1; NE]	0,46 [0,20; 1,07]	0,0645
$> 5 \times 10^9$/l	7/17 (41,2 %)	NE [0,9; NE]	3/21 (14,3 %)	NE [3,8; NE]	2,13 [0,53; 8,56]	0,2739

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.

AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen bei der Subgruppe WHO-Klassifikation der AML in der Gesamtpopulation das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die AML mit genetischen Veränderungen statistisch signifikant erhöht (HR [95 %-KI]: 3,79 [1,01; 14,19], p-Wert: 0,0338). Der Effekt in der Gruppe AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen ist gleichgerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,31 [0,58; 2,96], p-Wert: 0,5132). Der Effekt in der Gruppe therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML ist entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,15; 1,47], p-Wert: 0,1846). Für die adaptierte AML-Subpopulation ergibt sich keine signifikante Interaktion.

Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 ist für den Endpunkt weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen bei der Subgruppe Leukozytenzahl zu Studienbeginn in der Gesamtpopulation das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe Leukozytenzahl zu Studienbeginn $\leq 5 \times 10^9$/l statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,37 [0,19; 0,70], p-Wert: 0,0015). Der Effekt in der Gruppe Leukozytenzahl zu Studienbeginn $> 5 \times 10^9$/l ist gleichgerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,34; 2,46], p-Wert: 0,8530). Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ergibt sich in der Gesamtpopulation keine signifikante Interaktion. Die Ergebnisse in der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation mit signifikanten Interaktionen zu beiden Datenschnitten.

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen bei der Subgruppe de-novo-Status gemäß

Prüfarztbewertung im eCRF in der Gesamtpopulation das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe ja statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,19; 0,94], p-Wert: 0,0302). Der Effekt in der Gruppe nein ist entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 2,20 [0,55; 8,82], p-Wert: 0,2555). Die Ergebnisse für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 sind ähnlich. In der Gesamtpopulation ist das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe ja statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,19; 0,92], p-Wert: 0,0256). Der Effekt in der Gruppe nein ist entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,91 [0,55; 6,63], p-Wert: 0,2975). Die Ergebnisse in der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation.

Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 ist für den Endpunkt weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen bei der Subgruppe geographische Region in der Gesamtpopulation das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien statistisch nicht signifikant erhöht (HR [95 %-KI]: 1,04 [0,48; 2,22], p-Wert: 0,9256). Der Effekt in der Gruppe Japan / Rest der Welt ist entgegengerichtet und statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,17 [0,04; 0,78], p-Wert: 0,0099). Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ergibt sich in der Gesamtpopulation keine signifikante Interaktion. Die Ergebnisse in der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation mit signifikanten Interaktionen zu beiden Datenschnitten.

Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 ist für den Endpunkt weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen bei der Subgruppe Geschlecht in der adaptierten AML-Subpopulation das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe weiblich statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,17; 1,21], p-Wert: 0,1048). Der Effekt in der Gruppe männlich ist entgegengerichtet und ebenfalls nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,61 [0,69; 3,78], p-Wert: 0,2675).

Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 ist für den Endpunkt weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen bei der Subgruppe Leukozytenzahl zu Studienbeginn in der adaptierten AML-Subpopulation das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe Leukozytenzahl zu Studienbeginn $\leq 5 \times 10^9$/l statistisch nicht signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,20; 1,07], p-Wert: 0,0645). Der Effekt in der Gruppe Leukozytenzahl zu Studienbeginn $> 5 \times 10^9$/l ist entgegengerichtet und ebenfalls statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 2,13 [0,53; 8,56], p-Wert: 0,2739).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

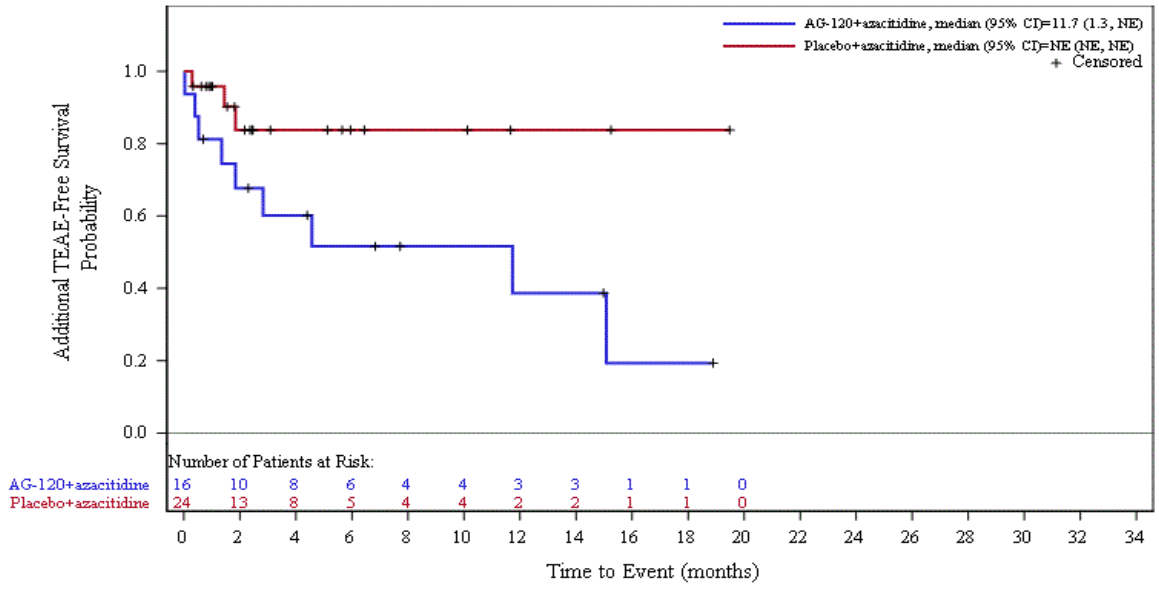

Abbildung 268: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (AML mit genetischen Veränderungen) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

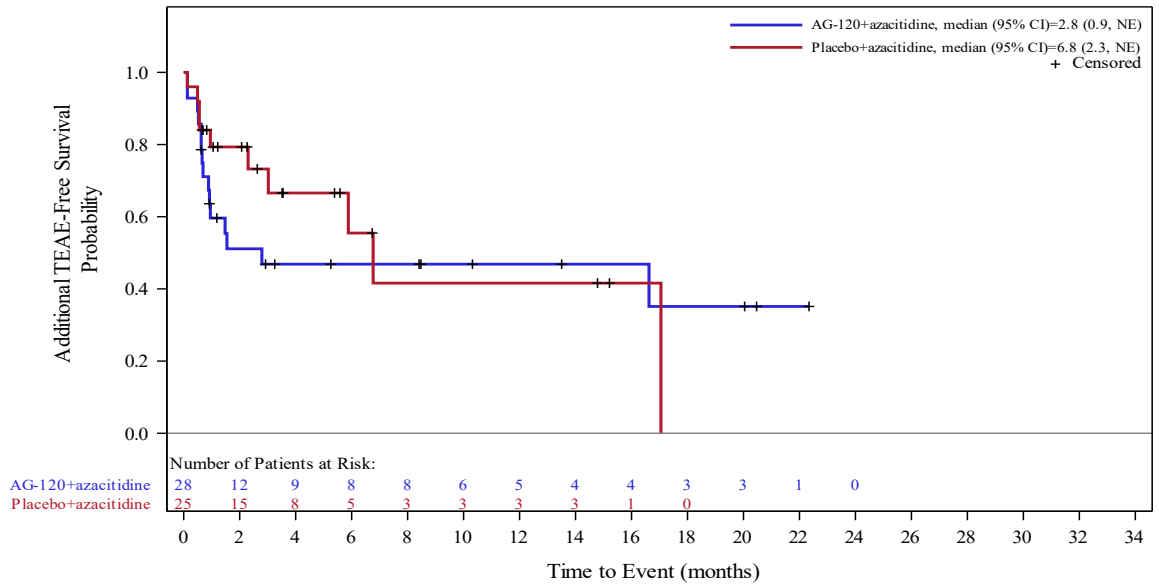

Abbildung 269: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

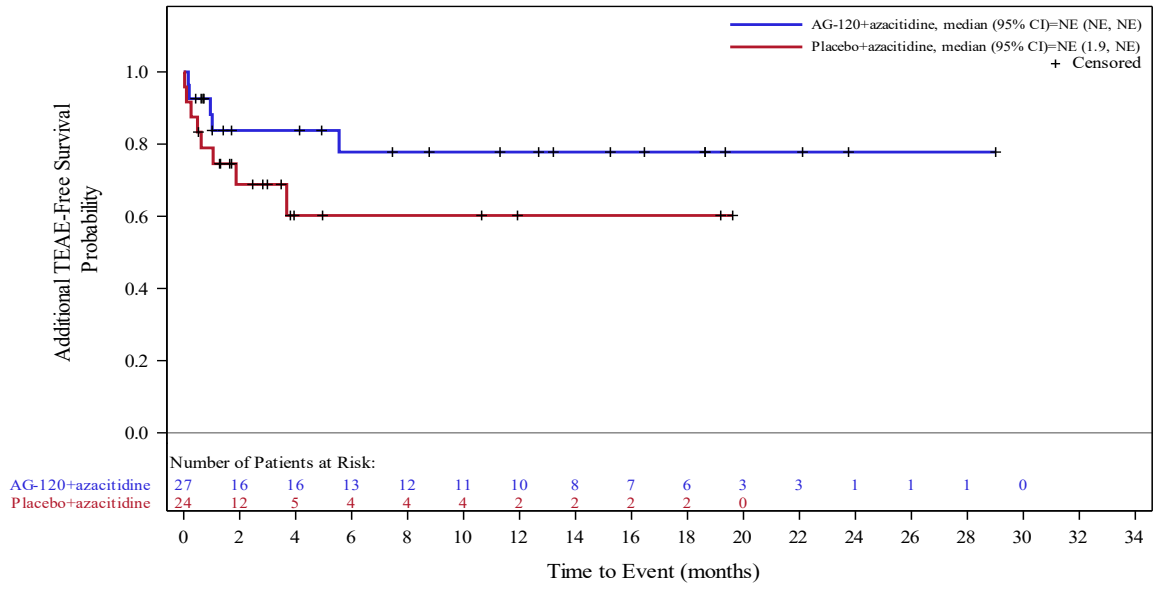

Abbildung 270: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen für die Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML (Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

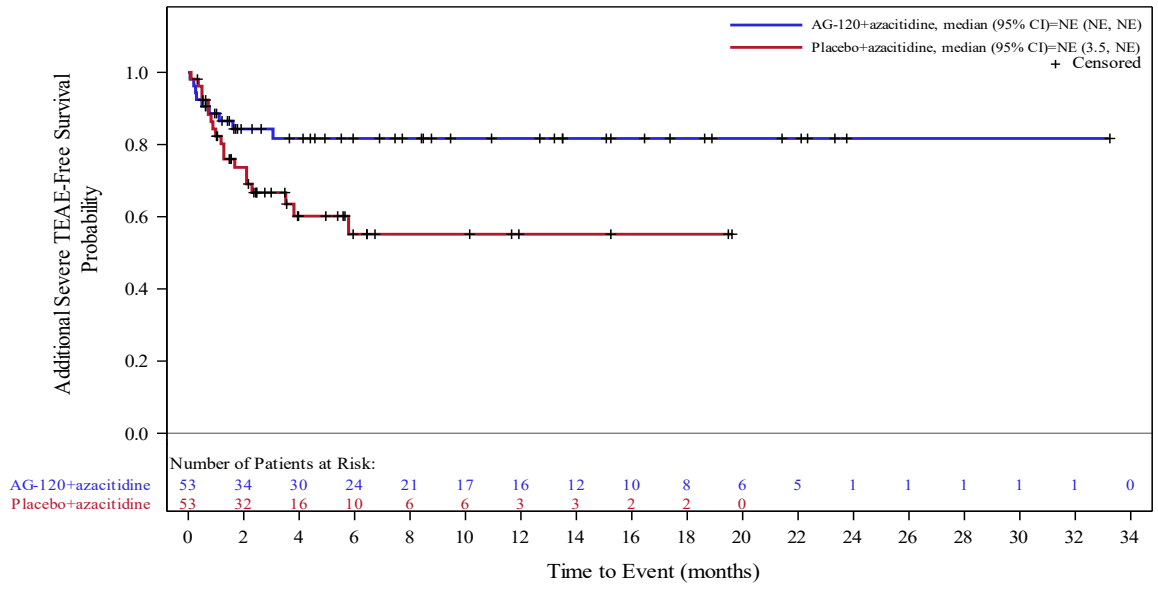

Abbildung 271: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

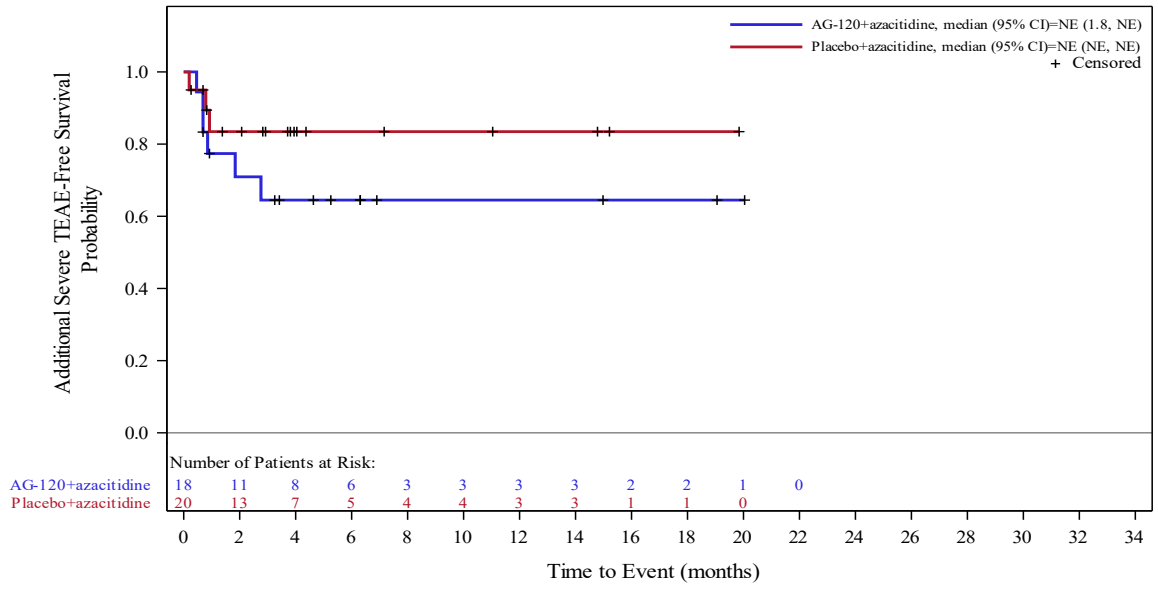

Abbildung 272: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

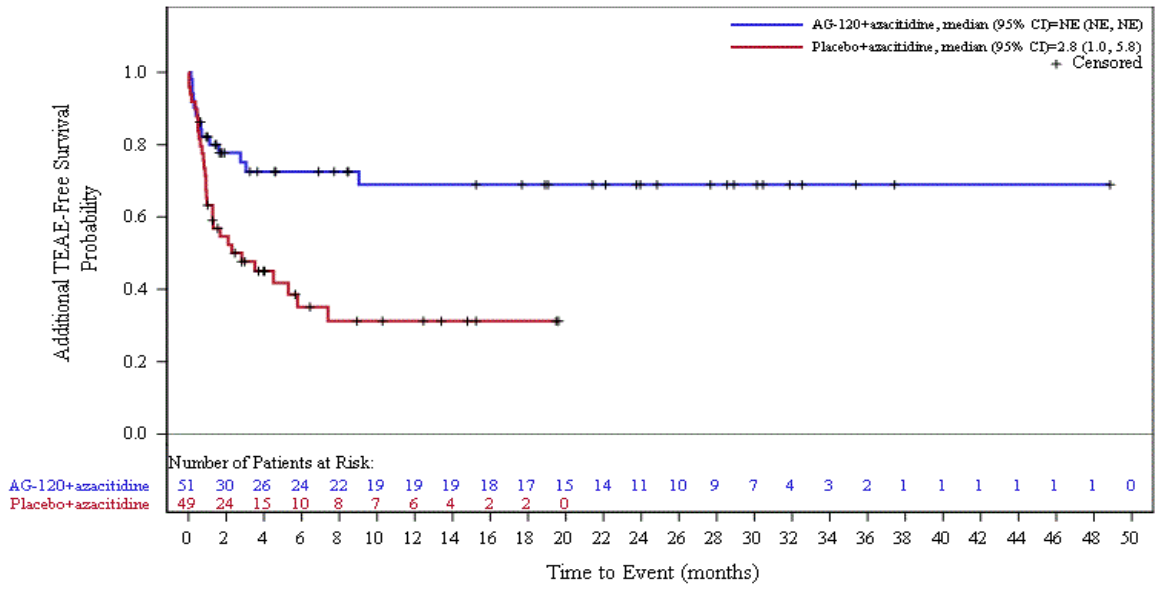

Abbildung 273: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn ($\leq 5 \times 10^9$/l) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

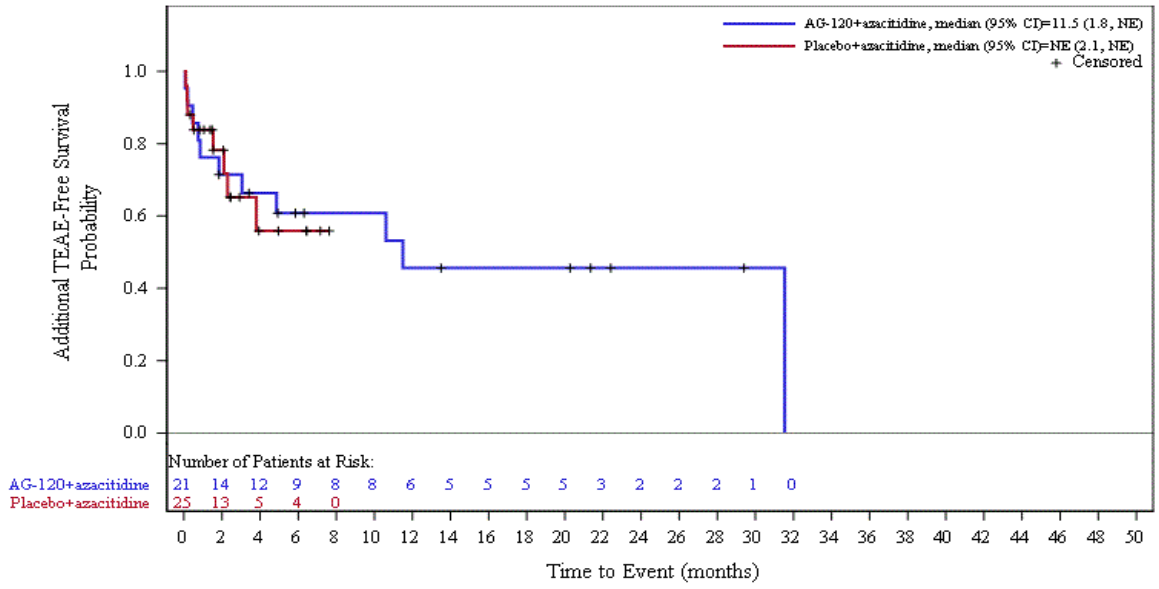

Abbildung 274: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn (> 5 × 10^9/l) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

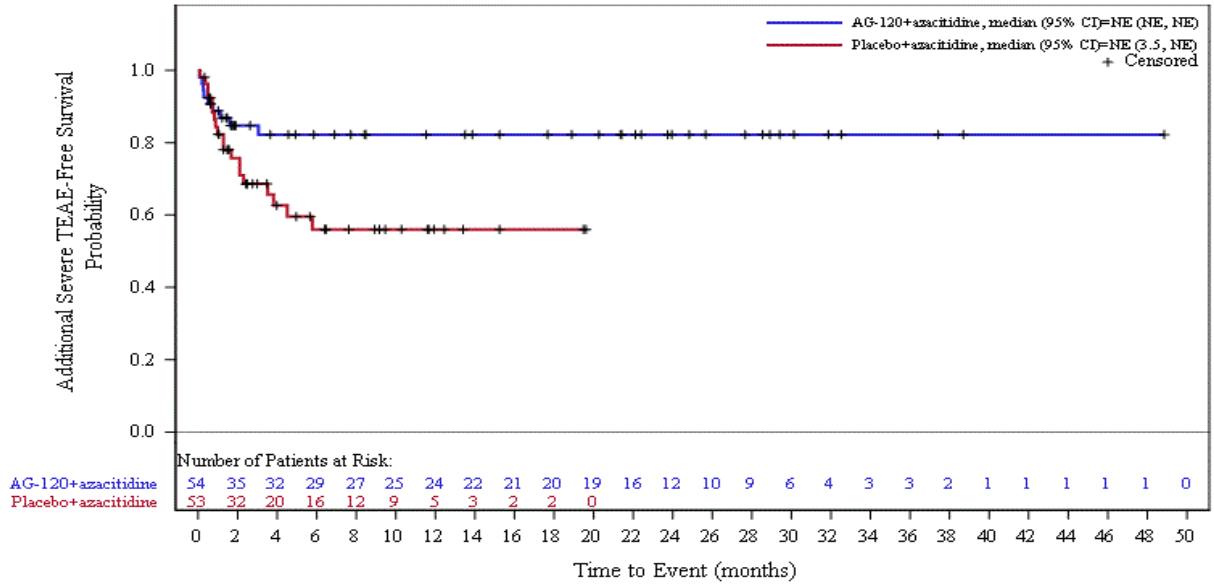

Abbildung 275: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

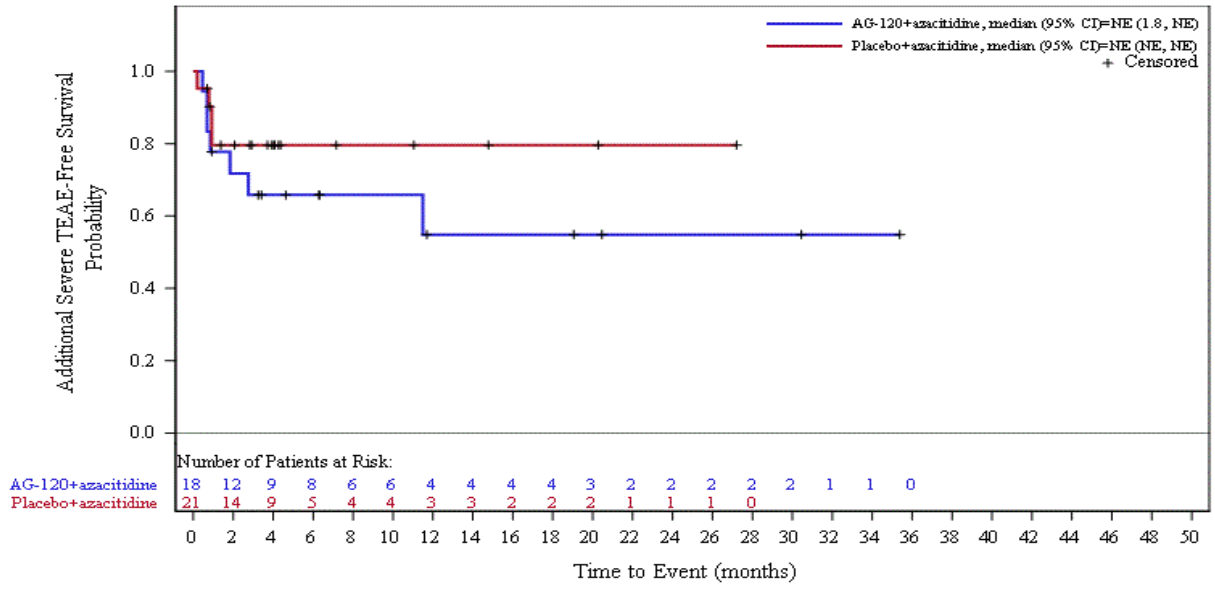

Abbildung 276: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (nein) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

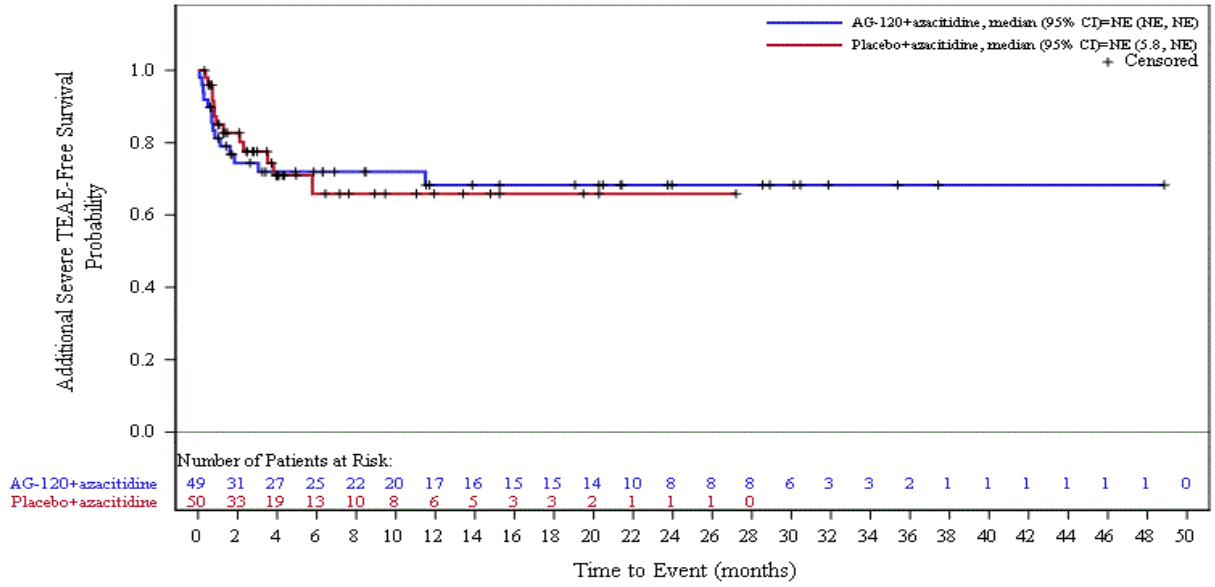

Abbildung 277: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

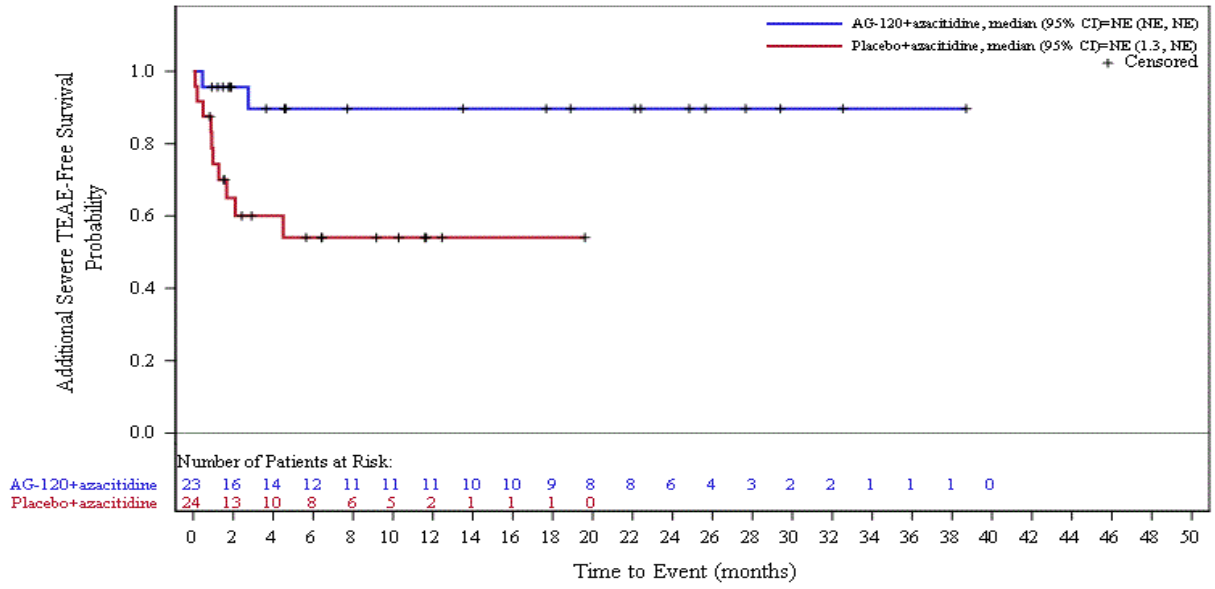

Abbildung 278: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Geographische Region (Japan / Rest der Welt) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

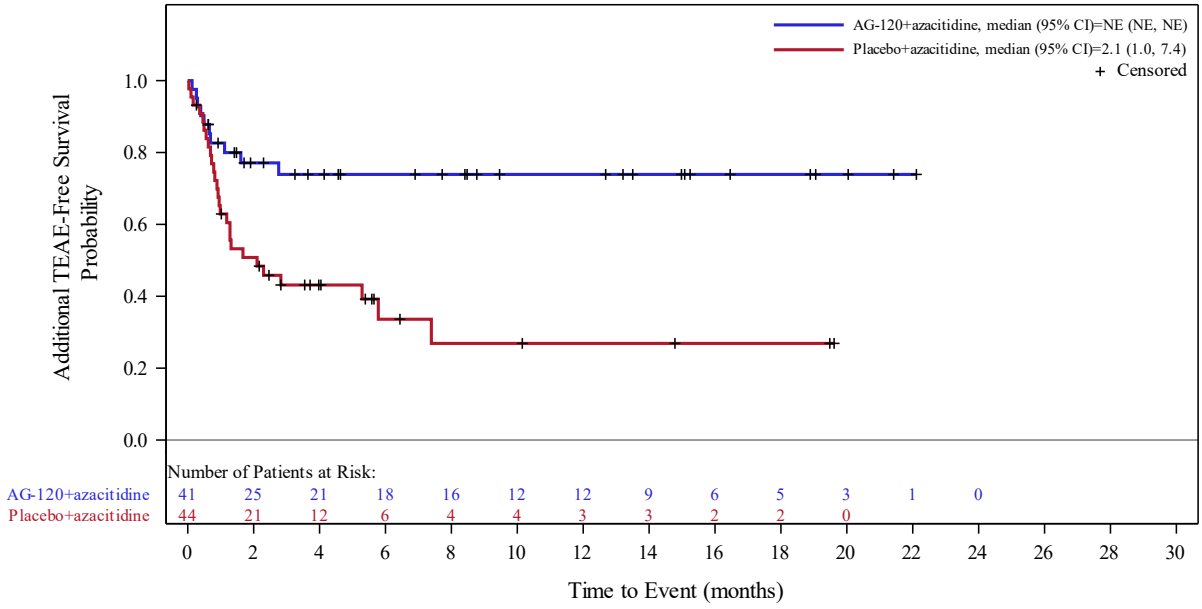

Abbildung 279: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn ($\leq 5 \times 10^9$/l) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

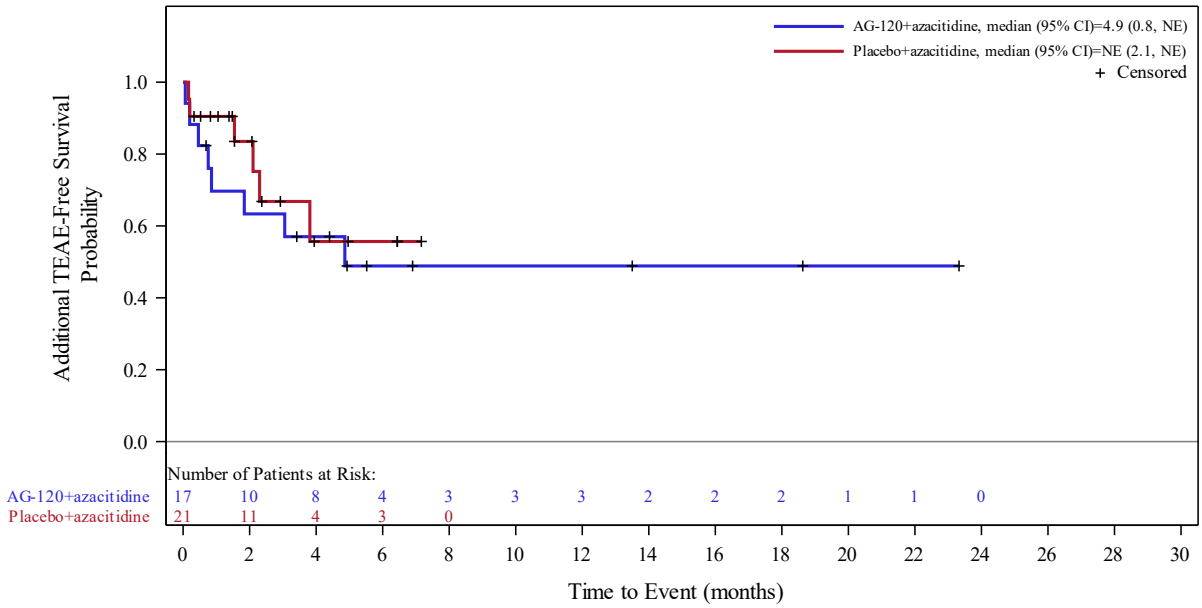

Abbildung 280: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn (> 5 × 10^9/l) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

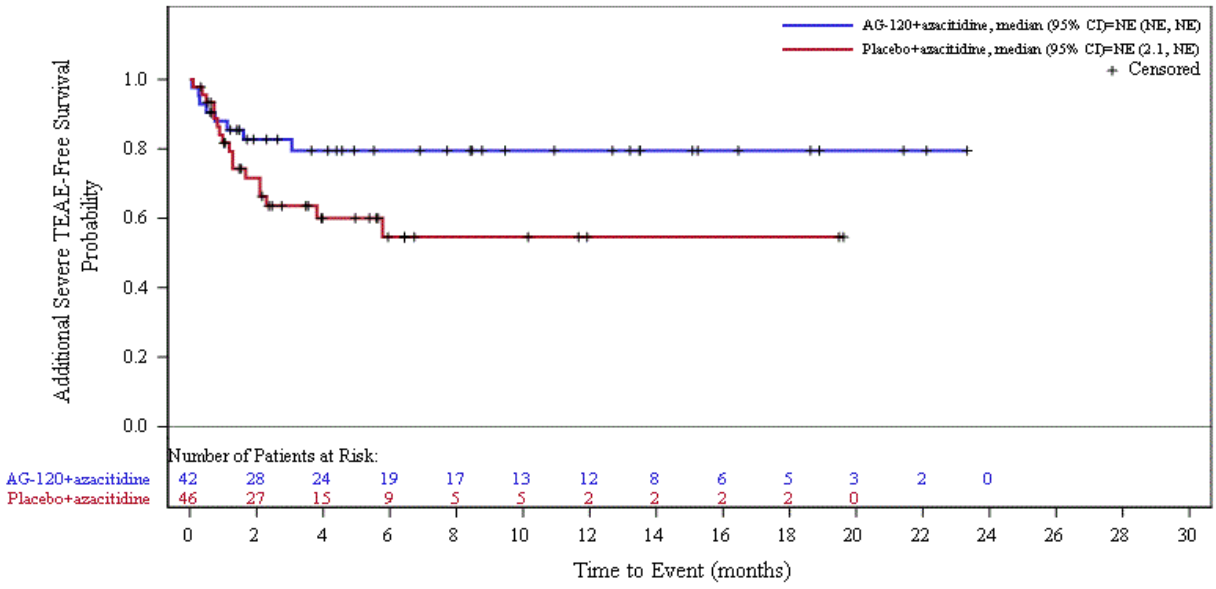

Abbildung 281: Kaplan-Meier Kurve für Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

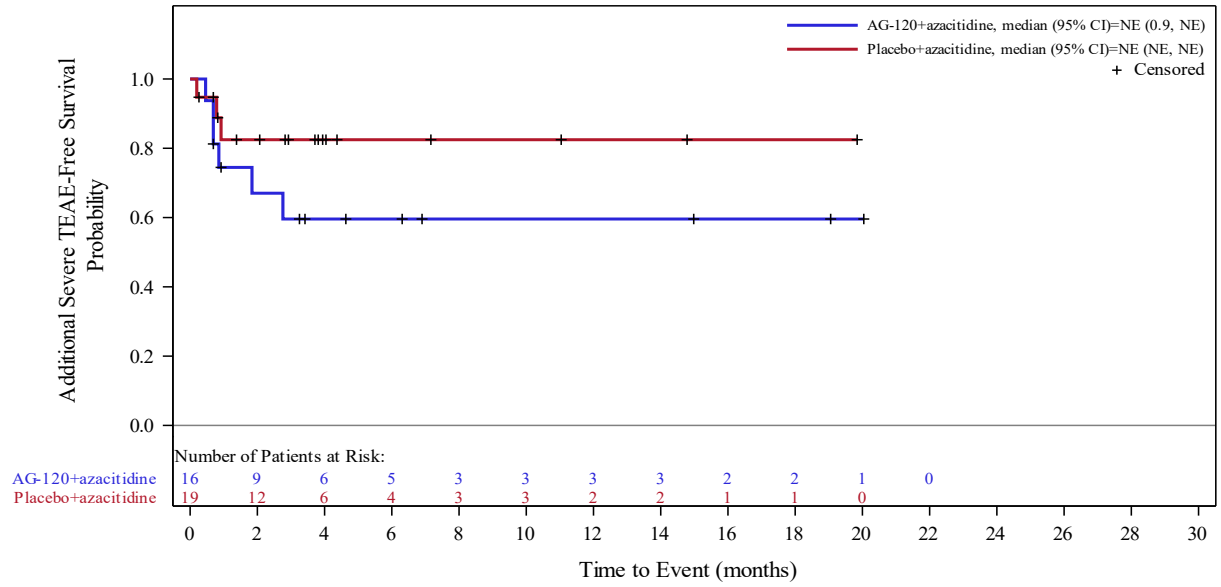

Abbildung 282: Kaplan-Meier Kurve für Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

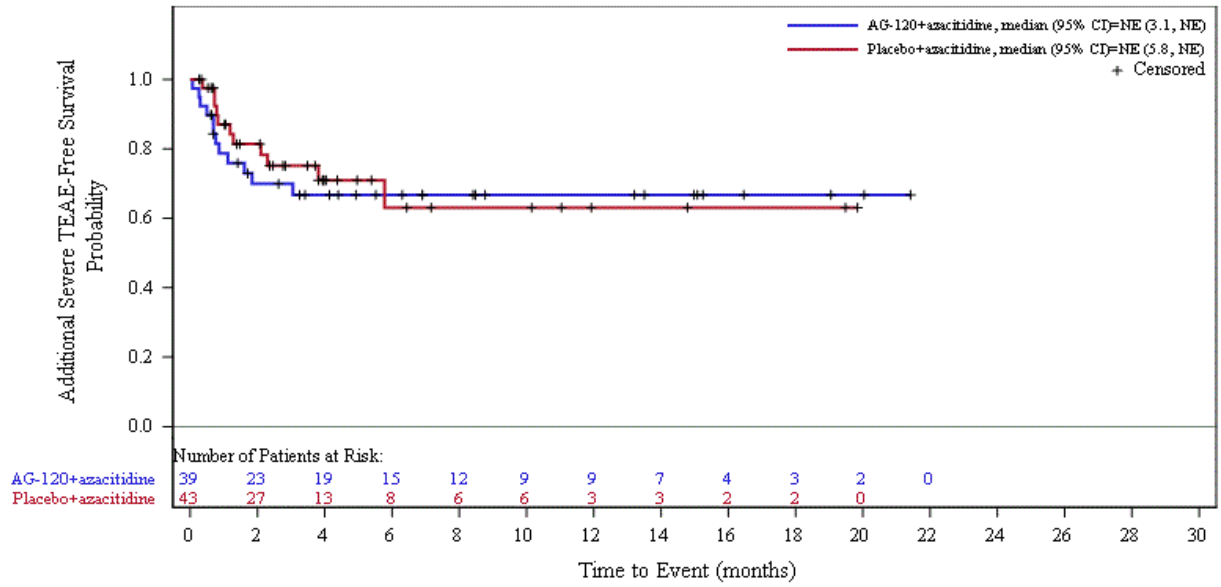

Abbildung 283: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

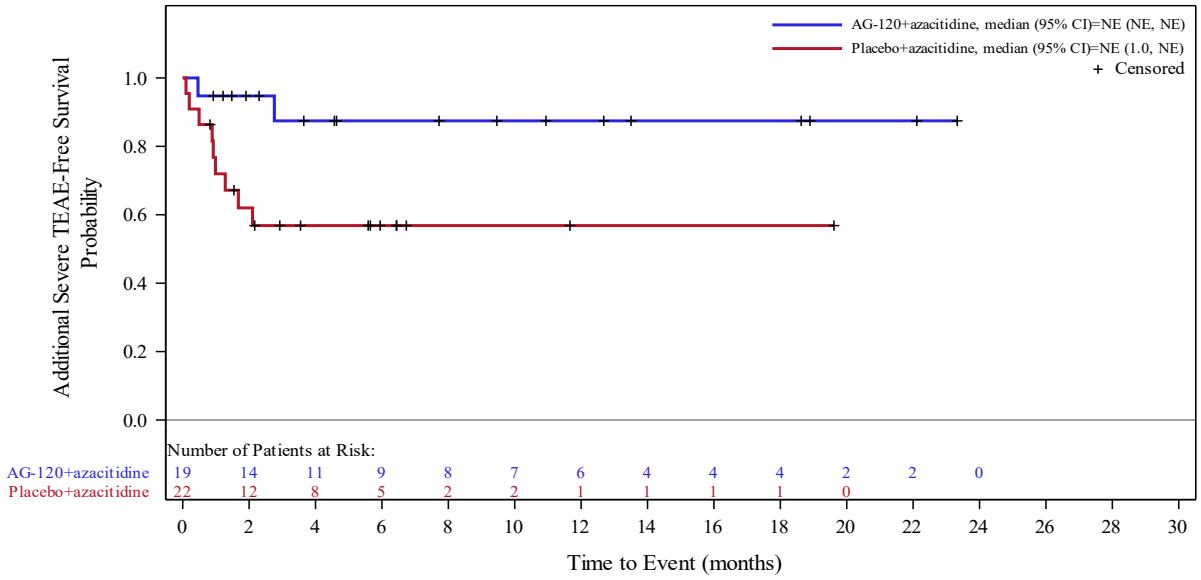

Abbildung 284: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Geographische Region (Japan / Rest der Welt) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

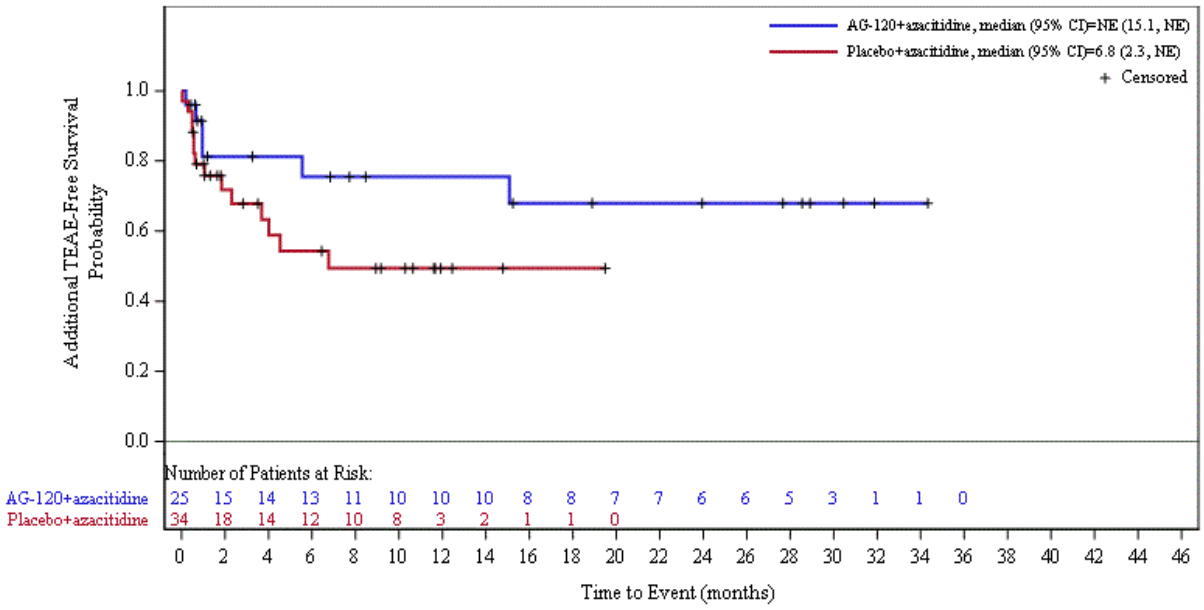

Abbildung 285: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen für die Subgruppe: Geschlecht (Weiblich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

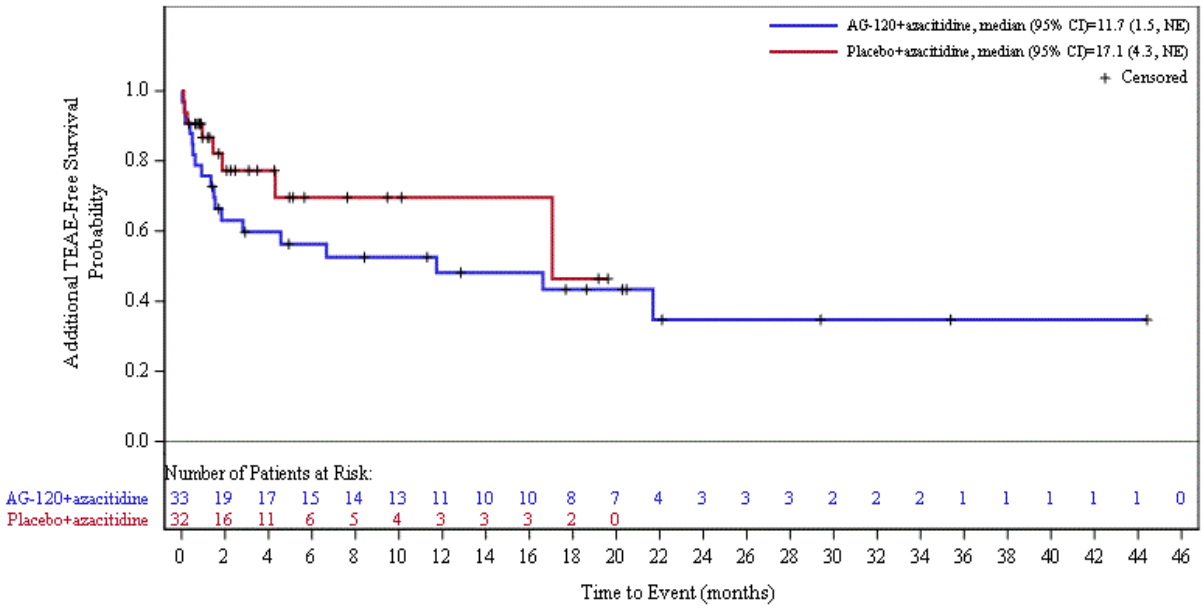

Abbildung 286: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen für die Subgruppe: Geschlecht (Männlich) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 287: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn ($\leq 5 \times 10^9$/l) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

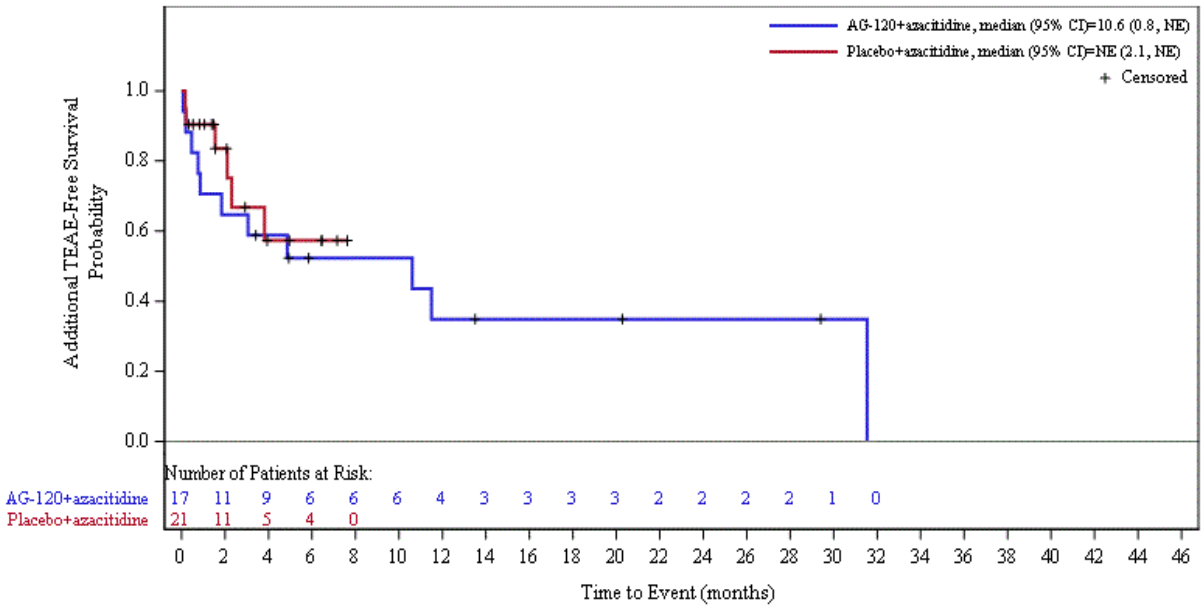

Abbildung 288: Kaplan-Meier Kurve für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn (> 5 × 109/l) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

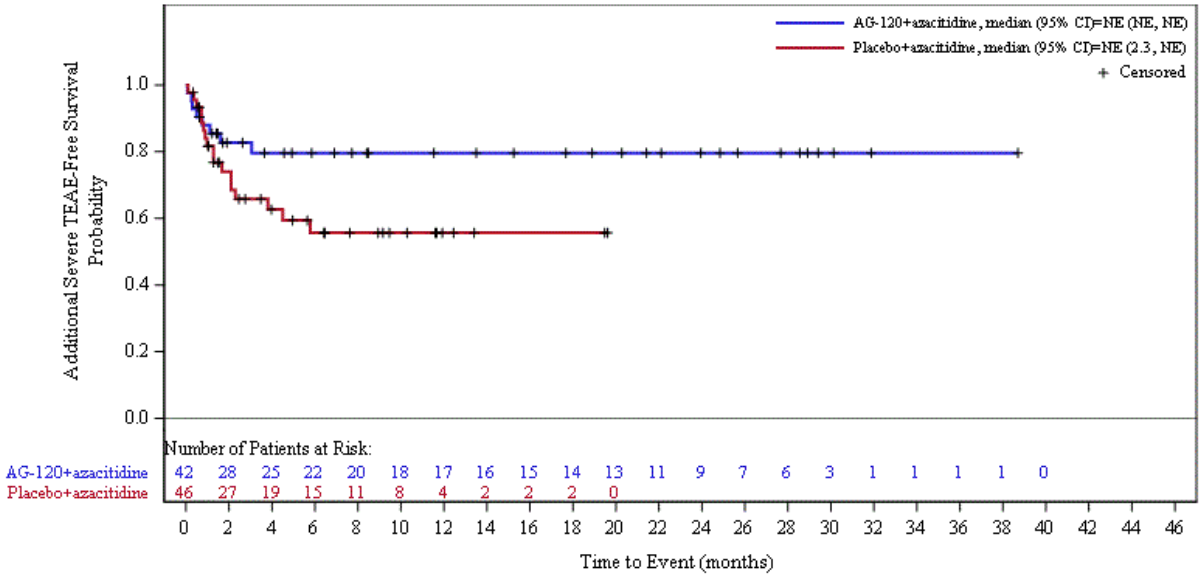

Abbildung 289: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbildung 290: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (nein) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

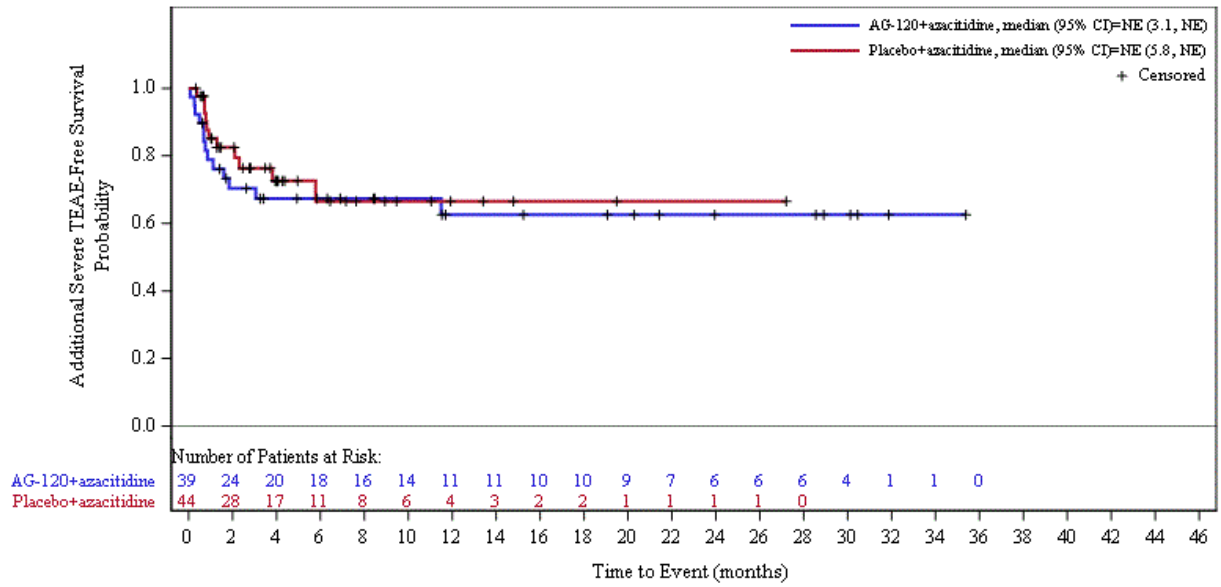

Abbildung 291: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

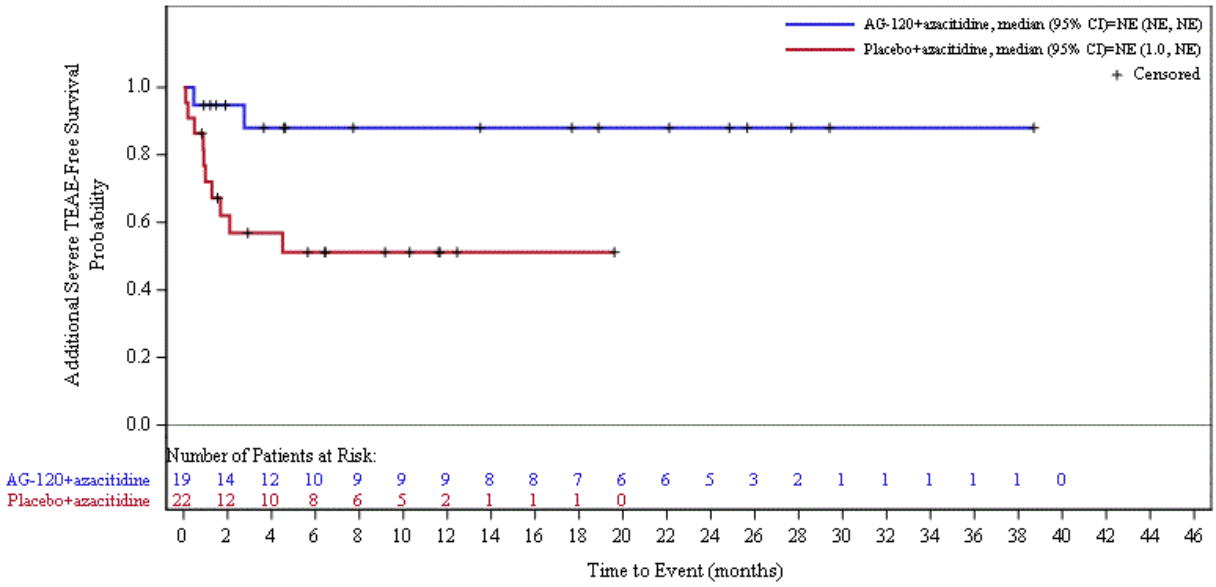

Abbildung 292: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Geographische Region (Japan / Rest der Welt) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

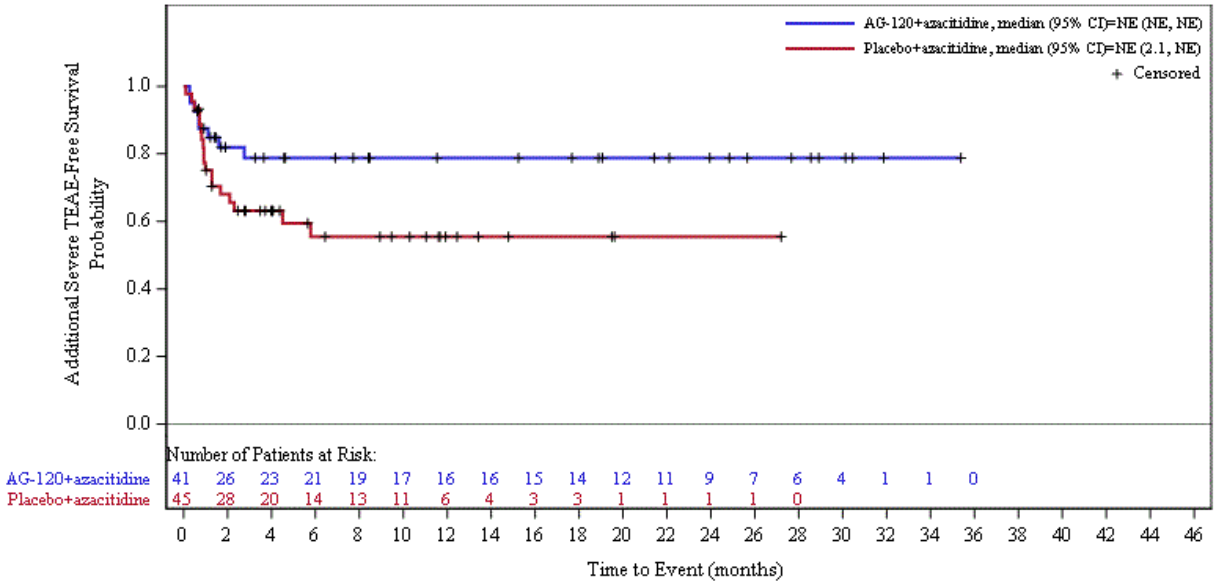

Abbildung 293: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn ($\leq 5 \times 10^9$/l) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

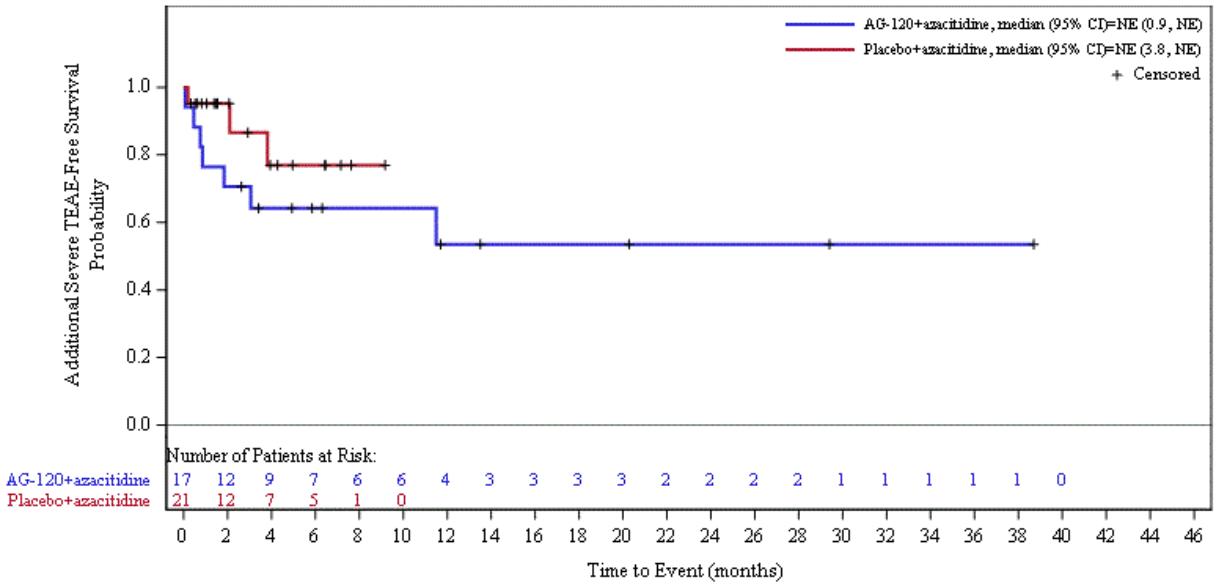

Abbildung 294: Kaplan-Meier Kurve für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen für die Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn (> 5 × 10^9/l) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Ivosidenib + Azacitidin**		**Placebo + Azacitidin**		**Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	
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]**
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	20/55 (36,4 %)	19,3 [7,1; NE]	33/55 (60,0 %)	2,5 [1,3; 8,8]	0,45 [0,25; 0,80]	0,0055
nein	8/16 (50,0 %)	2,9 [0,7; NE]	6/18 (33,3 %)	7,1 [1,6; NE]	1,45 [0,50; 4,20]	0,4941
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	13/55 (23,6 %)	NE [NE; NE]	32/55 (58,2 %)	1,9 [0,6; 4,5]	0,28 [0,14; 0,54]	<0,0001
nein	6/16 (37,5 %)	14,0 [0,5; NE]	6/18 (33,3 %)	13,4 [1,4; NE]	0,89 [0,27; 2,98]	0,8536

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
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 der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	8/56 (14,3 %)	NE [32,2; NE]	19/55 (34,5 %)	NE [2,9; NE]	0,24 [0,10; 0,62]	0,0014
nein	5/16 (31,3 %)	NE [1,0; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	3,55 [0,69; 18,36]	0,1066
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	16/44 (36,4 %)	19,3 [7,1; NE]	29/48 (60,4 %)	2,4 [1,3; 8,8]	0,42 [0,22; 0,80]	0,0064
nein	7/14 (50,0 %)	2,9 [0,7; NE]	5/17 (29,4 %)	7,1 [1,6; NE]	1,64 [0,52; 5,23]	0,3959
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	11/44 (25,0 %)	NE [NE; NE]	29/48 (60,4 %)	1,2 [0,5; 2,4]	0,26 [0,13; 0,54]	<0,0001
nein	5/14 (35,7 %)	14,0 [0,4; NE]	5/17 (29,4 %)	13,4 [1,4; NE]	0,90 [0,23; 3,43]	0,8733
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	13/44 (29,5 %)	NE [9,7; NE]	29/48 (60,4 %)	1,2 [0,5; 2,4]	0,29 [0,15; 0,58]	0,0002
nein	6/14 (42,9 %)	14,0 [0,4; NE]	6/18 (33,3 %)	13,4 [1,4; NE]	0,92 [0,27; 3,12]	0,8962

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.

AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt SUE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei der Subgruppe de-novo-Status gemäß IRT in der Gesamtpopulation das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe ja statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,25; 0,80], p-Wert: 0,0055). Der Effekt in der Gruppe nein ist entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,45 [0,50; 4,20], p-Wert: 0,4941). Die Ergebnisse in der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation. Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 ergibt sich keine signifikante Interaktion.

Zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 ist für den Endpunkt UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation bei der Subgruppe de-novo-Status gemäß IRT in der Gesamtpopulation das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe ja statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,14; 0,54], p-Wert: <0,0001). Der Effekt in der Gruppe nein ist gleichgerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,89 [0,27; 2,98], p-Wert: 0,8536). Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 ergibt sich in der Gesamtpopulation keine signifikante Interaktion. Die Ergebnisse in der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation mit signifikanten Interaktionen zu beiden Datenschnitten.

Zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 ist für den Endpunkt UE in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert bei der Subgruppe de-novo-Status gemäß IRT in der Gesamtpopulation das Risiko für das Auftreten in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe gegenüber der Placebo + Azacitidin-Gruppe für die Gruppe ja statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,10; 0,62], p-Wert: 0,0014). Der Effekt in der Gruppe nein ist entgegengerichtet und nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 3,55 [0,69; 18,36], p-Wert: 0,1066).

Die Kaplan-Meier-Kurven sind in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

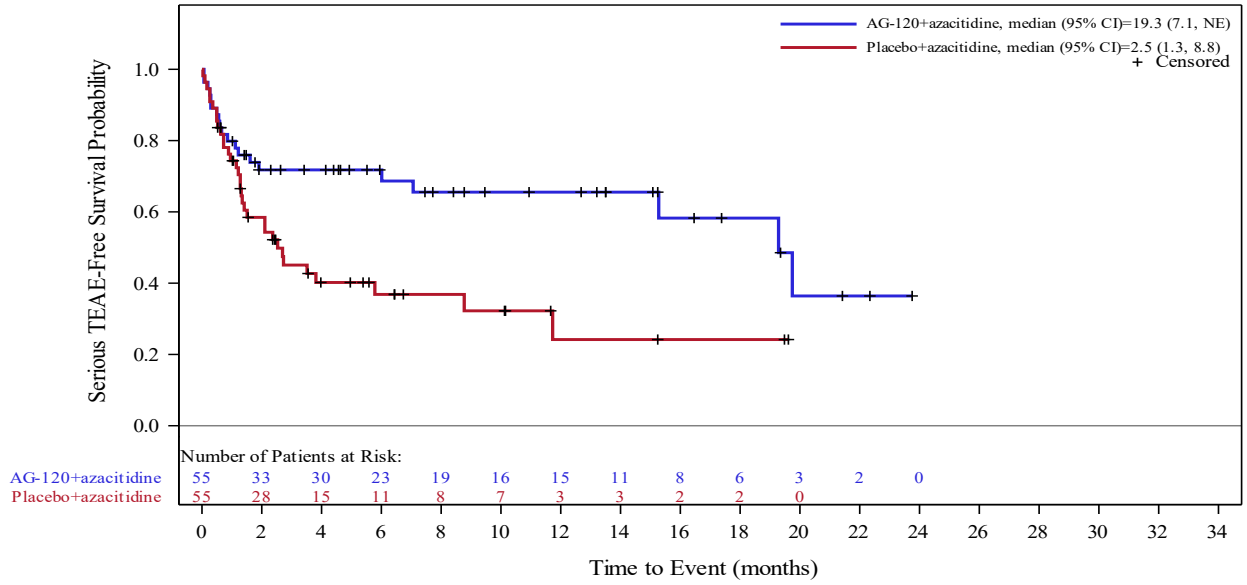

Abbildung 295: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

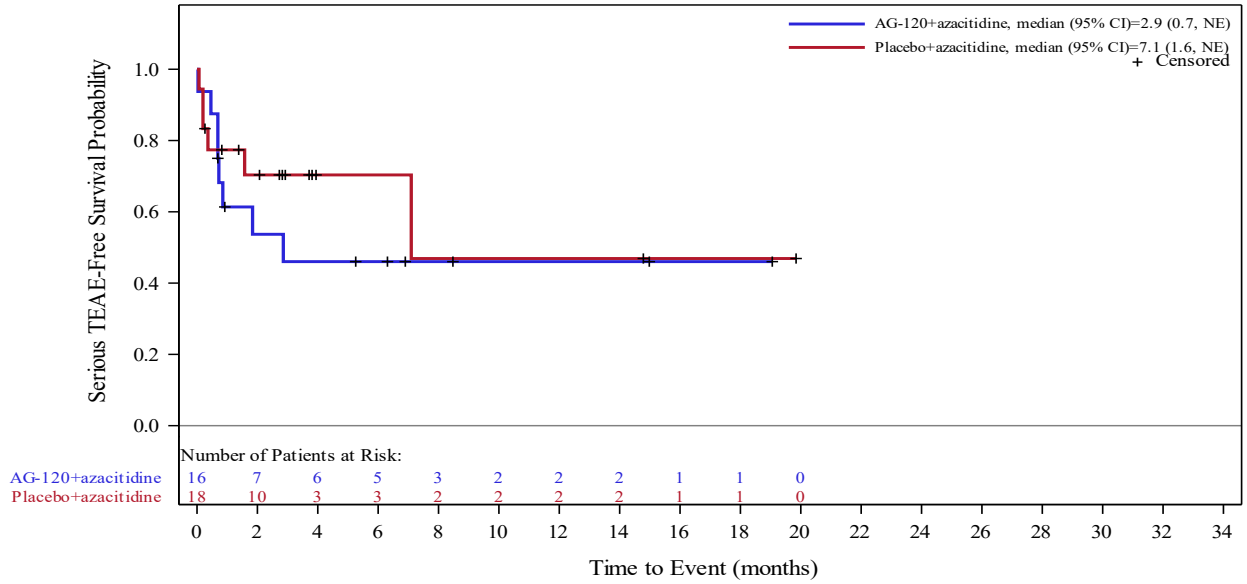

Abbildung 296: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

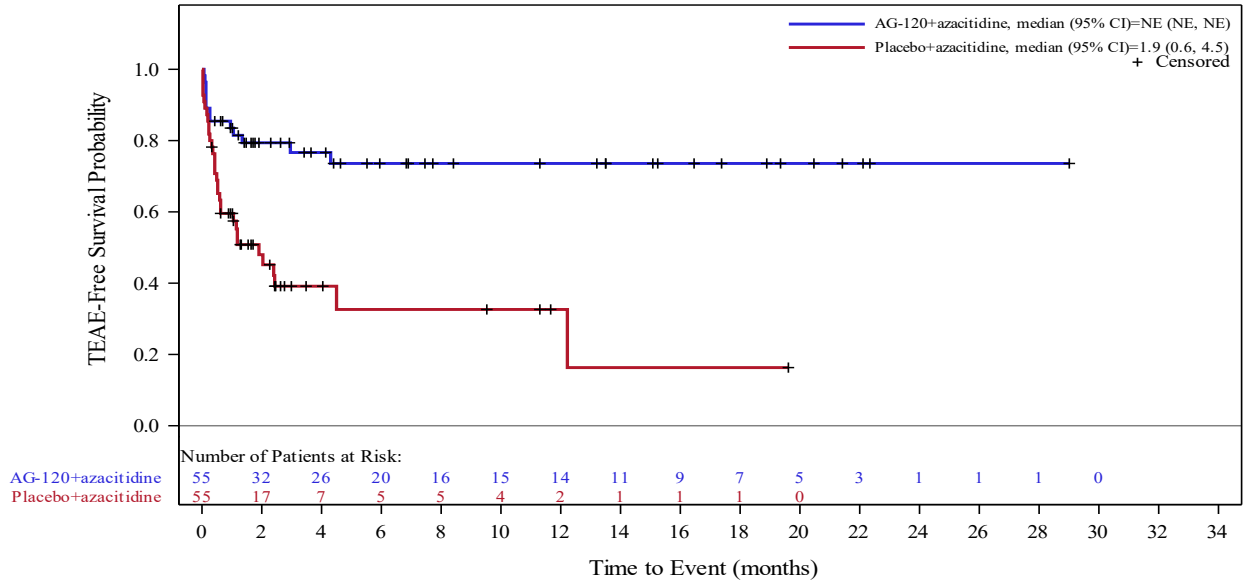

Abbildung 297: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

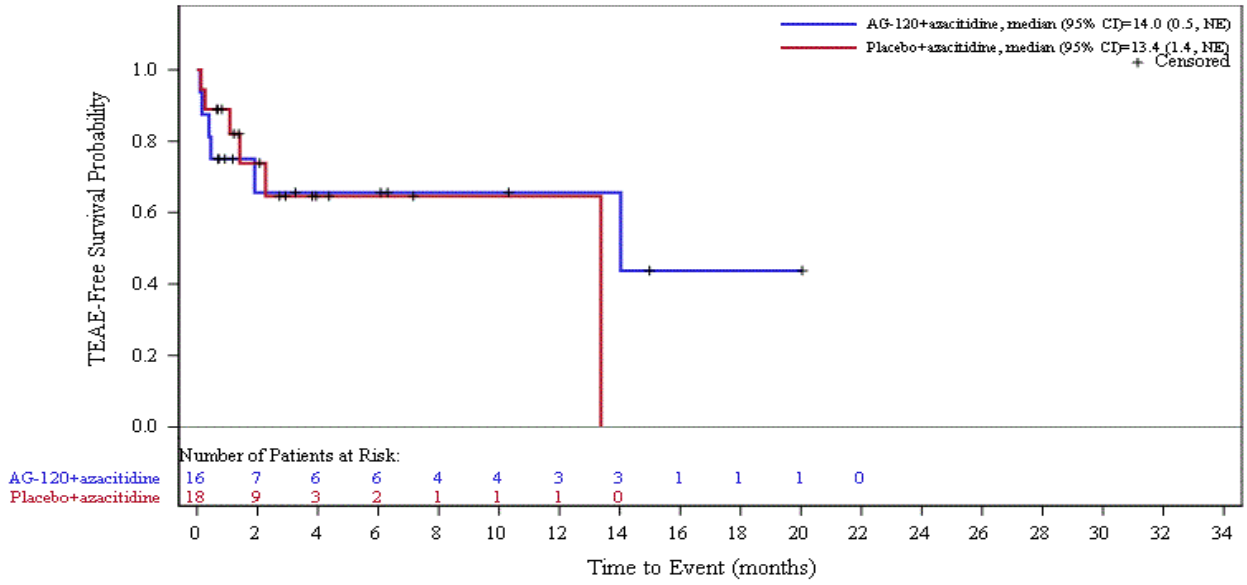

Abbildung 298: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

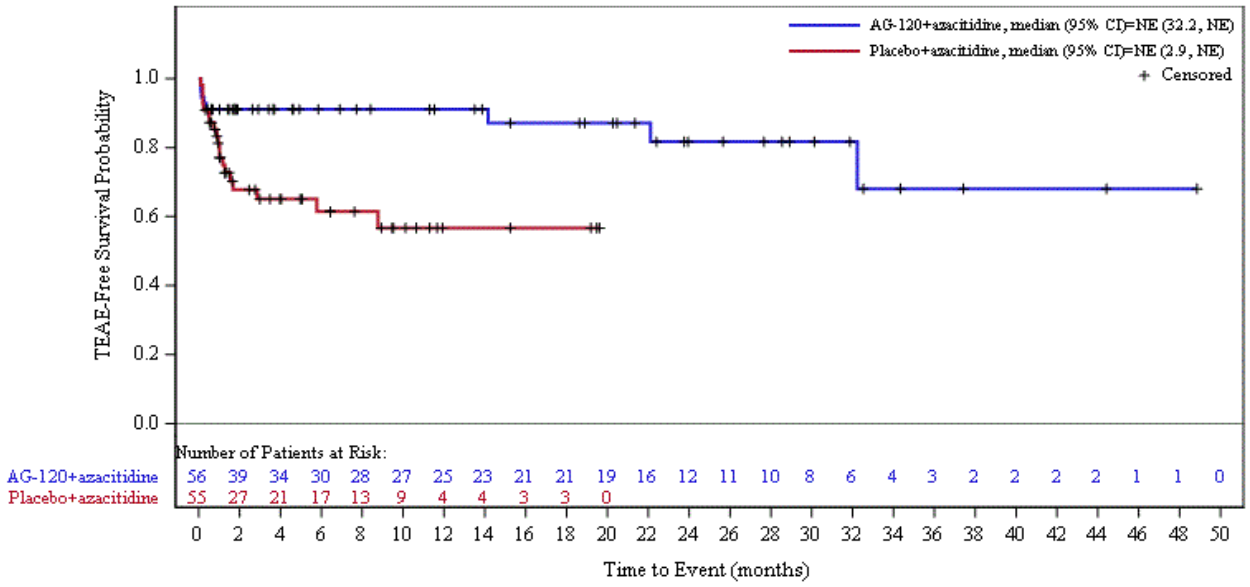

Abbildung 299: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

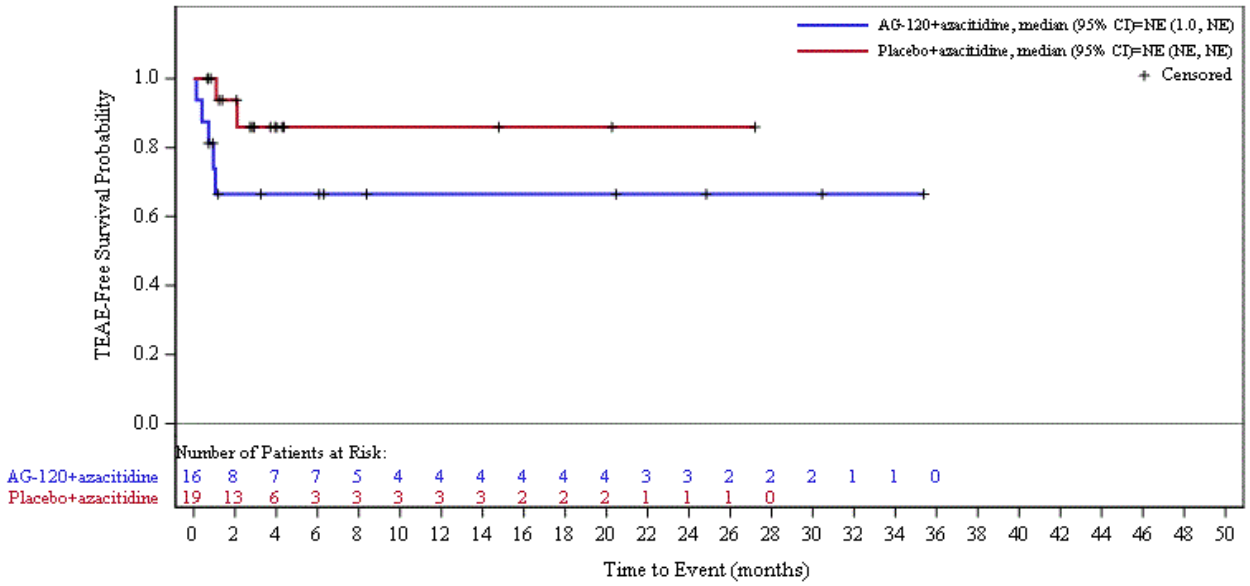

Abbildung 300: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

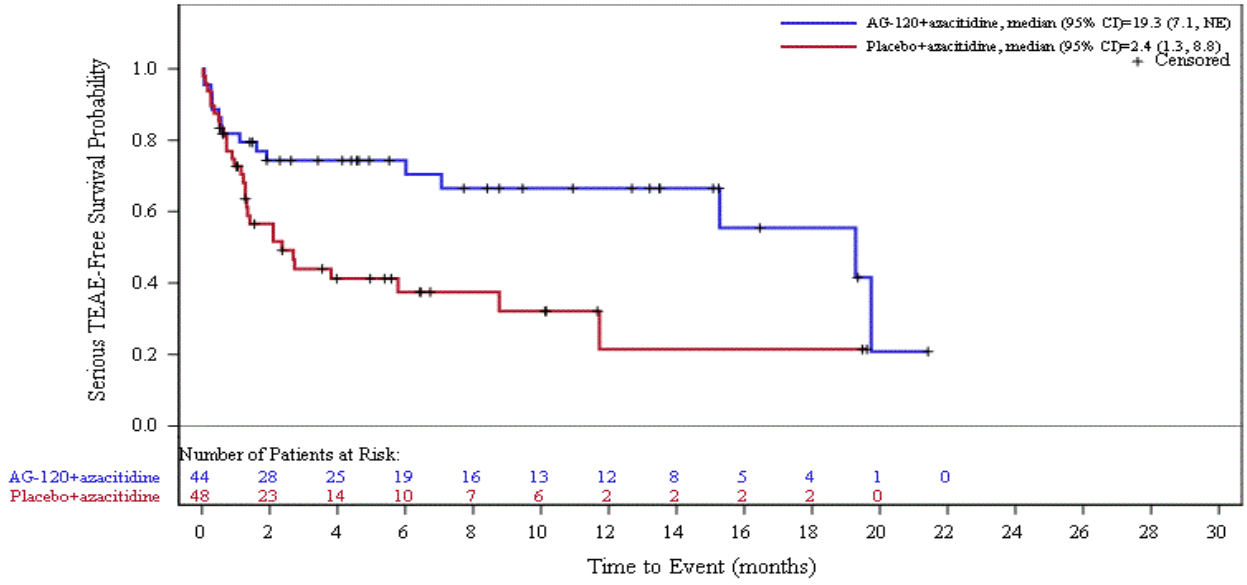

Abbildung 301: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

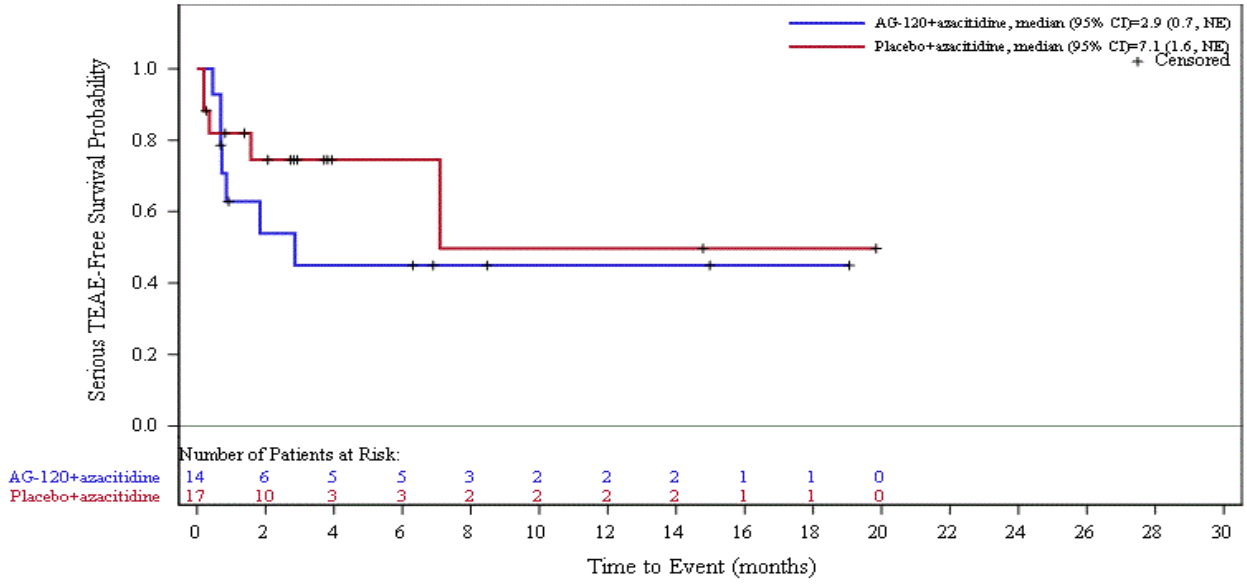

Abbildung 302: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

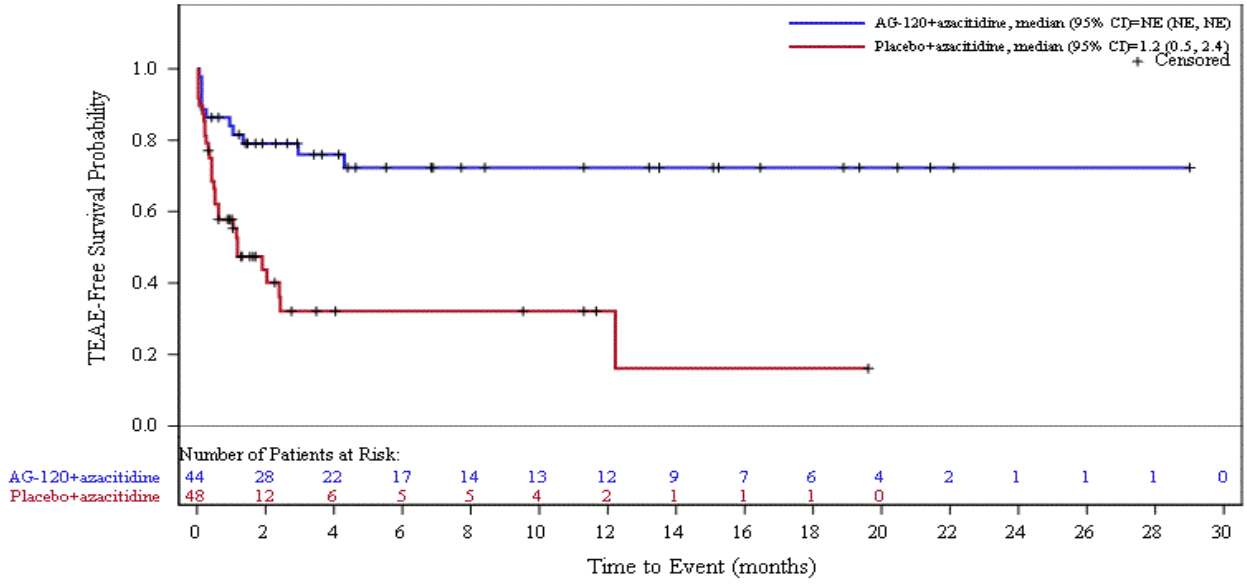

Abbildung 303: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

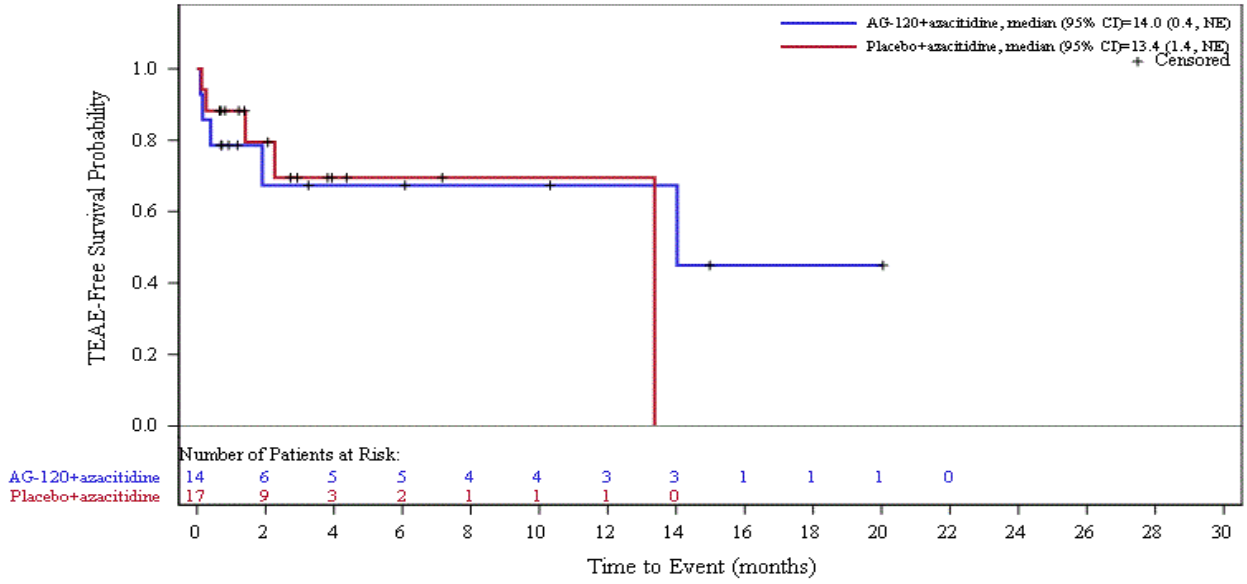

Abbildung 304: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

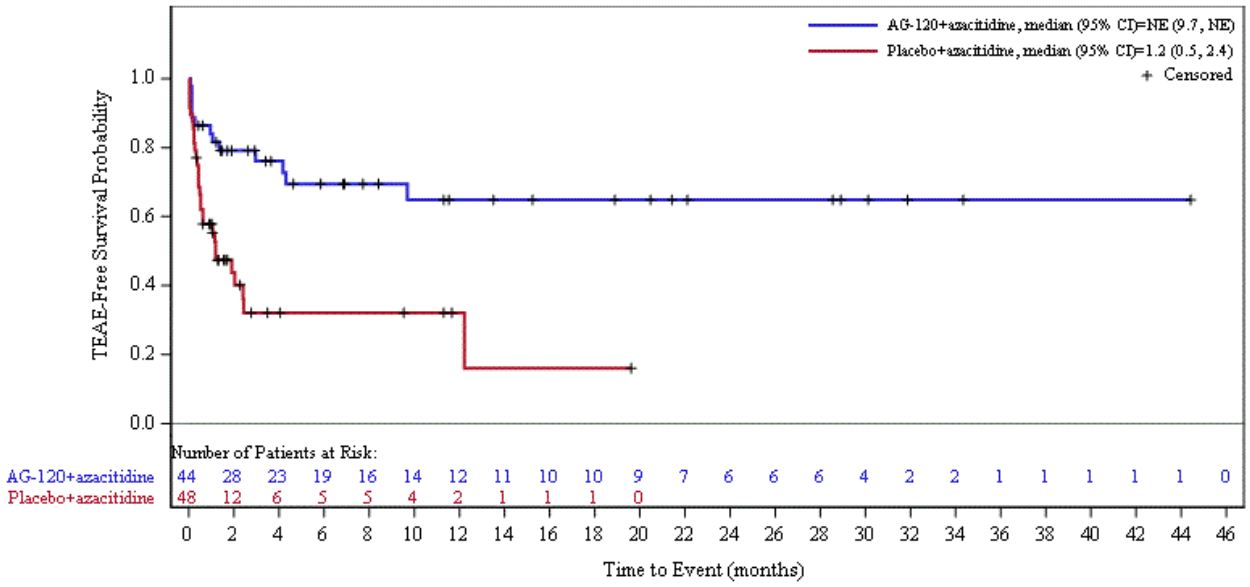

Abbildung 305: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

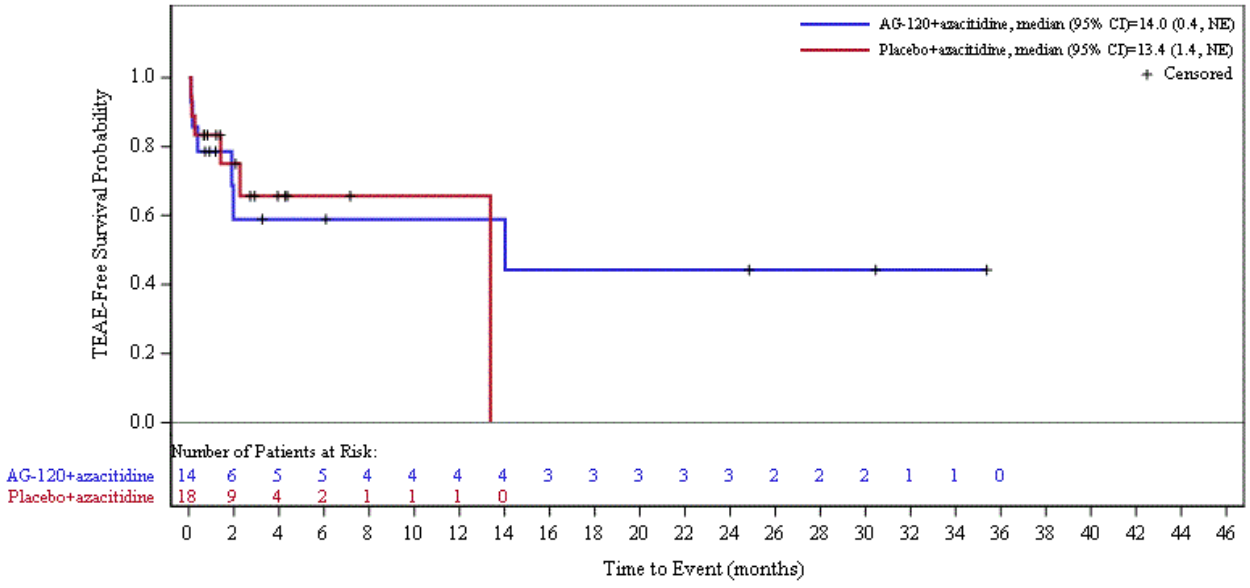

Abbildung 306: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der RCT AGILE. Da nur eine Studie vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

AG-120-C-009 (AGILE)

A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination With Azacitidine in Subjects ≥ 18 Years of Age With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation

1. Studienbericht (I.R.I.S. 2021a)
2. Studienregistereinträge (ClinicalTrials.Gov 2023; EU Clinical Trials Register 0000; WHO ICTRP 2022, 2023)
3. Publikationen (Montesinos et al. 2022)

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

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 etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

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- bzw. 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.***

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.

Tabelle 4-64: 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 4-65: 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>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-66: 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 4-67: 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.

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.

Tabelle 4-68: 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 Meta-Analysen 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.

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.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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

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 etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

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.***

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 4-69: 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.

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.

Tabelle 4-70: 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.

Tabelle 4-71: 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 4-72: 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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

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 etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

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.

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.

Tabelle 4-73: 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.

Tabelle 4-74: 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.

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.

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.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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 AGILE. Die Studie AGILE 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 + Azacitidin mit der ausgewählten zVT Azacitidin. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene wie auch für die Endpunkte Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben, einem Teil der Endpunkte zum Tumoransprechen (ORR, CR, CR+CRh, CR+CRi inkl. CRp), Transfusionsfreiheit und Verträglichkeit als niedrig eingeschätzt. Für die übrigen Endpunkte wird das Verzerrungspotential als hoch eingeschätzt. Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (ereignisfreies Überleben, Tumoransprechen, Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC-QLQ-C30, EQ-5D VAS), Lebensqualität (Funktionsskalen und Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) 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 + Azacitidin im direkten Vergleich zu Azacitidin anhand der präsentierten Studie AGILE somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft.

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, d. h., 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 ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Es liegen keine Primärdaten zur Inzidenz der AML in Deutschland vor. Für das Jahr 2019 verzeichnete das Robert Koch-Institut (RKI) insgesamt 12.723 neue Leukämiefälle (C91 – C95) in Deutschland (5.304 Frauen und 7.419 Männer) (ZfKD 2022). Der Anteil der AML wird auf 27 % bei Frauen und 22 % bei Männern geschätzt (RKI 2021). Damit ergibt sich für das Jahr 2019 eine geschätzte Zahl der Neuerkrankungen für die AML von 3.064 Patienten. Der Anteil erwachsener Patienten an myeloischen Leukämien (C92) liegt für das Jahr 2019 bei 97,9 % (ZfKD 2022). Zieht man diesen Anteil zur Bestimmung erwachsener Patienten heran, ergibt sich die Anzahl erwachsener AML-Patienten für 2019 als 3.000. Laut DGHO liegt die rohe Inzidenzrate der AML bei etwa 3,7 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner und steigt mit dem Alter (DGHO 2022). Legt man einen Bevölkerungsstand von 83.237.124 (Stand: 31.12.2021) zugrunde (Destatis 2022), ergibt sich eine Anzahl von 3.080 AML-Neuerkrankungen, davon unter Berücksichtigung des Anteils von 97,9 % 3.015 Erwachsene. Unter diesen Patienten weisen 6 % – 16 % eine IDH1-R132-Mutation auf, das heißt 181 – 482 Patienten. In der Zielpopulation von Ivosidenib (nicht vorbehandelte AML-Patienten mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind) sind die Behandlungsmöglichkeiten beschränkt und die Prognose ist nach wie vor äußerst ungünstig, weshalb der therapeutische Bedarf nach wie vor hoch ist. In der vorliegenden Therapiesituation gibt es bisher 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. Dieses Ziel wird durch die bisherigen Therapieoptionen nicht zufriedenstellend erreichend.

Die kürzlich veröffentlichte ELN-Leitlinie empfiehlt Ivosidenib + Azacitidin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit einer IDH1-Mutation, die für eine intensive Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind (Döhner et al. 2022).

Bei der Entscheidung der EMA, bei der Zulassung den Orphan Status von Ivosidenib + Azacitidin beizubehalten, (EMA 2023b; Europäische Kommission 2023) wurden u.a. folgende Aspekte berücksichtigt:

Obwohl zufriedenstellende Therapien zugelassen sind, ist die Annahme eines potenziell signifikanten Vorteils von Ivosidenib weiterhin gerechtfertigt. Der Sponsor hat Daten zur verbesserten Wirksamkeit gegenüber den hypomethylierenden Substanzen (HMA) Azacitidin und Decitabin vorgelegt; die Ergebnisse indirekter Vergleiche gegenüber Venetoclax und Glasdegib zeigen

bei mit Ivosidenib behandelten Patienten ein verlängertes Gesamtüberleben bei neudiagnostizierter AML. Die EMA bewertet dies als als klinisch relevanten Vorteil.

Für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind, stellt Ivosidenib + Azacitidin zurzeit die einzige für die Mutation spezifische Behandlungsoption dar.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin basierend auf der Studie AGILE auf Endpunktebene zusammengefasst und die sich ergebenden Schlussfolgerungen für das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zVT Azacitidin gemäß AM-NutzenV erläutert. Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse zur Gesamtpopulation sowie der adaptierten AML-Subpopulation und die Ableitung des Zusatznutzens befinden sich in Tabelle 4-75. Da die adaptierte AML-Subpopulation einen Anteil von 80 % der Gesamtpopulation übersteigt, wird diese nur ergänzend dargestellt und die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf der Gesamtpopulation. Die Ergebnisse in der adaptierten AML-Subpopulation sind durchgehend konsistent und in der Effektstärke vergleichbar zur Gesamtpopulation. Wie in Tabelle 4-E dargestellt ist, wurden zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 alle Endpunkte erhoben. Danach erfolgte nur noch die Erhebung der Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Transfusionsfreiheit und der Verträglichkeit. Zur Vermeidung einer Belastung der Patienten mit einer invasiven Untersuchung wurde das Ansprechen nicht mehr erhoben. Die nachfolgende Erläuterung der Ergebnisse auf Endpunktebene beschränkt sich auf die jeweils letzte verfügbare Erhebung, wobei die Ergebnisse zwischen den Datenschnitten konsistent sind, was auf deren Robustheit unterstreicht.

Tabelle 4-75: Ausmaß des Zusatznutzens von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin auf Endpunktebene (ITT-Population)

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Medianes Überleben: 24,0 Monate vs. 7,9 Monate HR: 0,44 [0,27; 0,73] p=0,0010 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Medianes Überleben: 29,3 Monate vs. 7,9 Monate HR: 0,42 [0,27; 0,65] p<0,0001 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* 22,1 Monate vs. 7,9 Monate HR: 0,47 [0,27; 0,79] p=0,0041 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Medianes Überleben: 24,0 Monate vs. 7,9 Monate HR: 0,46 [0,29; 0,74] p=0,0009	Mortalität Ausmaß: erheblich
Morbidität/Mortalität		
Ereignisfreies Überleben*	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,03 Monate vs. 0,03 Monate* HR: 0,33 [0,16; 0,69] p=0,0023 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,03 Monate vs. 0,03 Monate* HR: 0,35 [0,16; 0,76] p=0,0069	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Tumoransprechen: CR	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 47,2 % vs. 14,9 % RR: 3,03 [1,67; 5,50] p<0,0001 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 47,5 % vs. 15,2 % RR: 3,00 [1,60; 5,63] p<0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** **Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß des Zusatznutzens**
Tumoransprechen: CR + CRh	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 52,8 % vs. 17,6 % RR: 2,86 [1,68; 4,89] p<0,0001 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 52,4 % vs. 18,2 % RR: 2,86 [1,64; 4,99] p<0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich
Tumoransprechen: ORR	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 62,5 % vs. 18,9 % RR: 3,15 [1,91; 5,19] p<0,0001 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 62,7 % vs. 18,2 % RR: 3,30 [1,92; 5,67] p<0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich
Tumoransprechen: CR + CRi inkl. CRp	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 54,2 % vs. 16,2 % RR: 3,19 [1,83; 5,55] p<0,0001 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Anteil: 55,9 % vs. 16,7 % RR: 3,22 [1,81; 5,75] p<0,0001	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen
Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Dauer: 22,1 Monate vs. 9,2 Monate HR: 0,30 [0,10; 0,89] p=0,0216 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Dauer: 22,1 Monate vs. 9,2 Monate HR: 0,34 [0,12; 1,01] p=0,0427	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: gering
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 5,9 Monate vs. NE HR: 2,68 [1,28; 5,58] p=0,0063 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 3,7 Monate vs. NE HR: 2,26 [1,24; 4,14] p=0,0066 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis:	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: erheblich

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** **Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß des Zusatznutzens**
	5,9 Monate vs. NE HR: 2,91 [1,29; 6,56] p=0,0071 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 4,6 Monate vs. NE HR: 1,97 [1,02; 3,81] p=0,0393	
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Fatigue	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,77 [0,51; 1,16] p=0,2099 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,76 [0,48; 1,19] p=0,2307	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,89 [0,58; 1,38] p=0,6077 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,3 Monate HR: 1,18 [0,74; 1,87] p=0,4946	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Schmerzen	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,0 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,75 [0,48; 1,17] p=0,2045 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,0 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,71 [0,44; 1,17] p=0,1808	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,0 Monate vs. 1,5 Monate HR: 0,84 [0,53; 1,33] p=0,4640 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,0 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,81 [0,49; 1,33] p=0,4009	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** **Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß des Zusatznutzens**
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,2 Monate vs. 1,6 Monate HR: 1,18 [0,76; 1,83] p=0,4594 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,6 Monate HR: 1,46 [0,91; 2,35] p=0,1191	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,4 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,75 [0,48; 1,15] p=0,1810 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,87 [0,54; 1,38] p=0,5437	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Verstopfung	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 3,7 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,52 [0,33; 0,81] p=0,0036 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 0,9 Monate HR: 0,48 [0,30; 0,78] p=0,0025	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: beträchtlich
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Diarrhö	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 6,3 Monate vs. 2,5 Monate HR: 0,79 [0,49; 1,28] p=0,3473 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 2,3 Monate HR: 0,89 [0,54; 1,48] p=0,6626	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 2,3 Monate HR: 0,89 [0,55; 1,44] p=0,6237 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung:	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
	2,1 Monate vs. 2,1 Monate HR: 0,89 [0,53; 1,50] p=0,6618	
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 6,3 Monate vs. 1,5 Monate HR: 0,60 [0,38; 0,97] p=0,0354 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 6,3 Monate vs. 1,5 Monate HR: 0,56 [0,33; 0,94] p=0,0269	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,1 Monate HR: 1,15 [0,76; 1,76] p=0,5005 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,1 Monate HR: 1,07 [0,68; 1,70] p=0,7694	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,93 [0,62; 1,39] p=0,7181 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,81 [0,52; 1,26] p=0,3508	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,99 [0,64; 1,53] p=0,9718 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,1 Monate HR: 1,11 [0,69; 1,78] p=0,6607	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung:	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens**
	2,1 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,66 [0,42; 1,03] p=0,0677 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 2,1 Monate vs. 1,2 Monate HR: 0,71 [0,43; 1,18] p=0,1815	
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion	<u>Gesamtpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 0,9 Monate vs. 1,0 Monate HR: 1,02 [0,68; 1,55] p=0,9117 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,0 Monate vs. 1,0 Monate HR: 0,94 [0,60; 1,49] p=0,8025	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus	<u>Gesamtpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,1 Monate HR: 0,95 [0,62; 1,45] p=0,7992 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zur Verschlechterung: 1,1 Monate vs. 1,2 Monate HR: 1,08 [0,68; 1,74] p=0,7351	Lebensqualität Ausmaß: nicht belegt
Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse (UE) [entspricht: UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	<u>Gesamtpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 0,97 [0,65; 1,45] p=0,8968 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 0,92 [0,62; 1,37] p=0,6786 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 1,02 [0,67; 1,58] p=0,9125 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,1 Monate vs. 0,1 Monate HR: 1,01 [0,66; 1,56] p=0,9465	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** **Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) [entspricht: SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,6 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,74 [0,50; 1,11] p=0,1481 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,6 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,72 [0,48; 1,06] p=0,0954 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,1 Monate vs. 1,4 Monate HR: 0,82 [0,54; 1,26] p=0,3738 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 1,4 Monate vs. 1,3 Monate HR: 0,81 [0,53; 1,23] p=0,3168	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) [entspricht: schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,84 [0,58; 1,21] p=0,3371 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,81 [0,56; 1,17] p=0,2562 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,97 [0,65; 1,44] p=0,8723 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 0,5 Monate vs. 0,5 Monate HR: 0,96 [0,65; 1,43] p=0,8440	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt
UE, die zum Therapieabbruch führen [entspricht: UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen]	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 20,7 Monate vs. NE HR: 0,93 [0,49; 1,76] p=0,8228 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,90 [0,48; 1,67] p=0,7311 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis:	Schwerwiegende bzw. schwere Symptome Ausmaß: nicht belegt

Endpunkt	**Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert** **Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin**	**Endpunktkategorie** **Ausmaß des Zusatznutzens**
	20,6 Monate vs. NE HR: 0,97 [0,49; 1,44] p=0,9276 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 20,7 Monate vs. NE HR: 0,95 [0,49; 1,84] p=0,9465	
Weitere UE von Interesse: Infektionen	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 3,8 Monate HR: 0,46 [0,26; 0,81] p=0,0054 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 3,8 Monate HR: 0,48 [0,28; 0,82] p=0,0058 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. 3,8 Monate HR: 0,48 [0,27; 0,88] p=0,0143 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 31,5 Monate vs. 3,8 Monate HR: 0,49 [0,28; 0,87] p=0,0125	Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen Ausmaß: gering
Zeit bis zum ersten SUE mit SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 3,5 Monate HR: 0,56 [0,34; 0,93] p=0,0243 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,7 Monate vs. 2,7 Monate HR: 0,54 [0,33; 0,87] p=0,0113 Adaptierte AML-Subpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 3,8 Monate HR: 0,55 [0,32; 0,96], p=0,0318 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: 19,3 Monate vs. 2,7 Monate HR: 0,55 [0,32; 0,94] p=0,0254	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Ausmaß: gering
Zeit bis zum ersten schweren UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gesamtpopulation *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,33 [0,15; 0,75] p=0,0056 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis:	Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen Ausmaß: beträchtlich

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	Endpunktkategorie Ausmaß des Zusatznutzens
	NE vs. NE HR: 0,32 [0,15; 0,68] p=0,0020 <u>Adaptierte AML-Subpopulation</u> *Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,36 [0,15; 0,87] p=0,0186 *Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022* Mediane Zeit bis zum Ereignis: NE vs. NE HR: 0,35 [0,15; 0,80] p=0,0089	

***** Die Werte des medianen ereignisfreien Überlebens (EFS) von 0,03 Monaten in beiden Gruppen erklären sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde: Bei Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bis Woche 24 keine vollständige Remission erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Da mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 24 keine vollständige Remission erreicht hatten, war das mediane ereignisfreie Überleben in beiden Armen gleich. Sensitivitätsanalyse mit anderer Zensierungsmethode („klassische Darstellung EFS"): siehe unten Zusammenfassung Ereignisfreies Überleben.

UE von besonderem Interesse oder weitere UE von besonderem Interesse (aller Schwergrade oder Schwerwiegendheit) werden in dieser Tabelle lediglich dann dargestellt, wenn sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen. Auch schwerwiegende bzw. schwere UE nach SOC und PT werden nur dargestellt, wenn sich statistisch signifikante Unterschiede zeigen. Auf die Darstellung aller UE nach SOC und PT wird verzichtet.

AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogen; FDA: Food and Drug Administration; HR: Hazard Ration; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: nicht schätzbar; ORR: Objektive Ansprechrate; PT: bevorzugter Begriff (Preferred term); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

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.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des Datenschnitts zur Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 herangezogen. In der Gesamtpopulation zeigte sich für Ivosidenib + Azacitidin eine Verlängerung des medianen Überlebens um 21,4 Monate von 29,3 Monaten im Vergleich zu 7,9 Monaten bei Placebo + Azacitidin. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos zu sterben um 58 % (HR [95 %-KI]: 0,42 [0,27; 0,65], p-Wert: <0,0001). Darüber hinaus zeigte sich eine frühe und andauernde Separierung der Kaplan-Meier-Kurven und eine Stabilisierung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei knapp über 35 % nach 4 Jahren Beobachtung

(Datenschnitt der Langzeitbeobachtung). Dies unterstreicht den erheblichen und nachhaltigen Überlebensvorteil und indiziert eine langanhaltende Stabilisierung der Erkrankung für einen erheblichen Teil der Patienten unter der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zum Kontrollarm.

Die Ergebnisse zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 und in der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent. Speziell im Hinblick auf die adaptierte AML-Subpopulation, welche Patienten mit besonders schwerwiegenden gesundheitlichen Einschränkungen und Begleiterkrankungen selektiert, unterstreicht die konsistente Verdreifachung des medianen Überlebens unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin sowohl die Robustheit der Daten als auch die Wirksamkeit von Ivosidenib + Azacitidin bei diesen medizinisch besonders kritischen Patienten.

In Anbetracht der äußerst aggressiven Biologie der Erkrankung und der äußerst schlechten Prognose der Patienten in dieser Indikation, stellt die gezeigte signifikante, klinische relevante und nachhaltige Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 21,4 Monate auf insgesamt 29,3 Monate durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber 7,9 Monaten bei Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte, große und patientenrelevante Verbesserung des Gesamtüberlebens von erheblichem Ausmaß dar.

Ereignisfreies Überleben

Das Versagen der Behandlung oder ein Rückfall nach Remission 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. Für Patienten ist das Versagen der Therapie oder ein Rückfall mit einer deutlich verschlechterten Prognose verbunden und ist somit ein patientenrelevantes Ereignis. Das ereignisfreie Überleben (EFS) wird als wichtiger Endpunkt für die Einschätzung des antileukämischen Potentials neuer Präzisions-Medikamente diskutiert, da es nicht durch den Behandlungseffekt nachfolgender Therapien beeinflusst wird (Montesinos et al. 2022). Die Wahl des EFS als primären Endpunkt erfolgte nach Abstimmung mit dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den primären Endpunkt ereignisfreies Überleben die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 67 % (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,16; 0,69], p-Wert: 0,0023). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird. Die Werte des medianen EFS von 0,03 Monaten in beiden Gruppen erklären sich durch die Wahl der Zensierungsregel, welche durch die Food and Drug Administration (FDA) gefordert wurde: Bei Patienten, die weniger als 24 Wochen unter Behandlung waren oder bei Patienten, die bis Woche 24 keine CR erreichten, wurde davon ausgegangen, dass an Tag 1 der Randomisierung ein Ereignis eingetreten war. Da mehr als die

Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen in Woche 24 keine vollständige Remission erreicht hatten, war das mediane ereignisfreie Überleben in beiden Armen gleich.

In der im renommierten New England Journal of Medicine publizierten Sensitivitätsanalyse mit anderer Zensierungsmethode war das mediane EFS in der Studie AGILE 22,9 Monate im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 4,1 Monate im Placebo + Azacitidin-Arm (Montesinos et al. 2022).

Die in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellten Kaplan-Meier-Kurven für das ereignisfreie Überleben zeigen eine frühe und andauernde Separierung der Kurven, was auf einen deutlichen und anhaltenden Unterschied in der Ereigniswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Behandlungsarmen hinweist.

In Anbetracht der äußert aggressiv verlaufenden Erkrankung und des Mangels an Therapiealternativen, stellt die gezeigte Verlängerung des ereignisfreien Überlebens durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Tumoransprechen

Das Ziel sowohl der kurativen als auch palliativen AML-Therapie ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR) und bei der Postremissionstherapie eine Erhaltung der CR. Die CR ist der wichtigste prognostische Faktor für die Verlängerung des Überlebens (Cheson et al. 2003). Das Erreichen einer CR kann zudem mit verbesserter Lebensqualität verbunden sein, da diese Patienten weniger Transfusionen erhalten und weniger Zeit in medizinischen Einrichtungen verbringen (Döhner et al. 2022). Ebenso ist das Erreichen einer CR mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes verbunden, da die krankheitsbezogenen Symptome sich verringern oder verschwinden. Aufgrund dieser Faktoren werden die Endpunkte CR, sowie auch komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi), komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh), objektive Ansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens für die Patienten als relevant eingestuft.

Komplette Remission (CR)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt CR die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Gesamtpopulation der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR mit einem Ansprechen von 47,2 % vs. 14,9 % und einer Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,03 [1,67; 5,50]; p-Wert: <0,0001). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Verbesserung der CR durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Komplette Remission und komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CR+CRh)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt CR+CRh die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Gesamtpopulation der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR+CRh mit einem Ansprechen von 52,8 % vs. 17,6 % und einer knappen Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 2,86 [1,68; 4,89]; p-Wert: <0,0001). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Verbesserung der CR+CRh durch Ivosidenib + Azacitidin stellt eine bisher nicht erreichte deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt ORR die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Gesamtpopulation der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt ORR mit einem Ansprechen von 62,5 % vs. 18,9 % und einer mehr als Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,15 [1,91; 5,19]; p-Wert: <0,0001). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Verbesserung der ORR durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte deutliche und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Komplette Remission und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) [einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten, CRp]) (CR+CRi inkl. CRp)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt CR+CRi inkl. CRp die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. In der Gesamtpopulation der Studie AGILE zeigte sich für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm gegenüber dem Placebo + Azacitidin-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt CR+CRi inkl. CRp mit einem Ansprechen von 54,2 % vs. 16,2 % und einer mehr als Verdreifachung der Chance auf ein Ansprechen (RR [95 %-KI]: 3,19 [1,83; 5,55], p-Wert: <0,0001). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird. Die Verbesserung der CR+CRi inkl. CRp durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt DOR die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Dauer des Ansprechens wurde in der Studie AGILE für die Patienten, die eine CR, CRi (inkl. CRp), PR oder MLFS erreicht haben, betrachtet. Dies betraf in der Gesamtpopulation 45 Patienten (62,5 %) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 14 Patienten (18,9 %) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 22,1 Monate (95 %-KI [13,0; NE]) im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 9,2 Monate (95 %-KI [6,6; 14,1]) im Placebo + Azacitidin-Arm. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für einen bestätigten Rückfall, ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 70 % (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,89], p-Wert: 0,0216) und eine signifikant längere Ansprechdauer. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Verbesserung der DOR durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte moderate und patientenrelevante Verbesserung von geringem Ausmaß dar.

Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen

Transfusionen stellen die klinische Standardpraxis zur Vorbeugung oder Behandlung von Komplikationen im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen oder Therapien wie z. B. bei Anämien oder Blutungen dar (AWMF et al. 2020). Für Patienten können Transfusionen jedoch eine zusätzliche zeitliche, aber auch psychische Belastung sein. Transfusionen finden in der Regel im Klinikbereich statt, was häufig mit einer weiteren Anreise verbunden ist. Darüber hinaus sind die nötigen Voruntersuchungen (Diagnostik), Beschaffung des geeigneten Spender-Blutes, die Prozedur der Transfusion selbst, aber auch die anschließende Überwachung auf unerwünschte Reaktionen sehr zeitintensiv. Dies kann zu einer starken Einschränkung des alltäglichen Lebens führen. Zudem sind Transfusionen immer auch mit Risiken verbunden, wie z. B. einem Überschuss an Eisen, was eine Organschädigung zur Folge haben kann, Immunreaktionen, pulmonalen oder kardialen Risiken oder aber bei der AML besonders kritisch: Infektionen. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang von einer höheren Anzahl von Transfusionen und niedrigeren CR-Raten bei AML-Patienten beobachtet (Aerts et al. 2020; Pleyer et al. 2015).

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen die Ergebnisse des Datenschnitts der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 herangezogen. Es erreichten 46,6 % der Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm und 21,3 % der Patienten im Placebo + Azacitidin-Arm eine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Erhöhung um 126 % der Chance für das Erreichen einer Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen (HR [95 %-KI]: 2,26 [1,24; 4,14], p-Wert: 0,0066). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch sowohl die Robustheit und Validität der Studie als auch der generierten Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

In Anbetracht der äußerst aggressiv verlaufenden Erkrankung und einer hohen Anteil transfuionsabhängiger Patienten (mehr als 50 % aller Patienten in der Studie AGILE), stellt die gezeigte Verbesserung in der Zeit bis zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin eine nachhaltige, bisher nicht erreichte, große und patientenrelevante Verbesserung von erheblichem Ausmaß dar.

Patientenberichtete Endpunkte

Zur Betrachtung der Krankheitssymptomatik und der Lebensqualität wurde der Fragebogen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (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).

Der European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands. Dabei beschreibt die European Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (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.

Gemäß AM-NutzenV stellt die Verbesserung des Gesundheitszustands oder der Lebensqualität einen patientenrelevanten therapeutischen Effekt dar (BMJ 2019). Zum Zwecke der Berücksichtigung der Lebensqualität, des Gesundheitszustands und der Symptomatik der Patienten sind der EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS daher als patientenrelevante Endpunkte anzusehen. Im Ivosidenib + Azacitidin-Arm lagen die Rücklaufquoten (bezogen auf Patienten der ITT-Population abzüglich verstorbener Patienten) bis Zyklus 5 Tag 1 bei ≥ 70 %. Dies war im Placebo + Azacitidin-Arm nur bis Zyklus 2 Tag 15 der Fall. Die vorliegende Erkrankung ist sehr aggressiv, wodurch der schnelle Abfall der Rücklaufquoten vor allem im Kontrollarm zu erklären ist. Durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin sind die Patienten länger in der Lage, die Instrumente zur Erfassung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität auszufüllen. Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent zu den Effektivitätsendpunkten und dem guten Verträglichkeitsprofil und damit als Hinweis auf Erhalt der gemessenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) zu bewerten.

Krankheitssymptomatik: Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war in der Gesamtpopulation für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö sowie finanzielle Belastung) vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion für das Risiko einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 bei der Skala Verstopfung um mindestens 10 Punkte um 48 % (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,33; 0,81], p-Wert: 0,0036). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde dargelegt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In der genannten Analyse zeigte sich eine Verbesserung bei den Skalen Appetitverlust und Diarrhö. Für Fatigue zeigte sich im gemischten Modell für wiederholte Messungen- (MMRM-Analyse) eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib kein Nachteil in einer der Skalen.

Die Verbesserung der der Krankheitssymptomatik gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 – Verstopfung durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte deutliche, und patientenrelevante Verbesserung von beträchtlichem Ausmaß dar.

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt EQ-5D VAS die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zeigte eine statistisch signifikante Reduktion für das Risiko eine Verschlechterung des Gesundheitszustands gemessen mit der EQ-5D VAS um mindestens 15 Punkte um 40 % (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,38; 0,97], p-Wert: 0,0354). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Verbesserung des Gesundheitszustands gemessen mit EQ-5D VAS durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte, moderate und patientenrelevante Verbesserung von geringem Ausmaß dar. Da es sich bei der AML um eine sehr aggressive Erkrankung handelt, ist eine Verlangsamung der Verschlechterung des patientenbewerteten Gesundheitszustands von großer Bedeutung.

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für die Funktionsskalen und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 18.03.2021 herangezogen. Weder für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) noch die Skala zum globalen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 zeigen sich statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde dargelegt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. Für die Skala Globaler Gesundheitsstatus zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Kombinationstherapie mit Ivosidenib + Azacitidin kein Nachteil in einer der Skalen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit den Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen.

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 AGILE 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.

Das durch den Wirkmechanismus denkbare Auftreten eines Differenzierungssyndroms oder einer QT-Verlängerung war in der Studie AGILE nicht statistisch signifikant erhöht. Um den sicheren Einsatz von Ivosidenib zu gewähren, wurden in Abstimmung mit der EMA Vorsichtsmaßnahmen für Behandler in die Fachinformation aufgenommen sowie eine spezielle Patienteninformation als Packungsbeilage beigelegt (EMA 2023a; Servier Deutschland GmbH 2023).

Zeit bis zum ersten UE / UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE zeigte für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin (HR [95%-KI]: 0,92 [0,62; 1,37], p-Wert: 0,6786). Die Ergebnisse für UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

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 + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen, wobei sich kein Hinweis auf eine Verschlechterung durch die Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ergibt.

Zeit bis zum ersten SUE / SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE zeigte für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin (HR [95%-KI]: 0,72 [0,48; 1,06], p-Wert: 0,0954). Die Ergebnisse für SUE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen, wobei sich kein Hinweis auf eine Verschlechterung durch die Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ergibt.

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 für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin (HR [95%-KI]: 0,81 [0,56; 1,17], p-Wert: 0,2562). Die Ergebnisse für schwere UE ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen, wobei sich kein Hinweis auf eine Verschlechterung durch die Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ergibt.

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 für den Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 keinen statistisch signifikanten Unterschied der Ivosidenib + Azacitidin-Behandlung gegenüber Placebo + Azacitidin (HR [95%-KI]: 0,90 [0,48; 1,67], p-Wert: 0,7311). Die Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen sind identisch. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation waren konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE, das zum Therapieabbruch führt, ergibt sich für Ivosidenib + Azacitidin kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen, wobei sich kein Hinweis auf eine Verschlechterung durch die Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin ergibt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 gezeigt wurde, zeigten sich für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Differenzierungssyndrom, Leukozytose, QT-Verlängerung, Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert und Synkope) und weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Blutungen zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zum Auftreten eines weiteren unerwünschten Ereignisses von Interesse: Infektionen zeigte sich in der Gesamtpopulation der Studie AGILE zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 eine statistisch signifikante Reduzierung um 52 % (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,28; 0,82], p-Wert: 0,0058) durch die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber der Behandlung mit Placebo +Azacitidin. In den Kategorien SUE und schwere UE ergaben sich weder für UE von besonderem Interesse noch für weitere UE von Interesse statistisch signifikante Unterschiede. Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin zeigt damit im Vergleich zu Azacitidin ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So war das Risiko für das Auftreten einer Infektion im Ivosidenib + Azacitidin um mehr als 50 % reduziert. Das reduzierte Risiko von Infektionen ist hierbei von besonderer Relevanz, da es potenziell zu weniger stationär zu behandelnden, lebensbedrohlichen Komplikationen führt.

Die Verringerung des weiteren UE von besonderem Interesse: Infektionen durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine bisher nicht erreichte moderate und patientenrelevante Verbesserung von geringem Ausmaß dar.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden nur schwerwiegende oder schwere UE nach SOC und PT herangezogen.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE mit SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 unter Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos um 46 % (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,33; 0,87], p-Wert: 0,0113). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 unter Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos um 68 % (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,15; 0,68], p-Wert: 0,0020). Die Ergebnisse der adaptierten AML-Subpopulation sind konsistent zur Gesamtpopulation, wodurch die Robustheit und Validität der Studiendaten zusätzlich unterstrichen wird.

Die Reduktion des Risikos für SUE mit SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie schwere UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3 mit SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen durch Ivosidenib + Azacitidin stellt gegenüber Placebo + Azacitidin eine patientenrelevante Verbesserung von geringem bzw. beträchtlichem Ausmaß dar.

Zusammenfassend zeigt die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So waren insbesondere Behandlungsabbrüche aufgrund von UE im Ivosidenib + Azacitidin-Arm als auch im Placebo + Azacitidin-Arm ähnlich. UE, die zum Tod führen, wurden in der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin halbiert. In der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin berichteten weniger Patienten über SUE als in der Gruppe Placebo + Azacitidin.

Das Risiko für das Auftreten einer Infektion war unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies zeigt sich konsistent in einer Reduktion des Risikos des Auftretens eines weiteren UE von Interesse: Infektionen, sowie eines UE, SUE und tödlichen UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten. Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen und somit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung.

Subgruppen

In den Subgruppenanalysen zeigten sich bei keinem Endpunkt Fazit-relevante Effektmodifikationen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher auf Basis der Gesamtpopulation.

Schlussfolgerung

Ivosidenib + Azacitidin führt gegenüber der zVT Azacitidin zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 21,4 Monate (29,3 Monate gegen 7,9 Monate im Kontrollarm) und damit zu einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten und patientenrelevanten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Dies gilt insbesondere für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation, die nicht für eine Standard-Induktionschemotherapie geeignet sind. Für diese stellt Ivosidenib +Azacitidin zurzeit die einzige für die Mutation spezifische Behandlungsoption dar. Keine der bisher verfügbaren Therapiealternativen zeigt eine mit Ivosidenib + Azacitidin vergleichbare Verbesserung der medianen Überlebenszeit (EMA 2023b).

Die Verbesserung des Überlebens wird auch durch eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des ereignisfreien Überlebens und des Tumoransprechens (CR, CR+CRh, ORR, CR+CRi inkl. CRp, DOR) durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin gestützt. So führt die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache um 67 % und einer Verdreifachung der Ansprechraten. Für Patienten hat ein Versagen der Therapie oder ein Rückfall eine deutlich verschlechterte Prognose zur Folge und ist damit von hoher Patientenrelevanz. Ziel der Therapie ist ein Erreichen einer kompletten Remission (CR) und der damit verbundenen Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität für die Patienten. Das Erreichen einer CR ist auch mit einer Verbesserung des Gesundheitszustandes verbunden, da die krankheitsbezogenen Symptome sich verringern oder verschwinden.

Zusätzlich stützt auch die bisher nicht erreichte, große Verbesserung beim Erreichen einer Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen den Zusatznutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin. So führt die Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Chance auf Transfusionsfreiheit um 126 %. Dies reduziert die Belastung der Patienten durch Reduktion von Klinikaufenthalten und mit Transfusionen verbundene Komplikationen.

Auch die patientenberichteten Endpunkte zur Krankheitssymptomatik, zum Gesundheitszustand und zur Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) unterstreichen die Bedeutung der Verbesserungen durch Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 war für Patienten im Ivosidenib + Azacitidin-Arm in fast allen Skalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö sowie finanzielle Belastung) mindestens vergleichbar mit dem Placebo + Azacitidin-Arm und mit einer Verbesserung um 48 % für Verstopfung statistisch signifikant, was eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung darstellt. In der Studienpublikation (Montesinos et al. 2022) wurde gezeigt, dass nach einem anfänglichen Rückgang in beiden Gruppen, der mit der Zeit bis zum Therapieansprechen übereinstimmte, die Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 im Ivosidenib + Azacitidin-

Arm bei den meisten Skalen ab Zyklus 5 bis Zyklus 19 ähnlich oder besser war als zu Studienbeginn (bei Ansetzen eines 10-Punkte-Schwellenwerts für eine klinisch relevante Veränderung). Unter Placebo + Azacitidin gab es bei keiner Skala eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. In der genannten Analyse zeigte sich eine Verbesserung bei den Skalen Appetitverlust und Diarrhö. Für Fatigue und den globalen Gesundheitsstatus zeigte sich in der MMRM-Analyse eine Verbesserung. Insgesamt zeigte sich trotz der Add-on Therapie mit Ivosidenib kein Nachteil in einer der Skalen. Darüber hinaus wurde mit einer Verringerung des Risikos um 40 % für eine Verschlechterung der EQ-5D VAS für den Gesundheitszustand eine bisher nicht erreichte, moderate Verbesserung erzielt.

In Bezug auf die Verträglichkeit zeigt die Add-on Therapie Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Azacitidin ein gut tolerierbares und kontrollierbares Sicherheitsprofil. So waren insbesondere Behandlungsabbrüche aufgrund von UE im Ivosidenib + Azacitidin-Arm als auch im Placebo + Azacitidin-Arm ähnlich. UE, die zum Tod führen, wurden in der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin halbiert. In der Gruppe Ivosidenib + Azacitidin berichteten weniger Patienten über SUE als in der Gruppe Placebo + Azacitidin.

Das Risiko für das Auftreten einer Infektion war unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin deutlich und klinisch relevant reduziert. Dies zeigt sich konsistent in einer Reduktion des Risikos des Auftretens eines weiteren UE von Interesse: Infektionen, sowie eines UE, SUE und tödlichen UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Infektionen können als Symptom in Folge einer Neutropenie auftreten. Unter anderen Kombinationstherapien besteht ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, das mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen verbunden ist. Das unter Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin reduzierte Risiko von Infektionen führt demgegenüber potenziell zu weniger lebensgefährlichen Komplikationen. Dies stellt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung dar.

Den erheblichen 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 + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin in der vorliegenden Indikation ein **erheblicher** 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 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit einer Isocitrat-Dehydrogenase-1 (IDH1)-R132-Mutation, die für eine Standard-Induktionschemotherapie nicht geeignet sind	Erheblich
AML: Akute myeloische Leukämie; 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.

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 bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

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.

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 bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[18], Molenberghs 2010[19]). 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 Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[20]) 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[21]) 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
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. 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

[18] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[19] 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.
[20] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[21] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S. B. und Haes, J. C. de 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 85 (5), S. 365–376.
2. Aerts E., Eleftheriou A., Eriksson L.-L., Kattamis A., Korschan-Kuhle B., Gattermann N., Giannico I., Hofmann A. und Oliva, Esther Natalie 2020. *Rethinking blood use in Europe to improve outcomes for patients*. Verfügbar unter: https://media.bloodandbeyond.com/wp-content/uploads/BloodandBeyond_Rethinking_blood_use_in_Europe.pdf, abgerufen am: 17.08.2022.
3. Alberta Health Services (AHS) 2019. *Acute Myeloid Leukemia*: *CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-006 Version 6*. Verfügbar unter: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf, abgerufen am: 21.04.2023.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Krebshilfe (DKH) 2020. *S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen*: *Langversion 1.3 – Februar 2020*. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf, abgerufen am: 24.04.2023.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH 2022. *Fachinformation / Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels VIDAZA® 25 mg/ml; Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension. Stand: 03/2022*. Verfügbar unter: https://fi.b-ms.de/vidaza, abgerufen am: 19.04.2023.
6. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist.* Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf, abgerufen am: 24.04.2023.

7. Cheson B. D., Bennett J. M., Kopecky K. J., Büchner T., Willman C. L., Estey E. H., Schiffer C. A., Doehner H., Tallman M. S., Lister T. A., Lo-Coco F., Willemze R., Biondi A., Hiddemann W., Larson R. A., Löwenberg B., Sanz M. A., Head D. R., Ohno R., Bloomfield C. D. und LoCocco, Francesco 2003. *Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 21 (24), S. 4642–4649.
8. ClinicalTrials.Gov 2023. *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination With Azacitidine in Subjects ≥ 18 Years of Age With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation*: *NCT03173248 / AG120-C-009*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03173248, abgerufen am: 01.06.2023.
9. Cortes J. E. und Mehta, Priyanka 2021. *Determination of fitness and therapeutic options in older patients with acute myeloid leukemia.* American journal of hematology 96 (4), S. 493–507.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022. *Akute Myeloische Leukamie (AML)*. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html, abgerufen am: 21.04.2023.
11. Dhakal P., Shostrom V., Al-Kadhimi Z. S., Maness L. J., Gundabolu K. und Bhatt, Vijaya Raj 2020. *Usefulness of Charlson Comorbidity Index to Predict Early Mortality and Overall Survival in Older Patients With Acute Myeloid Leukemia.* Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 20 (12), S. 804-812.e8.
12. Döhner H., Wei A. H., Appelbaum F. R., Craddock C., DiNardo C. D., Dombret H., Ebert B. L., Fenaux P., Godley L. A., Hasserjian R. P., Larson R. A., Levine R. L., Miyazaki Y., Niederwieser D., Ossenkoppele G. J., Röllig C., Sierra J., Stein E. M., Tallman M. S., Tien H.-F., Wang J., Wierzbowska A. und Löwenberg, Bob 2022. *Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN.* Blood 140 (12), S. 1345-1377.
13. EU Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects ≥ 18 Years of Age with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation*: *2016-004907-30 / AG120-C-009*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004907-30/ES, abgerufen am: 01.06.2023.
14. Europäische Kommission 2023. *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)*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230504158820/dec_158820_de.pdf, abgerufen am: 10.05.2023.
15. European Medicines Agency (EMA) 1998. *ICH Topic E 9, Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials*. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf, abgerufen am: 26.05.2022.

16. European Medicines Agency (EMA) 2008. *Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf, abgerufen am: 26.05.2022.
17. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Draft guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Revision 6*: *Stand: 16.11.2020*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf, abgerufen am: 07.06.2023.
18. European Medicines Agency (EMA) 2023a. *Assessment report - Tibsovo*: *International non-proprietary name: ivosidenib*. *Procedure No. EMEA/H/C/005936/0000*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tibsovo-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 13.05.2023.
19. European Medicines Agency (EMA) 2023b. *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*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/tibsovo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, abgerufen am: 13.05.2023.
20. Ferrara F., Barosi G., Venditti A., Angelucci E., Gobbi M., Pane F., Tosi P., Zinzani P. und Tura, S. 2013. *Consensus-based definition of unfitness to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making.* Leukemia 27 (5), S. 997–999.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Tragende Gründe*: *zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8074/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_TrG.pdf, abgerufen am: 24.04.2023.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß§ 8 Abs, 1 AM-NutzenV* Beratungsanforderung 2022-B-019. *Data on file*.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. *Wie soll, vor dem Hintergrund des seit Veröffentlichung des Me-thodenpapiers 6.0 am 5.11.2020 neu unterbreiteten Vorgehens desIQWiG zur Beurteilung klinischer Relevanzschwellen bei komplexenSkalen, in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischenRelevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden?* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-des-seit-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-am-5112020-neu-unterbreiteten-vorgehens-des-iqwig-zur-beurteilung-klinischer-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-

von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden, abgerufen am: 02.03.2023.

24. Giles F. J., Borthakur G., Ravandi F., Faderl S., Verstovsek S., Thomas D., Wierda W., Ferrajoli A., Kornblau S., Pierce S., Albitar M., Cortes J. und Kantarjian, Hagop 2007. *The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia.* British Journal of Haematology 136 (4), S. 624–627.
25. Hao Q., Foroutan F., Han M. A., Devji T., Nampo F. K., Mukherjee S., Alibhai S. M. H., Rosko A., Sekeres M. A., Guyatt G. H. und Brignardello-Petersen, Romina 2022. *Prognosis of older patients with newly diagnosed AML undergoing antileukemic therapy: A systematic review.* PloS one 17 (12), S. e0278578.
26. Heuser M., Ofran Y., Boissel N., Brunet Mauri S., Craddock C., Janssen J., Wierzbowska A. und Buske, C. 2020. *Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 31 (6), S. 697–712.
27. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) 2021a. *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects ≥18 Years of Age with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia with an IDH1 Mutation* Clinical Study Report. *Data on File*.
28. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) 2021b. *Clinical Study Report Appendix Study AG-120-C-009: 16.1.3 List of IRBS and/or IECS for Investigators who enrolled sujects*. *Data on File*.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. *Allgemeine Methoden*: *Version 6.1 vom 24.01.2022*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf, abgerufen am: 18.04.2023.
30. Kantarjian H., Kadia T., DiNardo C., Daver N., Borthakur G., Jabbour E., Garcia-Manero G., Konopleva M. und Ravandi, Farhad 2021. *Acute myeloid leukemia: current progress and future directions.* Blood cancer journal 11 (2), S. 41.
31. Kraywinkel K. und Spix, Claudia 2017. *Epidemiologie akuter Leukämien in Deutschland.* Der Onkologe 23 (7), S. 499–503.
32. Laribi K., Sobh M., Ghez D. und Baugier de Materre, Alix 2021. *Impact of age, functional status, and comorbidities on quality of life and outcomes in elderly patients with AML: review.* Annals of hematology 100 (6), S. 1359–1376.
33. Montesinos P., Recher C., Vives S., Zarzycka E., Wang J., Bertani G., Heuser M., Calado R. T., Schuh A. C., Yeh S.-P., Daigle S. R., Hui J., Pandya S. S., Gianolio D. A., Botton S. de und Döhner, Hartmut 2022. *Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia.* The New England journal of medicine 386 (16), S. 1519–1531.
34. Nagel G., Weber D., Fromm E., Erhardt S., Lübbert M., Fiedler W., Kindler T., Krauter J., Brossart P., Kündgen A., Salih H. R., Westermann J., Wulf G., Hertenstein B., Wattad M., Götze K., Kraemer D., Heinicke T., Girschikofsky M., Derigs H. G., Horst H. A., Rudolph C., Heuser M., Göhring G., Teleanu V., Bullinger L., Thol F., Gaidzik V. I., Paschka P., Döhner K., Ganser A., Döhner H. und Schlenk, R. F. 2017. *Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an*

academic population-based registry study (AMLSG BiO). Annals of hematology 96 (12), S. 1993–2003.

35. Pfizer Pharma GmbH 2022. *Fachinformation Daunoblastin®. Stand: 04/2022*. Verfügbar unter: https://www.pfizer.de/sites/default/files/FI-2977.pdf, abgerufen am: 24.04.2023.
36. Pleyer C., Afzal A., Shomali W., Elson P., Xuefei J., Bakdash S., Advani A. S., Gerds A. T., Carraway H. E., Kalaycio M., Maciejewski J. P., Sekeres M. A. und Mukherjee, Sudipto 2015. *Impact of Red Blood Cell and Platelet Transfusions in Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Undergoing Remission Induction Chemotherapy.* Blood 126 (23), S. 2127.
37. Pollyea D. A., Altman J. K., Bhatt V. R. et al. 2023. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia* Version 3.2022.
38. Prassek V. V., Rothenberg-Thurley M., Sauerland M. C., Herold T., Janke H., Ksienzyk B., Konstandin N. P., Goerlich D., Krug U., Faldum A., Berdel W. E., Wörmann B., Braess J., Schneider S., Subklewe M., Bohlander S. K., Hiddemann W., Spiekermann K. und Metzeler, Klaus H. 2018. *Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged 75 years or older.* Haematologica 103 (11), S. 1853–1861.
39. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=9F39410A8326AAD41D63A5B29EC4B75A.internet101?__blob=publicationFile, abgerufen am: 23.04.2023.
40. Sekeres M. A., Guyatt G., Abel G., Alibhai S., Altman J. K., Buckstein R., Choe H., Desai P., Erba H., Hourigan C. S., LeBlanc T. W., Litzow M., MacEachern J., Michaelis L. C., Mukherjee S., O'Dwyer K., Rosko A., Stone R., Agarwal A., Colunga-Lozano L. E., Chang Y., Hao Q. und Brignardello-Petersen, Romina 2020. *American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults.* Blood advances 4 (15), S. 3528–3549.
41. Servier Deutschland GmbH 2023. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Tibsovo 250 mg Filmtabletten* Stand: Mai 2023.
42. Sorror M. L., Maris M. B., Storb R., Baron F., Sandmaier B. M., Maloney D. G. und Storer, Barry 2005. *Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT.* Blood 106 (8), S. 2912–2919.
43. Sorror M. L., Storer B. E., Fathi A. T., Gerds A. T., Medeiros B. C., Shami P., Brunner A. M., Sekeres M. A., Mukherjee S., Peña E., Elsawy M., Wardyn S., Whitten J., Moore R., Becker P. S., McCune J. S., Appelbaum F. R. und Estey, Elihu H. 2017. *Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality.* JAMA oncology 3 (12), S. 1675–1682.
44. Stadapharm GmbH 2020. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) ARA-cell® 40 mg Injektion / ARA-cell® 100 mg Injektion. Stand: 07/2020*. Verfügbar unter: http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/ara-cell40mg100mginjektion.pdf, abgerufen am: 24.04.2024.
45. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. *Bevölkerungsstand*: *Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht*. Verfügbar unter:

https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584, abgerufen am: 12.06.2023.

46. WHO ICTRP 2022. *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination with Azacitidine in Subjects = 18 Years of Age with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia (AML) with an IDH1 Mutation*: *DRKS00022839 / NCT03173248 / 2016-004907-30. AG120-C-009 / 243/17-ff*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00022839, abgerufen am: 01.06.2023.
47. WHO ICTRP 2023. *A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of AG-120 in Combination With Azacitidine in Subjects = 18 Years of Age With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation*: *NCT03173248 / AG120-C-009*. Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173248, abgerufen am: 01.06.2023.
48. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes, R. Brian 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE.* Journal of the Medical Library Association : JMLA 94 (4), S. 451–455.
49. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) 2022. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt.*: *Diagnose C91-95, C92*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/abfrage, abgerufen am: 12.06.2022.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) 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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[22] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. 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	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	01.06.2023
Zeitsegment	1974 to 2023 May 30
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp myeloid leukemia/ or exp acute myeloid leukemia/ or exp acute myeloblastic leukemia/ or exp acute granulocytic leukemia/	133964
2	(AML* or ANLL*).af.	130286
3	(a#ut* myel* leu#?emi* or a#ut* nonlympho* leu#?emi* or a#ut* granulo* leu#?emi* or a#ut* non-lympho* leu#?emi*).af.	129922
4	((a#ut* and myel* and leu#?emi*) or (a#ut* and nonlympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and non-lympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and granulo* and leu#?emi*)).af.	162849
5	1 or 2 or 3 or 4	281950
6	exp ivosidenib/	1079
7	(ivosidenib or AG-120 or AG120 or "AG 120").af.	1216
8	1448347-49-6.rn.	1032
9	6 or 7 or 8	1216
10	(random$ or double-blind$).tw.	2023102
11	placebo*.mp.	523982
12	10 or 11	2248639
13	5 and 9 and 12	112
14	remove duplicates from 13	105

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	01.06.2023	
Zeitsegment	1946 to 2023 May 30	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)[23]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/ or exp Leukemia, Myeloid/	106512
2	(AML* or ANLL*).af.	56464
3	(a#ut* myel* leu#?emi* or a#ut* nonlympho* leu#?emi* or a#ut* granulo* leu#?emi* or a#ut* non-lympho* leu#?emi*).af.	58148
4	((a#ut* and myel* and leu#?emi*) or (a#ut* and nonlympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and non-lympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and granulo* and leu#?emi*)).af.	91944
5	1 or 2 or 3 or 4	152231
6	(ivosidenib or AG-120 or AG120 or "AG 120").af.	246
7	1448347-49-6.rn.	0
8	6 or 7	246
9	randomi#ed controlled trial.pt.	593651
10	randomi#ed.mp.	1063117)
11	placebo.mp.	246368
12	9 or 10 or 11	1127934
13	5 and 8 and 12	10
14	remove duplicates from 13	10

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.06.2023	
Zeitsegment	1991 to April 2023	
Suchfilter	Keiner	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Leukemia, Myeloid, Acute/ or exp Leukemia, Myeloid/	2861
2	(AML* or ANLL*).af.	9504
3	(a#ut* myel* leu#?emi* or a#ut* nonlympho* leu#?emi* or a#ut* granulo* leu#?emi* or a#ut* non-lympho* leu#?emi*).af.	5280

[23] Der RCT-Filter nach Wong et al. (2006) wurde in den Suchschritten 9 und 10 modifiziert („randomi#ed“, statt „randomized“), um sowohl Publikationen mit der englischen als auch der amerikanischen Schreibweise zu identifizieren

4	((a#ut* and myel* and leu#?emi*) or (a#ut* and nonlympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and non-lympho* and leu#?emi*) or (a#ut* and granulo* and leu#?emi*)).af.	6797
5	1 or 2 or 3 or 4	13070
6	(ivosidenib or AG-120 or AG120 or "AG 120").af.	67
7	5 and 6	35
8	remove duplicates from 7	34

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 etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. 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:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	01.06.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?intr=ivosidenib+OR+AG-120
Link	ivosidenib OR AG-120 [Intervention]
Treffer	40

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	01.06.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	ivosidenib OR AG-120
Treffer	68 Einträge zu 41 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.06.2023
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 Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(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 etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden alle im Volltext gesichteten Treffer der bibliographischen Literaturrecherche 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 etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrials.GOV 2015. *Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-AG-120*: *NCT02489513*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-003.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489513, abgerufen am: 01.06.2023.
   Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrials.GOV 2016. *Food Effect Study of AG120 in Healthy Subjects*: *NCT02579707*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-004.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579707, abgerufen am: 01.06.2023.
   Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrials.GOV 2017. *Drug-Drug Interaction Study of AG120 in Healthy Subjects*: *NCT02831972*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-007.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831972, abgerufen am: 01.06.2023.
   Ausschlussgrund: A1.
4. ClinicalTrials.GOV 2018. *A Study of AG-120 (Ivosidenib) in Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment or Normal Hepatic Function*: *NCT03282513*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-012.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03282513, abgerufen am: 01.06.2023.
   Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrials.GOV 2018. *Ivosidenib Expanded Access Program in Relapsed/Refractory AML With an IDH1 Mutation*: *NCT03245424*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-010.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245424, abgerufen am: 01.06.2023.
   Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrials.GOV 2018. *Japanese Bridging Study of Ivosidenib (AG-120) in Healthy Subjects*: *NCT03071770*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-006.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071770, abgerufen am: 01.06.2023.
   Ausschlussgrund: A1.
7. ClinicalTrials.GOV 2021. *A 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 Myedysplastic Syndrome*

EB2, With an IDH1 or IDH2 Mutation, Respectively, Eligible for Intensive Chemotherapy: *NCT03839771 / 2018-000451-41*. Studiennummer des Sponsors: *HO150.* Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03839771, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.

8. ClinicalTrials.GOV 2021. *IDH1 Inhibition Using Ivosidenib as Maintenance Therapy for IDH1-mutant Myeloid Neoplasms Following Allogeneic Stem Cell Transplantation*: *NCT03564821*. Studiennummer des Sponsors: *18-123.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03564821, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrials.GOV 2022. *A Study 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*. Studiennummer des Sponsors: *2000024263.* Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044209, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrials.GOV 2022. *Glasdegib-Based Treatment Combinations for the Treatment of Patients With Relapsed Acute Myeloid Leukemia Who Have Undergone Hematopoietic Cell Transplantation*: *NCT04655391*. Studiennummer des Sponsors: *20456 NCI-2020-10595 P30CA033572.* City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04655391, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrials.GOV 2022. *Ivosidenib and Venetoclax With or Without Azacitidine in Treating Patients With IDH1 Mutated Hematologic Malignancies*: *NCT03471260*. Studiennummer des Sponsors: *2017-0490 NCI-2018-00921.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471260, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
12. ClinicalTrials.GOV 2022. *Safety Study of AG-120 or AG-221 in Combination With Induction and Consolidation Therapy in Participants With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) With an IDH1 and/or IDH2 Mutation*: *NCT02632708 / 2015-004290-33*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-221-C-001.* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632708, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
13. ClinicalTrials.GOV 2022. *Study of AG-120 and AG-881 in Subjects With Low Grade Glioma*: *NCT03343197*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-881-C-001.* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03343197, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
14. ClinicalTrials.GOV 2022. *Study of Iomab-B vs. Conventional Care in Older Subjects With Active, Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT02665065*. Studiennummer des Sponsors: *Iomab-01.* Actinium Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665065, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
15. ClinicalTrials.GOV 2022. *Study of Orally Administered AG-120 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies With an IDH1 Mutation*: *NCT02074839*.

Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-001.* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02074839, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrials.GOV 2023. *A China Bridging Study of Ivosidenib in r/r AML Subjects With an IDH1 Mutation*: *NCT04176393*. Studiennummer des Sponsors: *CS3010-101.* CStone Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176393, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
17. ClinicalTrials.GOV 2023. *A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site*: *NCT03498521 / 2017-003040-20*. Studiennummer des Sponsors: *MX39795.* Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03498521, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
18. ClinicalTrials.GOV 2023. *A Study of Fedratinib With IDH Inhibition in Advanced-Phase, IDH-Mutated Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms*: *NCT04955938*. Studiennummer des Sponsors: *IRB21-0483.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955938, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
19. ClinicalTrials.GOV 2023. *A Study of Gilteritinib in Combination With Ivosidenib or Enasidenib in People With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT05756777*. Studiennummer des Sponsors: *22-174.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05756777, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A2.
20. ClinicalTrials.GOV 2023. *A Study to Assess the Safety and Efficacy of Two Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine in Participants With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Harboring IDH Mutations Who Are Not Candidates to Receive Intensive Induction Chemotherapy*: *NCT02677922 / 2015-003951-23*. Studiennummer des Sponsors: *AG-221-AML-005.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677922, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A4.
21. ClinicalTrials.GOV 2023. *AG-120 in People With IDH1 Mutant Chondrosarcoma*: *NCT04278781*. Studiennummer des Sponsors: *19-393.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04278781, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
22. ClinicalTrials.GOV 2023. *CPX-351 and Ivosidenib for the Treatment of IDH1 Mutated Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome*: *NCT04493164*. Studiennummer des Sponsors: *2020-0096 NCI-2020-05258.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493164, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
23. ClinicalTrials.GOV 2023. *Decitabine Alone or in Combination With Venetoclax, Gilteritinib, Enasidenib, or Ivosidenib as Maintenance Therapy for the Treatment of Acute*

Myeloid Leukemia in Remission: *NCT05010772*. Studiennummer des Sponsors: *2021-0237 NCI-2021-08496.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05010772, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.

24. ClinicalTrials.GOV 2023. *Decitabine/Cedazuridine and Venetoclax in Combination With Ivosidenib or Enasidenib for the Treatment of Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04774393*. Studiennummer des Sponsors: *2020-1220 NCI-2021-00893.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04774393, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
25. ClinicalTrials.GOV 2023. *Frailty Phenotype Assessments to Optimize Treatment Strategies for Older Patients With Hematologic Malignancies*: *NCT03680677*. Studiennummer des Sponsors: *UPCC 06718 831340.* Abramson Cancer Center at Penn Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03680677, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
26. ClinicalTrials.GOV 2023. *Gemcitabine and Cisplatin With Ivosidenib or Pemigatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma*: *NCT04088188*. Studiennummer des Sponsors: *ACCRU-ICRN-1701 NCI-2019-05811 P30CA015083.* Academic and Community Cancer Research United (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04088188, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
27. ClinicalTrials.GOV 2023. *IDH Targeted/Non- Targeted vs 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*. Studiennummer des Sponsors: *OSU-21330 NCI-2022-01324.* Alice Mims (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05401097, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A2.
28. ClinicalTrials.GOV 2023. *IDH1 (AG 120) Inhibitor in Patients With IDH1 Mutated Myelodysplastic Syndrome*: *NCT03503409*. Studiennummer des Sponsors: *IDIOME-STUDY.* Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503409, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
29. ClinicalTrials.GOV 2023. *Ivosidenib + mFOLFIRINOX in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT05209074*. Studiennummer des Sponsors: *CASE7221.* Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05209074, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
30. ClinicalTrials.GOV 2023. *Ivosidenib (AG-120) With Nivolumab in IDH1 Mutant Tumors*: *NCT04056910*. Studiennummer des Sponsors: *HCC 19-096.* Jason J. Luke M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04056910, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
31. ClinicalTrials.GOV 2023. *Ivosidenib and Combination Chemotherapy for the Treatment of IDH1 Mutant Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04250051*. Studiennummer des Sponsors: *NU 19H05 STU00210558 P30CA060553 NCI-2019-08390.* Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04250051, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
32. ClinicalTrials.GOV 2023. *Ivosidenib for Patients With Clonal Cytopenia of Undetermined Significance and Mutations in IDH1*: *NCT05030441*. Studiennummer des Sponsors: *202110038.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05030441, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
33. ClinicalTrials.GOV 2023. *Ivosidenib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors, Lymphoma, or Histiocytic Disorders With IDH1 Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial)*: *NCT04195555*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-08098 APEC1621K U10CA180886.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195555, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
34. ClinicalTrials.GOV 2023. *Personalized Medicine for Advanced Biliary Cancer Patients*: *NCT05615818 / 2022-502403-30*. Studiennummer des Sponsors: *UC-GMP-2201 - PRODIGE 78.* UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05615818, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
35. ClinicalTrials.GOV 2023. *Phase 3b Study of Ivosidenib for Patients With Pretreated Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma*: *NCT05876754 / 2022-501463-40*. Studiennummer des Sponsors: *DIM-95031-002.* Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05876754, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
36. ClinicalTrials.GOV 2023. *Study of AG-120 in Previously Treated Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutations (ClarIDHy)*: *NCT02989857*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-005.* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989857, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
37. ClinicalTrials.GOV 2023. *Study of Biomarker-Based Treatment of Acute Myeloid Leukemia*: *NCT03013998*. Studiennummer des Sponsors: *BAML-16-001.* Beat AML L. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013998, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A2.
38. ClinicalTrials.GOV 2023. *Study of Oral LY3410738 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies With IDH1 or IDH2 Mutations*: *NCT04603001 / 2020-002830-33*. Studiennummer des Sponsors: *LOXO-IDH-20001 I9Y-OX-JDHB.* Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04603001, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
39. ClinicalTrials.GOV 2023. *Study of Orally Administered AG-120 in Subjects With Advanced Solid Tumors, Including Glioma, With an IDH1 Mutation*: *NCT02073994*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-002.* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073994, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
40. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Studiennummer des Sponsors: *AG-221-AML-005.* Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003951-23, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A4.

41. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Studiennummer des Sponsors: *HO150.* HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000451-41, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
42. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-005.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005117-72, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
43. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Studiennummer des Sponsors: *MX39795.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
44. EU-Clinical Trials Register 0. *A single-arm phase II multicenter study of IDH1 (AG 120) inhibitor in patients with IDH1 mutated myelodysplastic syndrome*: *2017-003681-27*. Studiennummer des Sponsors: *IDIOMEStudy.* Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003681-27, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A5.
45. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Studiennummer des Sponsors: *MOLIVO-1.* Hannover Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006895-17, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
46. WHO ICTRP 2015. *Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-AG-120*: *NCT02489513*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-003.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489513, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
47. WHO ICTRP 2016. *Food Effect Study of AG120 in Healthy Subjects*: *NCT02579707*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-004.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02579707,

abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
48. WHO ICTRP 2017. *Drug-Drug Interaction Study of AG120 in Healthy Subjects*: *NCT02831972*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-007.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831972, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
49. WHO ICTRP 2019. *study of the efficacy of treatment with AG-120 in patients with myelodysplastic syndrome and mutation IDH1*: *NCT02197676 / 2017-003681-27*. Studiennummer des Sponsors: *IDIOMEStudy.* Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003681-27-FR, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A5.
50. WHO ICTRP 2020. *A Study of AG-120 (Ivosidenib) in Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment or Normal Hepatic Function*: *NCT03282513*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-012.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03282513, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
51. WHO ICTRP 2020. *Ivosidenib Expanded Access Program in Relapsed/Refractory AML With an IDH1 Mutation*: *NCT03245424*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-010.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245424, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
52. WHO ICTRP 2020. *Japanese Bridging Study of Ivosidenib (AG-120) in Healthy Subjects*: *NCT03071770*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-006.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03071770, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
53. WHO ICTRP 2021. *A Study 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*. Studiennummer des Sponsors: *2000024263.* Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04044209, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
54. WHO ICTRP 2021. *IDH1 Inhibition Using Ivosidenib as Maintenance Therapy for IDH1-mutant Myeloid Neoplasms Following Allogeneic Stem Cell Transplantation*: *NCT03564821*. Studiennummer des Sponsors: *18-123.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03564821, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
55. WHO ICTRP 2021. *Study of AG-120 in Previously Treated Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutations (ClarIDHy)*: *NCT02989857*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-005.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02989857, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
56. WHO ICTRP 2021. *Study of IDH1 (AG 120) inhibitor in patients with IDH1 mutated myelodysplastic syndrome*: *NCT03503409 / 2017-003681-27*. Studiennummer des Sponsors: *-FR IDIOMEstudy.* Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003681-27-IT, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A5.

57. WHO ICTRP 2022. *A Phase 3 study to test for efficacy of an oral investigational drug, AG-120, in patients with nonresectable or metastatic cholangiocarcinoma with an IDH1 mutation*: *2015-005117-72*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-005 131191.* Agios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005117-72-DE, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
58. WHO ICTRP 2022. *Glasdegib-Based Treatment Combinations for the Treatment of Patients With Relapsed Acute Myeloid Leukemia Who Have Undergone Hematopoietic Cell Transplantation*: *NCT04655391*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-10595 P30CA033572 20456.* City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04655391, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
59. WHO ICTRP 2022. *Safety Study of AG-120 or AG-221 in Combination With Induction and Consolidation Therapy in Participants With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) With an IDH1 and/or IDH2 Mutation*: *NCT02632708*. Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02632708, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
60. WHO ICTRP 2022. *Study of AG-120 and AG-881 in Subjects With Low Grade Glioma*: *NCT03343197*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-881-C-001.* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03343197, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
61. WHO ICTRP 2022. *Study of Orally Administered AG-120 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies With an IDH1 Mutation*: *NCT02074839*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-001.* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02074839, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
62. WHO ICTRP 2022. *Treatment for previously untreated patients with acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplastic syndrome (MDS) with an IDH1 or IDH2 mutation with ivosidenib or enasidenib in combination with chemotherapy*: *2018-000451-41*. Studiennummer des Sponsors: *HO150.* HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000451-41-NL, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
63. WHO ICTRP 2023. *A China Bridging Study of Ivosidenib in r/r AML Subjects With an IDH1 Mutation*: *NCT04176393*. Studiennummer des Sponsors: *CS3010-101.* CStone Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04176393, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
64. WHO ICTRP 2023. *A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site*: *NCT03498521 / 2017-003040-20*.

Studiennummer des Sponsors: *MX39795.* Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498521, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.

65. WHO ICTRP 2023. *A placebo controlled study to compare ivosidenib or enasidenib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome*. Studiennummer des Sponsors: *ACTRN12619001031156 HOVON150/AMLSG29-18.* the Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (HOVON) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001031156, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A2.
66. WHO ICTRP 2023. *A Study of Fedratinib With IDH Inhibition in Advanced-Phase, IDH-Mutated Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms*: *NCT04955938*. Studiennummer des Sponsors: *IRB21-0483.* University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04955938, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
67. WHO ICTRP 2023. *A Study of Gilteritinib in Combination With Ivosidenib or Enasidenib in People With Acute Myeloid Leukemia (AML)*: *NCT05756777*. Studiennummer des Sponsors: *22-174.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05756777, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A2.
68. WHO ICTRP 2023. *A Study to Assess the Safety and Efficacy of Two Combinations of Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutant Targeted Therapies Plus Azacitidine in Participants With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Harboring IDH Mutations Who Are Not Candidates to Receive Intensive Induction Chemotherapy*: *NCT02677922 / 2015-003951-23*. Studiennummer des Sponsors: *AG-221-AML-005.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677922, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A4.
69. WHO ICTRP 2023. *AG-120 in People With IDH1 Mutant Chondrosarcoma*: *NCT04278781*. Studiennummer des Sponsors: *19-393.* Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04278781, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
70. WHO ICTRP 2023. *CPX-351 and Ivosidenib for the Treatment of IDH1 Mutated Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome*: *NCT04493164*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2020-05258 2020-0096.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04493164, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A2.
71. WHO ICTRP 2023. *Decitabine Alone or in Combination With Venetoclax, Gilteritinib, Enasidenib, or Ivosidenib as Maintenance Therapy for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Remission*: *NCT05010772*. Studiennummer des Sponsors: *2021-0237 NCI-2021-08496.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05010772, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
72. WHO ICTRP 2023. *Decitabine/Cedazuridine and Venetoclax in Combination With Ivosidenib or Enasidenib for the Treatment of Relapsed or Refractory Acute Myeloid*

Leukemia: *NCT04774393*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2021-00893 2020-1220.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04774393, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.

73. WHO ICTRP 2023. *Gemcitabine and Cisplatin With Ivosidenib or Pemigatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Cholangiocarcinoma*: *NCT04088188*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2019-05811 ACCRU-ICRN-1701 P30CA015083.* Academic and Community Cancer Research United (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04088188, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
74. WHO ICTRP 2023. *IDH Targeted/Non- Targeted vs 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*. Studiennummer des Sponsors: *NCI-2022-01324 OSU-21330.* Alice Mims (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05401097, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A2.
75. WHO ICTRP 2023. *IDH1 (AG 120) Inhibitor in Patients With IDH1 Mutated Myelodysplastic Syndrome*: *NCT03503409*. Studiennummer des Sponsors: *IDIOME-STUDY.* Groupe Francophone des Myelodysplasies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03503409, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
76. WHO ICTRP 2023. *Ivosidenib + mFOLFIRINOX in Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma*: *NCT05209074*. Studiennummer des Sponsors: *CASE7221.* Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05209074, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
77. WHO ICTRP 2023. *Ivosidenib (AG-120) With Nivolumab in IDH1 Mutant Tumors*: *NCT04056910*. Studiennummer des Sponsors: *HCC 19-096.* Jason J. Luke M. D. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04056910, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
78. WHO ICTRP 2023. *Ivosidenib and Combination Chemotherapy for the Treatment of IDH1 Mutant Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia*: *NCT04250051*. Studiennummer des Sponsors: *P30CA060553 STU00210558 NU 19H05 NCI-2019-08390.* Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04250051, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
79. WHO ICTRP 2023. *Ivosidenib and Venetoclax With or Without Azacitidine in Treating Patients With IDH1 Mutated Hematologic Malignancies*: *NCT03471260*. Studiennummer des Sponsors: *2017-0490 NCI-2018-00921.* M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471260, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
80. WHO ICTRP 2023. *Ivosidenib for Patients With Clonal Cytopenia of Undetermined Significance and Mutations in IDH1*: *NCT05030441*. Studiennummer des Sponsors: *202110038.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05030441, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
81. WHO ICTRP 2023. *Ivosidenib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors, Lymphoma, or Histiocytic Disorders With IDH1 Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial)*: *NCT04195555*. Studiennummer des Sponsors: *U10CA180886 APEC1621K NCI-2019-08098.* National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04195555, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
82. WHO ICTRP 2023. *Personalized Medicine for Advanced Biliary Cancer Patients*: *NCT05615818 / 2022-502403-30*. Studiennummer des Sponsors: *UC-GMP-2201 - PRODIGE 78 2022-000190-19 -00.* UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05615818, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A1.
83. WHO ICTRP 2023. *Study of Biomarker-Based Treatment of Acute Myeloid Leukemia*: *NCT03013998*. Studiennummer des Sponsors: *BAML-16-001.* Beat AML L. L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03013998, abgerufen am: 01.06.2023.
Ausschlussgrund: A2.
84. WHO ICTRP 2023. *Study of Orally Administered AG-120 in Subjects With Advanced Solid Tumors, Including Glioma, With an IDH1 Mutation*: *NCT02073994*. Studiennummer des Sponsors: *AG120-C-002.* Institut de Recherches Internationales Servier (Hrsg.). Verfügbar unter: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073994, abgerufen am: 01.06.2023.
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 4-77 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 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie AGILE (AG120-C-009)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin bei erwachsenen Patienten mit bisher unbehandelter akuter myeloischer Leukämie (AML) und mutierter Isocitrat-Dehydrogenase-1 (mIDH1-R132), die für nicht-intensive Chemotherapie geeignet ist. **Primärziel:** Vergleich des ereignisfreien Überlebens (EFS) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. **Wichtige Sekundärziele:** • Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. • Vergleich der Rate der kompletten Remission (CR) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. • Vergleich der Rate der CR + CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. • Vergleich der objektiven Ansprechrate (ORR) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. **Weitere Sekundärziele:** • Vergleich der Rate der CR + CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) (einschließlich CR mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten [CRp]) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. • Vergleich der Dauer der CR (DOCR), der Dauer der CR + CRh (DOCRh), der Dauer des Ansprechens (DOR) und der Dauer der CR + CRi (einschließlich CRp) (DOCRi) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. • Vergleich der Zeit bis zur CR (TTCR), der Zeit bis zur CR + CRh (TTCRh), der Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) und der Zeit bis zur CR + CRi (einschließlich CRp) (TTCRi) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Ivosidenib + Azacitidin im Vergleich zu Placebo + Azacitidin. • Vergleich der Transfusionsabhängigkeit (Thrombozyten und Erythrozyten; Anzahl der Transfusionen), der Infektionsraten, der Krankenhausaufenthaltstage und weiterer Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, die potenziell auf einen klinischen Nutzen von Ivosidenib + Azacitidin gegenüber Placebo + Azacitidin hinweisen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bewertung der Auswirkungen der Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) anhand des Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und des European Quality of Life 5 Dimensions-5 Level Fragebogens (EQ-5D-5L). • Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Ivosidenib + Azacitidin. • Bewertung der PK/Pharmakodynamik (PD) Beziehung von Ivosidenib und 2-Hydroxyglutarat (HG) in Blutproben im Vergleich zu Placebo. • Vergleich der CR-Raten mit IDH1-Mutations-Clearance (MC) zwischen Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin. Hinsichtlich des Primärziels wird die folgende statistische Hypothese getestet: H_{01}: $S_{EFS_T(t)} \leq S_{EFS_C(t)}$ vs. H_{11}: $S_{EFS_T(t)} > S_{EFS_C(t)}$, $t \geq 0$ wobei $S_{EFS_T(t)}$ die Überlebensverteilungsfunktion des EFS im Ivosidenib + Azacitidin Arm (Interventionsgruppe) und $S_{EFS_C(t)}$ die Überlebensverteilungsfunktion des EFS im Placebo + Azacitidin Arm (Kontrollgruppe) ist. Darüber hinaus werden die folgenden statistischen Hypothesen hinsichtlich der Sekundärziele getestet: H_{02}: $OddsRatio_{(CR)}=1$ vs. H_{12}: $OddsRatio_{(CR)} > 1$ wobei $OddsRatio_{(CR)}$ das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit einer CR zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ist. H_{03}: $S_{OS_T(t)} \leq S_{OS_C(t)}$ vs. H_{13}: $S_{OS_T(t)} > S_{OS_C(t)}$, $t \geq 0$ wobei $S_{OS_T(t)}$ die Überlebensverteilungsfunktion des OS in der Interventionsgruppe und $S_{OS_C(t)}$ die Überlebensverteilungsfunktion des OS in der Kontrollgruppe ist. H_{04}: $OddsRatio_{(CR+CRh)}=1$ vs. H_{14}: $OddsRatio_{(CR+CRh)} > 1$ wobei OddsRatio(CR+CRh) das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit einer CR+CRh zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ist. H_{05}: $OddsRatio_{(ORR)}=1$ vs. H_{15}: $OddsRatio_{(ORR)} > 1$ wobei OddsRatio(ORR) das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit einer ORR zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel,	Globale, multizentrische, zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 auf die Studienarme Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin Stratifizierung der Randomisierung nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll (06. Januar 2017) wurde neunmal geändert. Die wichtigsten Änderungen des Protokolls sind im Folgenden aufgeführt: <u>Amendment 1, Version 2.0 (07. Februar 2017) Global</u> Das OS-Follow-up wurde von alle 4 Wochen auf alle 8 Wochen verringert. Die PK- und PD-Probeentnahmezeitpunkte wurden geändert. Patienten im optionalen Sicherheits-Run-in erhalten keine zusätzlichen PK-Untersuchungen. Es werden keine umfangreichen PK-Blutproben entnommen. PD-Proben werden nur an bestimmten Tagen vor der Behandlung entnommen. Es wurde klargestellt, dass eine vorherige Behandlung mit Hydroxyharnstoff kein Ausschlusskriterium ist. Die Anzahl der Azacitidin-Behandlungstage, die mindestens 75 % der geplanten Azacitidin-Dosis entsprechen, wurde von 5 auf 6 erhöht. Es wurde die Entscheidung klargestellt, dass der randomisierte Teil der Studie begonnen wird, wenn bei 30 % der Patienten eine dosislimitierende Toxizität (DLT) innerhalb des DLT-Bewertungsfensters eines Behandlungszyklus der Studie auftrat. Es wurden uneindeutige Formulierungen zum Unterbrechen und Reduzieren der Dosis der Studienbehandlung für das Management unerwünschter Ereignisse entfernt. Es wurde klargestellt, dass das Gewicht und die Körperoberfläche (KOF) vor der Verabreichung an Tag 1 eines jeden Zyklus bestimmt werden müssen. Es wurde eine Definition für eine eingeschränkte körperliche Untersuchung hinzugefügt. Die Anforderungen für den Abbruch der Studienbehandlung wurden überarbeitet, um darauf hinzuweisen, dass die Studienbehandlung bei Patienten mit fortschreitender Erkrankung nicht fortgesetzt werden kann. Es wurde klargestellt, dass die Durchführung des EFS-Vergleichs ausschließlich von der statistischen Signifikanz des OS-Endpunkts abhängt; eine statistische Signifikanz der wichtigen sekundären Endpunkte CR-Rate und CR + CRh-Rate ist nicht erforderlich. Die Anweisungen zur subkutanen Gabe wurden überarbeitet; außerdem wurden Anweisungen zur intravenösen Gabe von Azacitidin hinzugefügt, die mit der Azacitidin Prüferinformation (IB) übereinstimmen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 2, Version 3.0 (24. März 2017) Global Die Aufnahme von erwachsenen Personen, die nicht in der Lage sind, ihre eigene Einwilligung zu geben, wurde aus den Einschlusskriterien gestrichen. Es wurde klargestellt, dass Azacitidin in Brasilien als kommerzielles Produkt für Prüfzwecke angeboten wird. Die Anforderung einer zentralen zytogenetischen Untersuchung wurde gestrichen. Eine zytogenetische Standardanalyse, einschließlich Metaphasenpräparation, soll während des Screening-Zeitraums von einem lokalen Labor gemäß dem Behandlungsstandard durchgeführt werden, kann aber auch zentral durchgeführt werden, wenn der Test lokal nicht verfügbar ist. Da das Protokoll um lokale zytogenetische Tests erweitert wurde, wurden die Richtlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zur Risikostratifizierung auf der Grundlage der Zytogenetik hinzugefügt. Es wurde festgelegt, dass der Test zum Nachweis einer IDH1-Mutation ein Polymerase-Kettenreaktionstest (PCR) in der Erprobung ist, Abbott RealTime IDH1. Amendment 3, Version 4.0 (14. April 2017) Global Der optionale Sicherheits-Run-in der Studie wurde aufgrund der vorläufigen Sicherheitsergebnisse für die Kombination von Ivosidenib + Azacitidin in der Studie AG221-AML-005 gestrichen. Der Abschnitt über die Entblindung wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass die Verantwortung für die Entblindung des Behandlungscodes in Notfallsituationen allein beim Prüfarzt liegt und dass eine schnelle Entblindung möglich ist, wenn dies erforderlich ist. Der Klarheit halber wurde „Behandlungsversagen“ durch „Versagen, eine CR oder CR mit CRi (einschließlich CRp) nach 24 Wochen zu erreichen“ ersetzt. Die Sekundärziele Rate, Dauer und Zeit bis zum Erreichen von CR + CRi (einschließlich CRp) wurden hinzugefügt, um sie an die überarbeitete Definition von EFS anzupassen, mit entsprechenden Endpunkten und Analysen. Der Zeitplan für die Beurteilung des Ansprechens in Woche 9 und danach jede achte Woche (Woche 17, 25 usw.) wurde angepasst, um die Beurteilung des Ansprechens nach 24 Wochen (6 Monaten) der Behandlung sicherzustellen. Die Bewertung der Lebensqualität wurde an die Bewertung des Ansprechens ab Woche 9angeglichen. Die Bedingungen, unter denen Patienten nach dem Absetzen von Azacitidin weiterhin Ivosidenib/Placebo erhalten können, wurden präzisiert, um die Möglichkeit zu verringern, dass Patienten ohne CR oder CRi (einschließlich CRp) weiterhin mit Placebo als Monotherapie behandelt werden. Patienten können nach Absetzen von Azacitidin weiterhin Ivosidenib/Placebo erhalten, sofern sie sich in CR oder CRi (einschließlich CRp) befinden und Azacitidin aufgrund einer im Protokoll festgelegten Azacitidin-bezogenen Toxizität (z. B. verzögerte Knochenmarkserholung) absetzen müssen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Als Reaktion auf das Feedback der Food and Drug Administration (FDA) wurde das Erreichen einer prozentualen Verringerung der Knochenmarkblastenzahl um mehr als 30 % als potenzieller Indikator für die Fortsetzung der Behandlung bei Patienten mit einem Ansprechen von weniger als CR oder CRi (einschließlich CRp) nach 24 Wochen oder darüber hinaus entfernt. Aus Gründen der Konsistenz mit der IB von Ivosidenib, Version 5.0, wurde hinzugefügt, dass die systemische Verabreichung eines moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitors eine sorgfältige QTcF-Überwachung erfordert und dass die Patienten routinemäßig auf Hautausschlag überwacht werden sollten. Abstinenz als akzeptable Form der Empfängnisverhütung wurde gestrichen. <u>Amendment 4, Version 5.0 (31. Oktober 2017) Global</u> Die Randomisierung auf der Grundlage lokaler IDH1-Mutationstests (zentrale Tests sind jedoch weiterhin erforderlich, und Blut- und Knochenmarksproben müssen vor der Randomisierung zentral entgegengenommen werden) wurde erlaubt. Klärung der zulässigen Therapien vor der Randomisierung zur Stabilisierung der Krankheit. Aufnahme eines Ausschlusskriteriums für Patienten, die Medikamente einnehmen, die das QT-Intervall verlängern, mit bestimmten Ausnahmen. Zulassung der Entnahme explorativer Biomarker-Proben im Rahmen des Pre-Screenings. Geänderter Zeitplan für die Krankheitsbeurteilung, einschließlich Häufigkeit der Entnahme von Knochenmarksproben, Einreichung von Knochenmarksproben und peripheren Blutproben für explorative Biomarker-Analysen. Aufnahme eines Elektrokardiogramms (EKG) an Tag 1 jedes Behandlungszyklus. Aufnahme von Schwangerschaftstests für Frauen im gebärfähigen Alter an Tag 1 jedes Zyklus und am Ende der Behandlung. <u>Amendment 4, Version 5.1 (04. Dezember 2017) Japan</u> Aktualisierung der Japan-spezifischen Patientenrekrutierung und Sicherheitsüberwachung. Es wurde eine Anforderung für die sequenzielle Rekrutierung japanischer Patienten hinzugefügt, bis mindestens 3 Patienten mit der Kombination von Ivosidenib + Azacitidin behandelt wurden und die Kombination bei japanischen Patienten als verträglich eingestuft wurde. Japanische Patienten, die den anfänglichen Kohorten zur Sicherheitsbewertung zugewiesen wurden, werden während der Azacitidin-Behandlung im ersten Behandlungszyklus stationär aufgenommen. Erfüllen die bei den japanischen Patienten in den Kohorten zur Sicherheitsbewertung aufgetretenen Nebenwirkungen die Kriterien einer DLT, wird die weitere Rekrutierung japanischer Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gestoppt und das IDMC wird unverzüglich konsultiert, um die unverblindeten Daten zu prüfen und zu entscheiden, ob die weitere Rekrutierung japanischer Patienten sicher ist. Es wurde eine separate Überprüfung der Sicherheitsdaten durch das IDMC für in Japan eingeschlossene Patienten hinzugefügt. <u>Amendment 4, Version 5.2 (23. April 2018) Japan</u> Anpassung des Protokolls an die Anforderungen der Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Die prophylaktische Behandlung mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor vor Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament wurde verboten, da die prophylaktische Behandlung DLT maskieren kann. Eine mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor behandelte Neutropenie während des DLT-Bewertungsfensters wird als DLT betrachtet. Wenn ein Patient mehr als 20 % der Dosen des Studienmedikaments während des DLT-Bewertungsfensters (2 Tage Azacitidin oder 6 Tage Ivosidenib) aufgrund von UE versäumt, wird das UE als DLT betrachtet. Das Einschlusskriterium Nr. 8 wurde dahingehend überarbeitet, dass in Ländern, in denen das Volljährigkeitsalter über 18 Jahren liegt, bei Patienten, die noch nicht volljährig sind, sowohl der Patient als auch sein Vormund oder gesetzlicher Vertreter bereit sein müssen, eine Einwilligung (Informed consent form, ICF) zu unterzeichnen. Überarbeitung des Einschlusskriteriums Nr. 10, um darauf hinzuweisen, dass weibliche Patienten mit durch Medikamente verursachter Amenorrhoe die Richtlinien für Frauen im gebärfähigen Alter befolgen müssen und dass die beiden wirksamen Formen der Empfängnisverhütung von einer lokalen Aufsichtsbehörde genehmigt sein müssen. Das Ausschlusskriterium Nr. 7 wurde überarbeitet, um Patienten auszuschließen, die das Stillen unterbrechen. Aufnahme von Hepatitis-B-(HBV), Hepatitis-C-(HCV) und Humanes Immundefizienz-Virus- (HIV-) Tests als Screening-Bewertung und für seropositive Probanden mit viraler Immunität, aber ohne Anzeichen einer aktiven Erkrankung beim Screening; die virale Reaktivierung wird beim Screening und an Tag 1 jedes Zyklus überwacht. <u>Amendment 4, Version 5.3 (11. Januar 2019) Frankreich</u> Es wurde eine Formulierung hinzugefügt, die die Prüfärzte anweist, die Behandlung mit Ivosidenib/Placebo auszusetzen, wenn bei einem Patienten der Verdacht auf Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) besteht. Es wurde ein Abschnitt über „Andere potenzielle Risiken“ im Zusammenhang mit Ivosidenib hinzugefügt, darunter Leukenzephalopathie, sensomotorische Neuropathie/Polyneuropathie und Tumorlyse-Syndrom.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 4, Version 5.4 (30. Mai 2019) Deutschland Die potenziellen Risiken von Ivosidenib wurden aktualisiert, um sie an die aktuelle Ausgabe der IB (Version 8.0 vom 07. März 2019) und an die Forderung der Gesundheitsbehörde anzupassen. Aufnahme eines Ausschlusskriteriums für Patienten mit einer bekannten PML in der Anamnese. Aufnahme der potenziellen Risiken und Behandlungsrichtlinien im Zusammenhang mit Ivosidenib, einschließlich Leukenzephalopathie, sensomotorische Neuropathie/Polyneuropathie und Tumorlyse-Syndrom. Aktualisierung der potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Ivosidenib und Azacitidin. Die Liste der Begleitmedikamente, die einer sorgfältigen Überwachung bedürfen, wurde aktualisiert und umfasst nun auch Medikamente, die extensiv durch CYP2C9 metabolisiert werden, sowie hormonelle Verhütungsmittel. Das Ausschlusskriterium für Patienten, die Medikamente aus der Gruppe der Substrate des P-Glykoprotein (P-gp) Transporters einnehmen, wurde entfernt. Mit Ausnahme der oben genannten Änderungen an den Ausschlusskriterien wurden diese Informationen im Deutschland-spezifischen Protokollzusatz (vom 10. August 2018) bereitgestellt. Amendment 5, Version 6.0 (09. Januar 2020) Global und Amendment 5, Version 6.1 (09. Januar 2020) Japan Der primäre Endpunkt wurde von OS in EFS geändert und OS wurde zu den wichtigen sekundären Endpunkten hinzugefügt, die entsprechenden statistischen Analysen wurden aktualisiert. Der zusätzliche sekundäre Endpunkt zur Bewertung der IDH1-Mutations-Clearance (MC) und die entsprechenden statistischen Analysen wurden aktualisiert. Das Einschlusskriterium wurde aktualisiert, um die Patientenpopulation, die für eine intensive Chemotherapie (IC) nicht in Frage kommt, enger zu definieren, die entsprechenden Kriterien für die Leber- und Nierenfunktion wurden angepasst. Um mit der aktuellen Ausgabe der IB von Ivosidenib übereinzustimmen, wurde das Kriterium zum Ausschluss von Patienten gestrichen, die Medikamente aus der Gruppe der Substrate des P-Glykoprotein (P-gp) Transporters einnehmen; es wurde ein Kriterium zum Ausschluss von Patienten mit einer PML in der Anamnese hinzugefügt, da PML ein potenzielles Risiko bei der Behandlung mit Ivosidenib darstellt; außerdem wurden die Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen überarbeitet. Die Interimanalyse zur Wirksamkeit wurden entfernt. Die Zahl der Patienten, die an der Studie teilnehmen, wurde auf Grundlage aktualisierter Fallzahlberechnungen von 392 auf 200 reduziert und die Zahl der Studienzentren und -länder wurde erhöht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 6, Version 7.0 (04. März 2020) Global und Amendment 6, Version 7.1 (04. März 2020) Japan Es wurde klargestellt, dass periphere Blutproben nur dann zur Bewertung der IDH1-Mutation (Einschlusskriterium Nr. 3) verwendet werden dürfen, wenn kein Knochenmarkaspirat zur Verfügung steht, um Klarheit und Konsistenz in Bezug auf die Proben für IDH1-Mutationstests zu gewährleisten. Amendment 7, Version 8.0 (16. Dezember 2020) Global und Amendment 7, Version 8.1 (16. Dezember 2020) Japan Es wurde ein Abschnitt hinzugefügt, in dem vorübergehende Protokolländerungen beschrieben werden, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, die Einhaltung von Good Clinical Practice (GCP) aufrechtzuerhalten und die Risiken für die Integrität der Studie während eines COVID-19-Notfalls zu minimieren. Fortführung des Wirksamkeits-Follow-up von Patienten in der Studie für EFS nach Beginn der nachfolgenden Krebstherapie bei Patienten, die kein EFS-Ereignis hatten. Aufnahme einer Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt, die den fortgesetzten Wirksamkeits-Follow-up für EFS nach Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bei Patienten unterstützt, die kein EFS-Ereignis hatten, unterstützt. Amendment 7, Version 8.2 (26. Mai 2021) Deutschland Klarere Formulierung in Bezug auf die Unterstützung von Gesundheitsstudien zu Hause. Streichung der Formulierung bezüglich der Einholung einer virtuellen informierten Rücksprache. Amendment 8, Version 9.0 (01. Juli 2021) Global und Amendment 8, Version 9.1 (01. Juli 2021) Japan und Amendment 8, Version 9.2 (01. Juli 2021) Deutschland Die Versorgung der Patienten nach der Entblindung der Studie wurde hinzugefügt. Es wurden 2 Absätze hinzugefügt, die Risikobewertungen für die Verwendung des Impfstoffs COVID-19 enthalten, um die Anforderungen der Gesundheitsbehörde zu erfüllen. Aktualisierung, um klarzustellen, dass Ivosidenib an Patienten verschickt werden darf, Azacitidin jedoch nicht, basierend auf dem Feedback der Gesundheitsbehörde. Persönliche Besuche und Überprüfungen vor Ort wurden gestrichen, um unter außergewöhnlichen Umständen Flexibilität zu ermöglichen. Amendment 9, Version 10.0 (29. September 2021) Global und Amendment 9, Version 10.1 (29. September 2021) Japan und Amendment 9, Version 10.2 (29. September 2021) Deutschland Der Sponsor der Studie wurde geändert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 9, Version 10.3 (03. November 2021) Republik Südkorea Der Zeitplan für die Untersuchungen der Patienten, die von der Placebo-Gruppe in die Ivosidenib-Gruppe wechseln, wurde aktualisiert.
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 mit mindestens einem der folgenden Kriterien, die eine Behandlung mit intensiver Chemotherapie ausschließt: a. ≥ 75 Jahre b. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) = 2 c. Schwere Herzerkrankung (z. B. behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 50 % oder chronisch stabile Angina pectoris) d. Schwere Lungenerkrankung (z. B. Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid ≤ 65 % oder forciertes Ausatmungsvolumen in 1 Sekunde ≤ 65 %) e. Kreatinin-Clearance < 45 ml/Minute f. Bilirubin > 1,5-fache obere Grenze der Norm (× ULN) g. Jede andere Komorbidität, die der Prüfarzt als inkompatibel mit einer intensiven Chemotherapie sieht, muss vor Teilnahme an der Studie vom Medical Monitor genehmigt werden 2. Unbehandelte AML, definiert nach den WHO-Kriterien. Patienten mit alleiniger extramedullärer Erkrankung (d. h. keine nachweisbare AML im Knochenmark und im peripheren Blut) kamen für die Studie nicht in Frage. 3. IDH1-Mutation, die zu einer R132C-, R132G-, R132H-, R132L- oder R132S-Substitution führte, wie durch eine zentrale Laboruntersuchung (unter Verwendung eines PCR, Abbott RealTime IDH1) in ihrem Knochenmarkaspirat (oder einer peripheren Blutprobe, wenn kein Knochenmarkaspirat zur Verfügung steht, mit Genehmigung des Medical Monitor) festgestellt wurde. 4. ECOG-PS 0 bis 2. 5. Ausreichende Leberfunktion, nachgewiesen durch: a. Gesamtbilirubin im Serum ≤ 2 × ULN, außer es ist auf das Gilbert-Syndroms oder die zugrunde liegende Leukämie zurückzuführen, dann sollte der Wert < 3 × ULN liegen b. Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und alkalische Phosphatase (ALP) ≤ 3,0 × ULN, außer wenn dies auf die zugrunde liegende Leukämie zurückzuführen ist 6. Ausreichende Nierenfunktion, nachgewiesen durch Serumkreatinin ≤ 2,0 × ULN oder Kreatinin-Clearance > 30 ml/min (gemäß Cockcroft-Gault). 7. Zustimmung zu regelmäßigen Blut- und Knochenmarkuntersuchungen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		8. Fähigkeit, die Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben. 9. Bereitschaft, Lebensqualitätsfragebögen während der Behandlung mit der Studienmedikation und zu den vorgesehenen Zeitpunkten nach Beendigung der Behandlung im Follow-up auszufüllen. 10. Wenn es sich um eine Frau im gebärfähigen Alter handelt, muss vor Beginn der Studientherapie ein negativer Serumschwangerschaftstest vorliegen. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter werden als geschlechtsreife Frauen definiert, die sich keiner Hysterektomie, bilateralen Oophorektomie oder einem Eileiterverschluss unterzogen hatten oder die nicht mindestens 24 Monate in Folge auf natürliche Weise postmenopausal gewesen sind. Frauen im gebärfähigen Alter sowie fruchtbare Männer mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter waren verpflichtet, ab dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung während der gesamten Studie und für 90 Tage (sowohl Frauen als auch Männer) nach der letzten Gabe des/der Studienmedikamente(s) zwei wirksame Formen der Empfängnisverhütung (einschließlich mindestens einer Barrieremethode) anzuwenden. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen sind Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: 1. Eignung für eine intensive Chemotherapie bei AML. 2. Vorangegangene Behandlung für die AML, mit Ausnahme von nicht-onkolytischen Behandlungen (wie Hydroxyharnstoff oder Leukapherese) zur Stabilisierung der Erkrankung. 3. Vorangegangene Behandlung mit einem hypomethylierende Substanz zur Behandlung eines myelodysplastischen Syndroms (MDS). 4. Vorangegangene Behandlung für eine vorherige hämatologische Erkrankung, einschließlich Prüfpräparaten. Diese Patienten dürfen nicht vor einer „Auswaschphase“ von mindestens fünf Halbwertszeiten des Prüfpräparats seit der letzten Dosis randomisiert werden. 5. Vorangegangene Behandlung mit einem IDH1-Inhibitor. 6. Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile von Ivosidenib, des Placebos oder Azacitidin. 7. Schwanger oder stillend. 8. Einnahme von starken Cytrochrom P450 (CYP) 3A4 Induktoren oder CYP3A4 Substraten mit enger therapeutischer Breite, außer sie können innerhalb von ≥ 5 Halbwertszeiten vor Beginn der Studienbehandlung auf eine andere Medikation umgestellt werden. 9. Das Ausschlusskriterium Nr. 9 wurde im Protokoll Amendment 5, Version 6.0, entfernt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10. Aktive, nicht kontrollierte, systemische Pilz-, bakterielle- oder Virusinfektion, die trotz geeigneter Antibiotika- und antiviraler Therapie und/oder anderer Behandlung keine Besserung zeigt. 11. Bösartige Erkrankung (außer MDS oder eine myeloproliferative Erkrankung) in der Vorgeschichte, außer der Patient ist vor Beginn der Studienteilnahme bereits ≥ 1 Jahr krankheitsfrei. Potenzielle Studienteilnehmer, die in der Vergangenheit oder aktuell unter einer der folgenden Erkrankung oder vergleichbaren indolenten Krebserkrankung leiden, dürfen hingegen an der Studie teilnehmen: a. Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut b. Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses c. Carcinoma in situ der Brust d. Histologischer Zufallsbefund von Prostatakrebs 12. Bedeutsame aktive Herzerkrankung innerhalb der 6 Monate vor Studienbeginn, einschließlich Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV (NYHA-Klassifikation), Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris und/oder Schlaganfall. 13. Herzfrequenz-korrigiertes QT Intervall nach Friderica (QTcF) ≥ 470 msec oder jeglicher anderer Faktor, der das Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung oder arhythmischen Ereignissen erhöht (z. B. Herzinsuffizienz NYHA Klasse III oder IV, Hypokaliämie, familiäres Long QT-Syndrom). Patienten mit verlängertem QTcF-Intervall bei vorliegendem Schenkelblock, dürfen an der Studie teilnehmen. 14. Bekannte HIV-, aktive HBV- oder HCV-Infektion, die sich durch eine Behandlung nicht kontrollieren lässt. 15. Dysphagie, Kurzdarmsyndrom, Gastroparese oder eine andere Erkrankung, welche die Einnahme oder gastrointestinale Absorption von oral verabreichten Arzneimitteln einschränkt. 16. Unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck > 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg). 17. Klinische Symptome, die auf eine aktive Leukämie des zentralen Nervensystems (ZNS) hinweisen oder eine bekannte ZNS-Leukämie. 18. Unmittelbare, lebensbedrohliche, schwere Komplikationen im Rahmen der Leukämie, wie unkontrollierte Blutungen, Lungenentzündung mit Hypoxie oder Sepsis und/oder disseminierte intravaskuläre Gerinnung. 19. Andere medizinische oder psychische Situation/Erkrankung, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten beeinträchtigt, die Einwilligungserklärung zu unterzeichnen oder an der Studie teilzunehmen. 20. Einnahme von Medikamenten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, außer sie können innerhalb von ≥ 5 Halbwertszeiten vor der Verabreichung der Studienmedikation auf andere Medikamente umgestellt werden, oder sie können während der Studie angemessen überwacht werden. 21. Bekannte PML.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt nahmen 199 Studienzentren an der Studie teil (davon 89 Zentren, die Patienten einschlossen): 4 Zentren in Australien, 2 Zentren in Österreich, 13 Zentren in Brasilien, 3 Zentren in Kanada, 16 Zentren in China, 3 Zentren in der Tschechischen Republik, 22 Zentren in Frankreich, 17 Zentren in Deutschland, 9 Zentren in Israel, 9 Zentren in Italien, 12 Zentren in Japan, 8 Zentren in Südkorea, 6 Zentren in Mexiko, 3 Zentren in den Niederlanden, 5 Zentren in Polen, 9 Zentren in Russland, 23 Zentren in Spanien, 6 Zentren in Taiwan, 6 Zentren im Vereinigten Königreich und 23 Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Intervention: Ivosidenib + Azacitidin</u> Ivosidenib, einmal täglich 500 mg (zwei 250 mg Tabletten) oral, durchgehend an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus (etwa alle 24 Stunden). Zusätzlich: Azacitidin, 75 mg/m2 Körperoberfläche subkutan oder intravenös, hergestellt und verabreicht gemäß Fachinformation an den Tagen 1-7 (oder 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]) eines jeden 28-Tage Zyklus. Ivosidenib soll an den Tagen in Kombination mit Azacitidin vor Azacitidin eingenommen werden. <u>Kontrolle: Placebo + Azacitidin</u> Placebo (in Form von an Ivosidenib angepassten Tabletten), einmal täglich (2 Tabletten) oral, durchgehend an jedem Tag eines 28-Tage Zyklus. Zusätzlich: Azacitidin, 75 mg/m2 Körperoberfläche subkutan oder intravenös an den Tagen 1-7 (oder 5-2-2-Schema [Tag 1 bis 5 und Tag 8 und 9]) eines jeden 28-Tage Zyklus. Placebo soll an den Tagen in Kombination mit Azacitidin vor Azacitidin eingenommen werden. Patienten sollten für mindestens 6 Zyklen mit der Kombinationstherapie Ivosidenib + Azacitidin bzw. Placebo + Azacitidin behandelt werden, außer sie erleiden eine Remission nach Erreichen einer CR, CRi (einschließlich CRp) oder MLFS; Fortschreiten der Erkrankung vor Erreichen einer CR, CRi (einschließlich CRp) oder MLFS; nicht-akzeptable Toxizität; bestätigte Schwangerschaft; freiwilliges Ausscheiden aus der Studie; Protokollverletzung; Tod oder Ende der Studie.
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.	**Primärer Endpunkt:** • Ereignisfreies Überleben (EFS) EFS ist definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Therapieversagen, Rückfall nach Remission oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. Therapieversagen ist definiert als Nichterreichen einer CR bis Woche 24.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Wichtige sekundäre Endpunkte:** • Gesamtüberleben (OS) • komplette Remission (CR) • CR + CRh (CRh definiert als CR mit partieller hämatologischer Regeneration) • Objektive Ansprechrate (ORR) **Weitere sekundäre Endpunkte:** • CR + CRi (inkl. CRp), entsprechend CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (inkl. CR mit unvollständiger Thrombozyten Regeneration) • Dauer der CR (DOCR) • Dauer des Ansprechens bei Patienten mit CR + CRh (DOCRh) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Partielle Remission (PR) • Morphologisch leukämiefreier Zustand (MLFS) • Dauer der CR + CRi [inkl. CRp] (DOCRi) • Zeit bis zu CR (TTCR); • Zeit bis zu CR + CRh (TTCRh) • Zeit bis zum ersten Ansprechen (TTR) • Zeit bis zu CR + CRi [inkl. CRp] (TTCRi) • Transfusionsabhängigkeit (Thrombozyten und Erythrozyten; Anzahl der Transfusionen) • Infektionsraten • Krankenhausaufenthaltstage und weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten • Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L • Sicherheit und Verträglichkeit (UE, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führen, UE von besonderem Interesse, u. a.) • Weitere Untersuchungen (ECOG-PS, Elektrokardiogramm, Echokardiogramm, Labor) • Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, Chemie und Gerinnung) • Einnahme von Begleitbehandlungen • Pharmakokinetik/Pharmakodynamik • CR-Rate mit IDH1-MC • Medikamentenexposition von Ivosidenib/Placebo und Azacitidin, einschließlich Dosisänderungen und Dosisintensitäten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im globalen Protokoll Amendment 5, Version 6.0 (09. Januar 2020) und im japanischen Protokoll Amendment 5, Version 6.1 (09. Januar 2020) wurde der primäre Endpunkt von OS in EFS geändert und OS wurde zu den wichtigen sekundären Endpunkten hinzugefügt. Fallzahlberechnungen haben gezeigt, dass diese Änderungen eine kleinere und besser durchführbare Studie in dieser seltenen Patientenpopulation ermöglichen. Darüber hinaus beschreibt EFS durch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Erfassung des Behandlungsversagens als Ereignis den Beitrag einer neuartigen Therapie zum klinischen Nutzen genauer, da die potenziell störenden Auswirkungen nachfolgender Krebstherapien ausgeschlossen werden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Insgesamt sollten etwa 200 Patienten mit zuvor unbehandelter AML mit einer IDH1-R132-Mutation in die Studie randomisiert werden. Die Annahmen für den Placebo + Azacitidin-Arm in der Studie basierten auf den Ergebnissen der Studie AZA-AML-001 bei neu diagnostizierten AML-Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommen und die Ivosidenib + Azacitidin erhalten. Auf der Grundlage der Ergebnisse einer retrospektiven Analyse dieser Daten wurde die CR-Rate nach 24 Wochen für den Placebo + Azacitidin-Arm auf 20 % geschätzt. Für Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreichen, wird ein medianes EFS von 14,6 Monaten angenommen. Die Annahmen für den Ivosidenib + Azacitidin-Arm in dieser Studie basierten auf den Ergebnissen der Studie AG-221-AML-005 bei neu diagnostizierten AML-Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommen und die Ivosidenib + Azacitidin erhalten. Es wurde angenommen, dass die CR-Rate nach 24 Wochen bei 40 % liegt. Für Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreichen, wurde ein medianes EFS von 19,2 Monaten angenommen. Unter Annahme einer exponentiellen Verteilung wird damit ein Hazard Ratio (HR) des EFS von 0,76 für den Vergleich von Ivosidenib + Azacitidin und Placebo + Azacitidin erreicht. Basierend auf Simulationsergebnissen betrug das durchschnittliche Gesamt-HR über 10.000 Simulationen für die Gesamtpopulation 0,641. Da die Annahme proportionaler Hazards basierend auf der EFS-Definition nicht erfüllt ist, ist das Gesamt-HR nicht Teil der Annahmen für das Studiendesign. Unter diesen Annahmen waren insgesamt 173 EFS-Ereignisse erforderlich, um bei einem 1-seitigen Alpha von 0,025 eine Power von 80 % zu erreichen und die Nullhypothese mit einem stratifizierten Log-Rank-Test ablehnen zu können. Unter der Annahme eines Rekrutierungszeitraums von etwa 44 Monaten mit einer Rekrutierungsrate von 3 Patienten pro Monat während der ersten 10 Monate und 5 Patienten pro Monat danach sowie einer angenommenen Dropout-Rate von 5 % sollten etwa 200 Patienten im Verhältnis 1 : 1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert werden. Unter den oben genannten Annahmen wurde geschätzt, dass die Analyse des primären Endpunkts für das EFS etwa 52 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten erfolgen wird.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimanalysen zur Wirksamkeit geplant. Sicherheitsdaten wurden regelmäßig durch ein IDMC geprüft, um die Sicherheit der Kombinationstherapie zu gewährleisten. Dies erfolgt jeweils nach abgeschlossenem 1. Zyklus von 6, 12, 24, and 36 Studienteilnehmern oder nach Behandlungsabbruch. Anschließend erfolgt die Überprüfung der Sicherheitsdaten etwa alle 6 Monate bis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zur Entblindung der Studie und Auswertung des primären Endpunkts.
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 1:1 nach dem Zufallsprinzip entweder Ivosidenib + Azacitidin oder Ivosidenib-ähnlichem-Placebo + Azacitidin zugeteilt. Die Randomisierungszuweisung wurde über ein Interactive Response Technology (IRT) System durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographischer Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt)
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 ist doppelblind und randomisiert. Der Randomisierungsplan wurde von einer unabhängigen Statistikgruppe erstellt; alle Mitarbeiter des Studienzentrums (Prüfärzte, Studienkoordinatoren, Studienapotheker) und der Sponsor waren gegenüber der Studienbehandlung verblindet. Die Randomisierungszuweisung wurde über ein Interactive Response Technology (IRT) System durchgeführt. Die Behandlungszuweisung wurde bis zur statistischen Analyse des primären Endpunkts EFS und der Bekanntgabe der Gesamtergebnisse geheim gehalten.
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?	Der Randomisierungsplan 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 verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es waren a) Patienten, b) Behandler und c) Personen, die die Zielgrößen beurteilen hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Jedem Patienten werden spezifische, Medikamenten-ID beschriftete Medikamentenbehälter und Azacitidin-Fläschchen von einer IRT zugewiesen. Ivosidenib und das entsprechende Placebo sind identisch verpackt und etikettiert, so dass der Studienapotheker hinsichtlich der Studienarmzuweisung verblindet bleibt. Der genannte Personenkreis bleibt für die Dauer der Studie bis zur finalen Analyse des primären Endpunkts verblindet, außer eine Notfallsituation erfordert die vorzeitige Entblindung. Ein IDMC überprüfte die unverblindeten Sicherheitsdaten und andere klinische Daten, einschließlich der Wirksamkeitsdaten, in regelmäßigen Meetings; die unverblindeten Zusammenfassungen wurden von einem unabhängigen Statistikzentrum erstellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sobald der primäre Endpunkt EFS statistisch analysiert wurde, sollte der Sponsor die Gesamtergebnisse der Studie den Prüfärzten der teilnehmenden Prüfzentren und der Öffentlichkeit mitteilen. Kurz nach der Bekanntgabe der Gesamtergebnisse sollte der Sponsor allen Prüfzentren die Behandlungszuweisungen für alle Probanden mitteilen und die Prüfzentren darüber informieren, welches der beiden folgenden Szenarien nach der Entblindung verfolgt werden sollte: • Wenn das Nutzen-Risiko-Profil für die Behandlung sprach, sollten alle Probanden, die nach dem Zufallsprinzip Placebo + Azacitidin erhielten und die wichtigsten Sicherheitskriterien erfüllten, nach der Entblindung die Möglichkeit erhalten, Ivosidenib + Azacitidin zu erhalten. Probanden, die bereits Ivosidenib + Azacitidin erhielten, konnten die Behandlung nach demselben Bewertungsschema fortsetzen. Vor der Umstellung auf Ivosidenib sollten die Prüfärzte die Probanden auf die Einschlusskriterien 5 und 6 und die Ausschlusskriterien 8, 12, 13 und 17 prüfen, um festzustellen, inwieweit die Sicherheit gewährleistet ist. • Wenn das Nutzen-Risiko-Profil nicht für eine Behandlung sprach, war ein Behandlungswechsel nicht zulässig; alle weiterbehandelten Probanden durften jedoch nach dem Ermessen des behandelnden Prüfarztes die ihnen zugewiesene Studienbehandlung erhalten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Ivosidenib und das entsprechende Placebo sind identisch verpackt und etikettiert.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** <u>EFS (Ereignisfreies Überleben)</u> EFS ist definiert als Zeit von Randomisierung bis Behandlungsversagen, Krankheitsrückfall nach Remission, oder Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Behandlungsversagen wurde definiert als Nichterreichen einer CR bis Woche 24. Bei Patienten, die bis Woche 24 keine CR erreichten, wurde davon ausgegangen, dass sie an Tag 1 der Randomisierung ein EFS-Ereignis hatten. Bei Patienten, die bis Woche 24 eine CR erreichten (Responder), war die EFS-Zeit die Zeit von der Randomisierung bis zum Rückfall oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. EFS wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung getestet. Kaplan-Meier-Schätzungen (Produkt-Limit-Schätzungen) wurden für jeden Behandlungsarm durchgeführt, die EFS-Rate zu Tag 1 sowie nach 3, 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten mit den entsprechenden zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) (berechnet mittels log-log-Transformation und Rücktransformation und Greenwood-Formel zur Berechnung des Standardfehlers) wird dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Das HR wurde anhand eines nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung stratifizierten Cox Proportional Hazards Modells geschätzt. Da EFS ein zusammengesetzter Endpunkt ist, wurden Analysen für die einzelnen Komponenten durchgeführt: • CR-Rate nach 24 Wochen (ohne Angabe von p-Werten) • EFS unter den Patienten, die nach 24 Wochen eine CR erreichten (gemäß der oben beschriebenen Methodik, die sich nur auf Patienten beschränkt, die nach 24 Wochen eine CR erreichten, ohne Angabe von p-Werten). Darüber hinaus wurde die mediane EFS-Zeit mit zweiseitigem 95 -KI mittels Brookmeyer und Crowley berechnet. **Wichtige sekundäre Endpunkte:** Die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren CR, OS, CR + CRh und ORR. CR, CR + CRh und ORR wurden bis zum Zeitpunkt des Rückfalls (der anschließend bestätigt wurde) beurteilt. Bei der Bestimmung dieser Endpunkte für das Ansprechen wurden nur Bewertungen berücksichtigt, die am oder vor dem Datum des Beginns der nachfolgenden Krebstherapien durchgeführt wurden. CR (komplette Remission) Die CR-Rate ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR erreichten. Wenn die primäre Analyse des EFS signifikant war, wurde ein nach den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test verwendet, um die CR-Rate zwischen den beiden Behandlungsarmen zu vergleichen. Das Odds Ratio mit zugehörigem 95 %-KI wird dargestellt. OS (Gesamtüberleben) OS ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Wenn nicht bekannt war, ob ein Patient bis zum Datenschnitt verstorben war, wurde das OS am Datum des letzten Kontakts zensiert. Wenn die primären Analysen der EFS- und der CR-Rate signifikant waren, wurde das OS analog zum EFS ausgewertet. CR + CRh (CRh definiert als CR mit partieller hämatologischer Regeneration) Die CR + CRh-Rate ist definiert als der Anteil der Probanden, die eine CR oder CRh erreichten. CRh ist definiert als eine CR mit partieller Regeneration des peripheren Blutbildes (< 5 % Knochenmarksblasten, absolute Neutrophilenzahl [ANC] > $0{,}5\times10^9$/L [500/µL] und Thrombozyten > 50×10^9/L [50.000/µL]). Da CRh nicht Teil der modifizierten IWG-Kriterien war, wurde sie vom Sponsor auf der Grundlage der folgenden Regeln für jede einzelne Bewertung abgeleitet, die keine CR war: • Knochenmarksblasten < 5 %, und • Engster ANC-Wert innerhalb von ± 8 Tagen > $0{,}5\times10^9$/L, und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Niedrigste Thrombozytenzahl innerhalb von ± 8 Tagen > 50×10^9/L, und • Negativ anzunehmen, wenn kein Auer-Stab gemeldet wird, und • Negativ anzunehmen, wenn keine extramedulläre Erkrankung gemeldet wird. Für Knochenmarksblasten wurden Knochenmarkaspirate als primäre Quelle verwendet. Wenn kein Knochenmarkaspirat zur Verfügung stand, wurde eine Knochenmarksbiopsie zur Beurteilung herangezogen. Wenn für die ANC- oder Thrombozytenzahl zwei Werte mit der gleichen Zeit ab dem Datum der Knochenmarkuntersuchung vorlagen (z. B. 1 Tag vor und 1 Tag nach der Untersuchung), wurde der Wert des früheren Untersuchungsdatums verwendet. Wenn die primären Analysen von EFS, CR-Rate und OS statistisch signifikant waren, wurde die CR + CRh-Rate analog zur CR-Rate ausgewertet. <u>ORR (Objektive Ansprechrate)</u> Die objektive Ansprechrate ist definiert als die Rate von CR, CRi (einschließlich CRp), PR und MLFS. Das beste Ansprechen wurde anhand der folgenden Hierarchie berechnet: 1) CR; 2) CRi (einschließlich CRp); 3) PR; und 4) MLFS. Die Häufigkeiten der Patienten mit bestem Ansprechen einer CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS werde für jeden Behandlungsarm tabellarisch dargestellt. Wenn die primären Analysen von EFS, CR, OS und CR + CRh statistisch signifikant waren, wurde die ORR analog zur CR-Rate ausgewertet. **Weitere sekundäre Endpunkte:** Bei der Analyse dieser Endpunkte wurden nur Krankheitsbeurteilungen berücksichtigt, die am oder vor dem Datum des Beginns einer weiteren Krebstherapie durchgeführt wurden. <u>CR + CRi (inkl. CRp), entsprechend CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (inkl. CR mit unvollständiger Thrombozyten Regeneration)</u> Die CR + CRi-Rate (einschließlich CRp) ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR oder CRi (einschließlich CRp) erreichten. Die CR + CRi (einschließlich CRp) Raten wurde analog zur CR-Rate ausgewertet. <u>DOCR (Dauer der kompletten Remission); DOCRh bei Patienten mit CR + CRh); DOR, (Dauer des Ansprechens); und DOCRi (Dauer der CR + CRi [inkl. CRp])</u> DOCR ist für Patienten, die eine CR erreichten, definiert als die Zeit vom ersten Auftreten einer CR bis zum bestätigten Rückfall oder Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		DOCR (Monate) = (Datum des Ereignisses oder der Zensierung – erstes Datum der CR + 1)/30,4375 DOCRh ist für Patienten, die CR oder CRh erreichten, definiert als die Zeit vom ersten Auftreten von CR oder CRh bis zum bestätigten Rückfall oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. DOCRh (Monate) = (Datum des Ereignisses oder der Zensierung- erstes Datum von CRh + 1)/30,4375 DOR ist für Patienten, die CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS erreichten, als die Zeit vom ersten Ansprechen bis zum bestätigten Rückfall, Fortschreiten der Krankheit oder Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert. DOR (Monate) = (Datum des Ereignisses oder der Zensierung- erstes Datum des Ansprechens + 1)/30,4375 DOCRi ist für Patienten, die CR oder CRi (einschließlich CRp) erreichten, definiert als die Zeit vom ersten Auftreten von CR oder CRi (einschließlich CRp) bis zum bestätigten Rückfall oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. DOCRi (Monate) = (Datum des Ereignisses oder der Zensierung- erstes Datum der CR oder CRi + 1)/30,4375 Kaplan-Meier-Schätzungen (Produkt-Limit-Schätzungen), einschließlich der medianen DOCR-, DOCRh-, DOR- und DOCRi-Zeit mit zweiseitigen 95 %-KI (berechnet mittel Brookmeyer und Crowley) wurden für jeden Behandlungsarm durchgeführt. die DOCR-, DOCRh-, DOR- und DOCRi-Raten nach 3, 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten mit den entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI (berechnet mittels log-log-Transformation und Rücktransformation und Greenwood-Formel zur Berechnung des Standardfehlers) wird dargestellt. TTCR (Zeit bis zu CR); TTCRh (Zeit bis zu CR + CRh); TTR (Zeit bis zum ersten Ansprechen); und TTCRi (Zeit bis zu CR + CRi [inkl. CRp]) Die TTCR ist für Patienten, die eine CR erreichten, als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer CR definiert. TTCR (Monate) = (erstes Auftreten von CR-Datum der Randomisierung + 1)/30,4375 TTCRh ist für Patienten, die CR oder CRh erreichten, als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von CR oder CRh definiert. TTCRh (Monate) = (erstes Auftreten von CR oder CRh - Datum der Randomisierung + 1)/30,4375 TTR ist für Patienten, die CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS erreichen, als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Ansprechen definiert. TTR (Monate) = (erstes Datum des Ansprechens-Datum der Randomisierung + 1)/30,4375

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		TTCRi ist für Patienten, die CR oder CRi (einschließlich CRp) erreichen, als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von CR oder CRi (einschließlich CRp) definiert. TTCRi (Monate) = (erstes Auftreten von CR oder CRi-Datum der Randomisierung + 1)/30,4375 TTCR, TTCRh, TTR und TTCRi wurden anhand von deskriptiven Statistiken getrennt nach Behandlungsarm zusammengefasst. <u>Transfusionsabhängigkeit (Thrombozyten und Erythrozyten; Anzahl der Transfusionen), Infektionsraten, Krankenhausaufenthaltstage und weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten</u> Der Transfusionsbedarf (Thrombozyten und Erythrozyten; Anzahl der Einheiten), die Zahl der Krankenhausaufenthaltstage und andere Sicherheitsmaßnahmen, die möglicherweise auf einen klinischen Nutzen hindeuten, wurden anhand von deskriptiven Statistiken getrennt nach Behandlungsarm zusammengefasst. Als behandlungsbegleitende Transfusionen sind die Transfusionen definiert, die während des Behandlungszeitraums begonnen wurden. Die Zusammenfassung der Daten zu den behandlungsbegleitenden Transfusionen umfasst die Häufigkeit der Patienten mit behandlungsbegleitenden Transfusionen, die Häufigkeit der Patienten mit jeder Art von behandlungsbegleitender Transfusion (Vollblut, gepackte Erythrozyten, Thrombozyten, Plasma und andere), die Gesamtzahl der Einheiten pro Patienten mit jeder Art von behandlungsbegleitender Transfusion und die Gründe, aus denen jede Art von Transfusion verabreicht wurde. Die Art der Transfusion, die Anzahl der Einheiten, die Gründe für die Verabreichung der Transfusion und die Daten der Transfusionen werden in einer Auflistung getrennt nach Patienten dargestellt. <u>Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L</u> Die Scores für den EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D-5L werden für jeden Erhebungszeitpunkt, zu dem Daten verfügbar sind, zusammengefasst. Die Rücklaufquoten je Erhebungszeitpunkt wurden für jedes Instrument als Anteil der lebenden Patienten berechnet, die für den Bewertungsbesuch in Frage kamen und einen ausgefüllten Erhebungsbogen hatten. *EORTC-QLQ-C30* Jede Skala wird gemäß den EORTC-Richtlinien in einen Wert von 0-100 umgewandelt: • Schätzung des Durchschnitts der Items, die zur Skala beitragen; dies ist der Rohwert der Skala • Verwendung einer linearen Transformation, um den Rohwert der Skala so zu standardisieren, dass er zwischen 0 und 100 liegt. Skalenwert=(Rohwert-1)/Bereich×100, wobei der Bereich die Differenz zwischen dem höchst- und niedrigstmöglichen Wert des Rohwerts für jedes Item ist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die transformierten Punktwerte für jede Skala sowie die absoluten und prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert zu jedem Erhebungszeitpunkt werden getrennt nach Behandlungsgruppe dargestellt. Gemischte Modelle wurden bei der Analyse des EORTC QLQ-C30 angewandt. Für die Analyse wurden alle verfügbaren Daten aller Patienten verwendet. Das Für die Bewertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über alle Erhebungszeitpunkte hinweg wurde für jede Skala ein gemischtes Modell mit dem Ausgangswert, dem Behandlungsarm, der Zeit, den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung und einer Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit als festem Effekt und dem Patienten als zufälligem Effekt herangezogen. Alle Schätzung der Parameter wurden mittels REML durchgeführt. Um die Kovarianz zwischen den zufälligen Effekten zu definieren, wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Für die Berechnung der Freiheitsgrade wurde der Algorithmus von Kenward und Roger verwendet. Die LS-Means mit zugehörigen 95 %-KI werden zusammengefasst und für jeden Behandlungsarm im Zeitverlauf grafisch dargestellt. *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. Zusammenfassende Statistiken für die Indexwerte sowie die absoluten und prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert werden getrennt nach Behandlungsgruppe und Erhebungszeitpunkt angegeben. 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) sind Ereignisse definiert, die erstmals während der Behandlung auftreten oder sich gegenüber dem Ausgangswert verschlechtern. Alle UE werden getrennt nach Patienten aufgelistet und UE, die außerhalb des Behandlungszeitraums auftraten, werden gekennzeichnet. Sofern nicht anders angegeben, wurden die UE gemäß der neuesten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(MedDRA) nach System Organ Class (SOC) und/oder Preferred Term (PT), Schweregrad (basierend auf CTCAE Version 4.03), Schwerwiegendheit und Zusammenhang mit der Studienbehandlung in abnehmender Häufigkeit auf der Grundlage der in der Ivosidenib + Azacitidin-Gruppe beobachteten Häufigkeit zusammengefasst. Die Ergebnisse klinischer Laboruntersuchungen und von Biomarkeranalysen werden deskriptiv dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt EFS waren Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale präspezifiziert: • De-novo-Status gemäß IRT (Ja; Nein) • De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung im eCRF (Ja; Nein) • Geographische Region (Vereinigte Staaten und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt) • Alter (< 75; ≥ 75 Jahre) • ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1; ≥ 2) • Geschlecht (weiblich; männlich) • Ethnische Zugehörigkeit (Weiß; Asiatisch; Schwarz oder Afroamerikanisch; Andere [schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein]) • Zytogenetischer Risikostatus zu Studienbeginn (Niedriges Risiko; Mittleres Risiko; Hohes Risiko) • WHO-Klassifizierung der AML (AML mit genetischen Anomalien; AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen; therapiebezogene myeloische Neoplasien; AML nicht anderweitig spezifiziert) • Leukozyten-Anzahl zu Studienbeginn (≤ 5×10^9/L; > 5×10^9/L) • Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn (≤ 50 %; > 50 %) Die Behandlungsarme werden mit einem zweiseitigen, nicht-stratifizierten Log-Rank-Test für jedes Merkmal verglichen, nicht-stratifizierte HR mit zugehörigen 95 %-KI werden für jedes Merkmal berechnet und in einem Forest-Plot dargestellt. Bei einer geringen Anzahl von Patienten innerhalb eines Merkmals (< 5 % der Patienten) werden die Merkmale gepoolt (wenn drei oder mehr Kategorien für die Subgruppe präspezifiziert sind) oder die Subgruppe wird nicht analysiert (wenn nur zwei präspezifizierte Kategorien in der Subgruppe vorhanden sind).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 307

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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	Zum Datenschnitt 18.03.2021 a) Randomisierte Patienten (ITT-Population): N = 146 - Ivosidenib + Azacitidin: n = 72 - Placebo + Azacitidin: n = 74 b) Behandelte Patienten (Sicherheitspopulation): N = 144 - Ivosidenib + Azacitidin: n = 71 - Placebo + Azacitidin: n = 73 c) Analysierte Patienten (ITT-Population): N = 146 - Ivosidenib + Azacitidin: n = 72 - Placebo + Azacitidin: n = 74
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Behandlungsstatus zum Datenschnitt 18.03.2021** Ivosidenib + Azacitidin-Arm: • Abbruch der Studienbehandlung mit Ivosidenib: n = 45 (62,5) o UE: n = 20 (27,8) - COVID-19: n = 1 (1,4) o Fortschreiten der Erkrankung/Rezidiv: n = 11 (15,3) o Wunsch des Patienten: n = 5 (6,9) o Klinische Progression (innerhalb von 24 Wochen) nicht durch IWG-Bewertung bestätigt: n = 3 (4,2) o Fehlender Nutzen der Behandlung nach > 24 Wochen: n = 2 (2,8) o Tod: n = 0 o Andere: n = 4 (5,6) • Abbruch der Studienbehandlung mit Azacitidin: n = 45 (62,5) o UE: n = 20 (27,8) - COVID-19: n = 1 (1,4) o Fortschreiten der Erkrankung/Rezidiv: n = 10 (13,9) o Wunsch des Patienten: n = 5 (6,9) o Klinische Progression (innerhalb von 24 Wochen) nicht durch IWG-Bewertung bestätigt: n = 4 (5,6) o Fehlender Nutzen der Behandlung nach > 24 Wochen: n = 3 (4,2) o Tod: n = 0 o Andere: n = 3 (4,2) Placebo + Azacitidin-Arm • Abbruch der Studienbehandlung mit Placebo: n = 61 (82,4) o UE: n = 20 (27,0) - COVID-19: n = 1 (1,4) o Fortschreiten der Erkrankung/Rezidiv: n = 14 (18,9) o Wunsch des Patienten: n = 10 (13,5) o Klinische Progression (innerhalb von 24 Wochen) nicht durch IWG-Bewertung bestätigt: n = 6 (8,1) o Fehlender Nutzen der Behandlung nach > 24 Wochen: n = 7 (9,5) o Tod: n = 1 (1,4) o Andere: n = 3 (4,1) • Abbruch der Studienbehandlung mit Azacitidin: n = 61 (82,4)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ UE: n = 20 (27,0) - COVID-19: n = 1 (1,4) ○ Fortschreiten der Erkrankung/Rezidiv: n = 14 (18,9) ○ Wunsch des Patienten: n = 10 (13,5) ○ Klinische Progression (innerhalb von 24 Wochen) nicht durch IWG-Bewertung bestätigt: n = 6 (8,1) ○ Fehlender Nutzen der Behandlung nach > 24 Wochen: n = 7 (9,5) ○ Tod: n = 1 (1,4) ○ Andere: n = 3 (4,1) **<u>Studienstatus zum Datenschnitt 18.03.2021:</u>** <u>Ivosidenib + Azacitidin-Arm:</u> • Studienabbruch: n = 34 (47,2) ○ Tod: n = 28 (38,9) - COVID-19: n = 1 (1,4) ○ Lost to Follow-up: n = 0 ○ Wunsch des Patienten: n = 6 (8,3) • In Studie: n = 38 (52,8) <u>Placebo + Azacitidin-Arm:</u> • Studienabbruch: n = 51 (68,9) ○ Tod: n = 46 (62,2) - COVID-19: n = 1 (1,4) ○ Lost to Follow-up: n = 1 (1,4) ○ Wunsch des Patienten: n = 4 (5,4) • In Studie: n = 23 (31,1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde im März 2018 begonnen. Der erste Patient wurden am 19. März 2018 eingeschlossen. Die Screening-Phase umfasste bis zu 28 Tage vor der Randomisierung. Der Datenschnitt der Analyse des primären Endpunkts EFS war am 18. März 2021. Alle Patienten, die die Studienbehandlung abbrachen, ohne dass eines der Ereignisse Tod, Krankheitsrückfall, Therapieversagen (definiert als Nichterreichen einer CR bis Woche 24) oder Rücknahme der Einwilligungserklärung eintrat, werden an jedem Tag 1 (± 7 Tage) der Wochen 9, 17, 25, 33, 41, 53 und danach alle 24 Wochen hinsichtlich EFS nachverfolgt, bis ein Therapieversagen, ein Krankheitsrückfall, der Tod, ein Abbruch der Studie oder der Zeitpunkt eintritt, an dem 173 EFS-Ereignisse beobachtet wurden oder das IDMC dies für erforderlich hält. Nach Entblindung der Studie wird das OS-Follow-up fortgesetzt. Alle Patienten, die nach einem EFS-Ereignis noch leben, werden alle 8 Wochen bis zum Tod, Abbruch durch den Patienten, Loss to Follow-up oder dem Ende der Studie durch den Sponsor kontaktiert. Das Studienende wird aktuell für Juni 2024 geplant.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend.

a: nach CONSORT 2010.

ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AML: Akute myeloische Leukämie; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLT: Dosislimitierende Toxizität; DOCR: Dauer der kompletten Remission; DOCRh: Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOCRi: Dauer der kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten); DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; EFS: Ereignisfreies Überleben; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 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; FDA: Food and Drug Administration; GCP: Good Clinical Practice; HBV: Hepatitis B; HCV: Hepatitis C; HG: Hydroxyglutarat; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life); IB: Prüferinformation (Investigator's brochure); IC: Intensive Chemotherapie; ICF: Einwilligungserklärung (Informed consent form); IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; L: Liter; LVEF: Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; m: Meter; MC: Mutations-Clearance; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NYHA: New York Heart Association; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktionstests (Polymerase chain reaction); PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PML: Progressive multifokale Leukenzephalopathie; PR: Partielle Remission; PT: Preferred Terms nach MedDRA; QTcF: QT Intervall nach Friderica; SOC: System Organ Class nach MedDRA; TEAE: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse; TTCR: Zeit bis zur kompletten Remission; TTCRh: Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; TTCRi: Zeit bis zur kompletten Remission und der kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten); TTR: Zeit bis zum ersten Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze der Norm; USA: Vereinigten Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala (Visual analogue scale); WHO: World Health Organization; ZNS: Zentrales Nervensystem; µl: Mikroliter

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

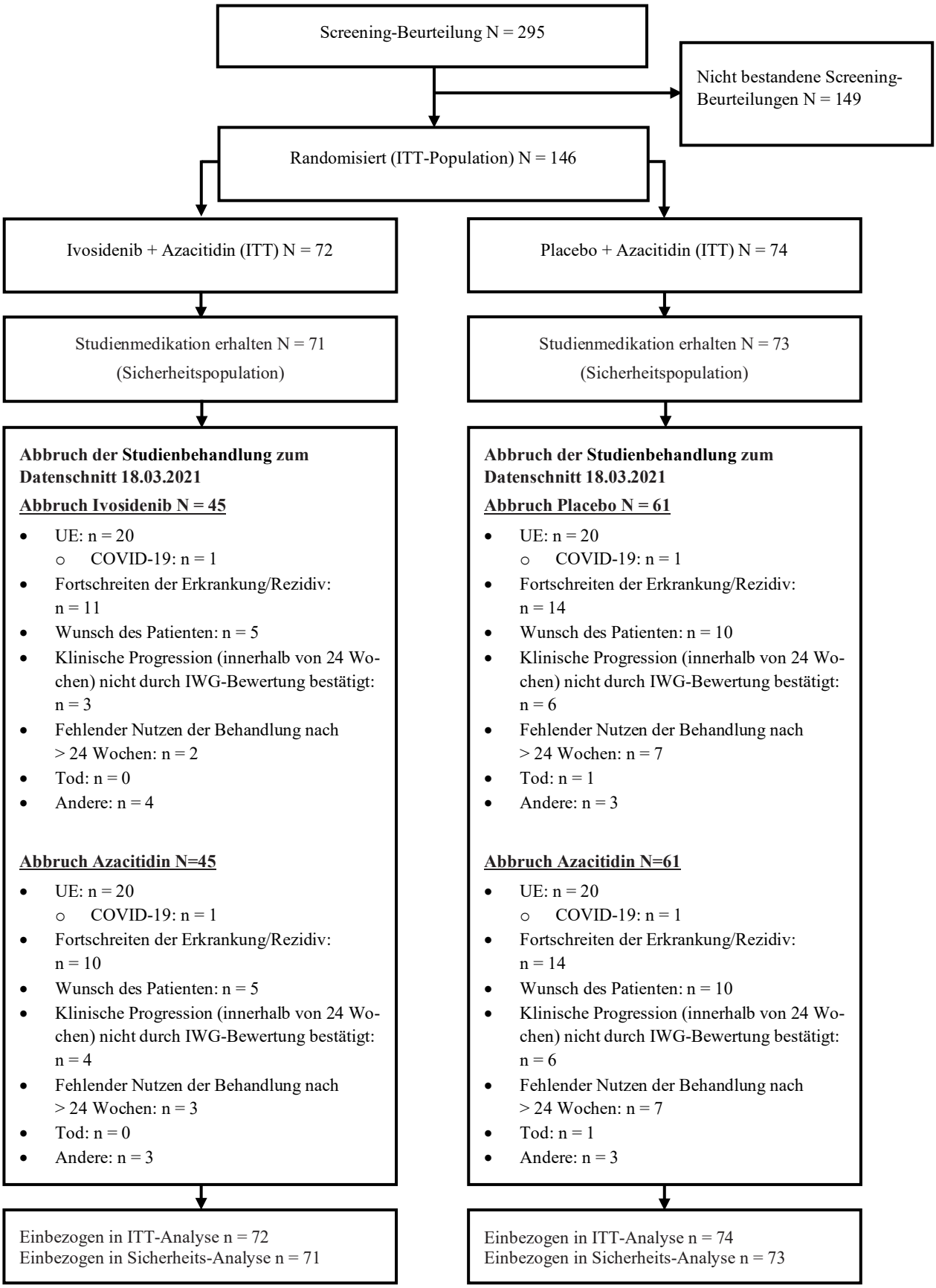

Abbildung 307: Flussdiagramm der Patientenpopulation der Studie AGILE (AG120-C-009) zum Datenschnitt 18.03.2021

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 ggf., 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 (z. B. 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 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie AGILE (AG120-C-009)

Studie: AGILE (AG120-C-009)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
AG120-C-009 Clinical Study Report	CSR

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:

Die Studie AGILE (AG120-C-009) ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. (CSR)

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:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie AGILE (AG120-C-009) ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IRT (Interactive Response Technology).

Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1 stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt). Die Verblindung erfolgte adäquat über ein passendes Placebo und die verblindete Zuteilung mittels IRT. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie AGILE (AG120-C-009) als niedrig bewertet. (CSR)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: <u>Gesamtüberleben</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:

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, <u>obligate</u> 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 AGILE (AG120-C-009). Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. 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 bewertet. (CSR)

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben

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:

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 ereignisfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie AGILE (AG120-C-009). Die Tumorprogression wurde anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt alle 8 Wochen bis Woche 53 und danach alle 24 Wochen beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. 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. (CSR)

Endpunkt: <u>Objektive Ansprechrate</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:

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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die objektive Ansprechrate wurde in der Studie AGILE (AG120-C-009) anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

Endpunkt: <u>Komplette Remission</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:

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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die komplette Remission wurde in der Studie AGILE (AG120-C-009) anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

Endpunkt: <u>Komplette Remission und Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration</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:

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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die komplette Remission und komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration wurde in der Studie AGILE (AG120-C-009) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

Endpunkt: <u>Komplette Remission und Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (inkl. kompletter Remission mit unvollständiger Thrombozyten Regeneration)</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:

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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die komplette Remission und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration wurde in der Studie AGILE (AG120-C-009) anhand modifizierter IWG-Kriterien für AML durch den Prüfarzt beurteilt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

Endpunkt: <u>Dauer des Ansprechens</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:

Die Analyse dieses Endpunkts wurde nur unter den Patienten mit Ansprechen durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip nicht erfüllt. (CSR)

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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten, die eine komplette oder partielle Remission, eine komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Thrombozyten Regeneration) oder einen morphologisch leukämiefreien Zustand erreichten, erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde nur unter den Patienten mit Ansprechen durchgeführt. Somit wurde das ITT-Prinzip nicht erfüllt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als hoch bewertet. (CSR)

Endpunkt: Transfusionsfreiheit

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:

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 Transfusionsfreiheit ist definiert als der Anteil der Patienten, die mindestens 24 Wochen keine Transfusionen (mit Thrombozyten oder Erythrozyten) benötigen. Dabei wird die Zeit von Beginn der Studienmedikation bis zur letzten Gabe der Studienmedikation + 28 Tage, der Progression der Erkrankung, dem Tod oder des Datenschnitts (je nachdem, was zuerst eintritt) betrachtet. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode und mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

Endpunkt: <u>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)</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:

Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.
Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung an den Tagen 1 und 15 (± 3 Tage) der ersten beiden Zyklen (Woche 1 und 3 sowie Woche 5 und 7), an Tag 1 (± 7 Tage) der ungeraden Zyklen (Woche 9, 17, 25 usw.), beim Ende der Behandlung und 4 Wochen nach der Behandlung statt. Nach Aufhebung der Verblindung durch den Sponsor wurden keine Bewertungen mehr durchgeführt. In die Bewertung gingen nur Patienten ein, für die zu Studienbeginn eine Erhebung des Instruments vorlag (CSR)

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:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit EORTC QLQ-C30, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie AGILE (AG120-C-009). Unter Betrachtung der endpunktspezifischen Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet. (CSR)

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:

Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen.
Die Bewertungen fanden vor der Verabreichung an den Tagen 1 und 15 (± 3 Tage) der ersten beiden Zyklen (Woche 1 und 3 sowie Woche 5 und 7), an Tag 1 (± 7 Tage) der ungeraden Zyklen (Woche 9, 17, 25 usw.), beim Ende der Behandlung und 4 Wochen nach der Behandlung statt. Nach Aufhebung der Verblindung durch den Sponsor wurden keine Bewertungen mehr durchgeführt. In die Bewertung gingen nur Patienten ein, für die zu Studienbeginn eine Erhebung des Instruments vorlag (CSR)

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 EQ-5D VAS, war ein sekundärer Endpunkt in der Studie AGILE (AG120-C-009). Unter Betrachtung der endpunktspezifischen Aspekte wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet. (CSR)

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:

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) 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 war in der Interventionsgruppe länger als in der Vergleichsgruppe. Daher ist auch die Wahrscheinlichkeit, ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten, im Ivosidenib + Azacitidin-Arm erhöht. Aus diesem Grund wurden im Rahmen des Dossiers Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) post hoc analysiert.
Für die Analyse wurde die Sicherheitspopulation herangezogen, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Intervention oder Kontrolle) enthält. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird demnach als niedrig bewertet. (CSR)

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 (z. B. 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 (z. B. 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 (z. B. 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 bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. 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 (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. 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 bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. 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:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. 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 (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. 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, z. B. 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.*
- *Ggf. 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 ggf. 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

z. B.
- *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 (z. B. 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 (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. 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 (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. 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 (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. 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 (u. a. 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

z. B.
- *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 i. d. R. 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: