

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (Tibsovo®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 4 A – Anhang 4-G

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis	5
Anhang 4-G: Darstellung der Subgruppenanalysen mit signifikantem und nicht-signifikantem Interaktionstest der Studie AGILE.....	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4G-1: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	6
Tabelle 4G-2: Subgruppenergebnisse für Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	16
Tabelle 4G-3: Subgruppenergebnisse für komplette Remission (CR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	21
Tabelle 4G-4: Subgruppenergebnisse für komplette Remission und komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CR+CRh) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	26
Tabelle 4G-5: Subgruppenergebnisse für objektive Ansprechrates (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	31
Tabelle 4G-6: Subgruppenergebnisse für komplette Remission und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (CR+CRi inkl. CRp) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4G-7: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4G-8: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4G-9: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4G-10: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4G-11: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4G-12: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4G-13: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4G-14: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4G-15: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4G-16: Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4G-17: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4G-18: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96

Tabelle 4G-19: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4G-20: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4G-21: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4G-22: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4G-23: Subgruppenergebnisse für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4G-24: Subgruppenergebnisse für keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4G-25: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4G-26: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4G-27: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4G-28: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4G-29: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4G-30: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4G-31: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4G-32: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4G-33: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4G-34: Subgruppenergebnisse für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4G-35: Subgruppenergebnisse für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	221
Tabelle 4G-36: Subgruppenergebnisse für weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4G-37: Subgruppenergebnisse für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239

Tabelle 4G-38: Subgruppenergebnisse für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Tabelle 4G-39: Subgruppenergebnisse für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Tabelle 4G-40: Subgruppenergebnisse für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	266
Tabelle 4G-41: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	275
Tabelle 4G-42: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Asthenie in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	282
Tabelle 4G-43: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Obstipation in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	290
Tabelle 4G-44: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	299
Tabelle 4G-45: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	304
Tabelle 4G-46: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	307
Tabelle 4G-47: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	312
Tabelle 4G-48: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Appetit vermindert in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	317
Tabelle 4G-49: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Hypokaliämie in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	320
Tabelle 4G-50: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	325

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
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
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
HR	Hazard Ratio
IRT	Interactive Response Technology
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
n. b.	nicht berechenbar
NE	nicht schätzbar
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrage
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

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

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

Endpunkt Subgruppe	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						
Gesamtüberleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	21/56 (37,5 %)	34,1 [13,9; NE]	33/55 (60,0 %)	8,6 [4,0; 12,8]	0,44 [0,25; 0,78]	0,0036
nein	7/16 (43,8 %)	24,0 [6,3; NE]	13/19 (68,4 %)	4,4 [1,2; 13,7]	0,39 [0,15; 1,05]	0,0530
Gesamtüberleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	21/54 (38,9 %)	22,1 [11,3; NE]	31/53 (58,5 %)	8,6 [4,0; 12,8]	0,48 [0,27; 0,85]	0,0103
nein	7/18 (38,9 %)	24,0 [5,4; NE]	15/21 (71,4 %)	4,4 [1,2; 13,8]	0,32 [0,12; 0,83]	0,0135
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	17/48 (35,4 %)	34,1 [9,0; NE]	34/50 (68,0 %)	7,2 [3,1; 13,7]	0,36 [0,20; 0,65]	0,0005
Japan / Rest der Welt	11/24 (45,8 %)	20,1 [4,6; NE]	12/24 (50,0 %)	11,2 [3,0; 12,8]	0,65 [0,28; 1,51]	0,3146
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	11/33 (33,3 %)	34,1 [13,9; NE]	16/31 (51,6 %)	11,2 [4,4; NE]	0,45 [0,20; 0,99]	0,0422
≥ 75 Jahre	17/39 (43,6 %)	22,1 [7,5; NE]	30/43 (69,8 %)	5,2 [2,1; 8,7]	0,46 [0,25; 0,83]	0,0092
Gesamtüberleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	17/46 (37,0 %)	24,0 [11,3; NE]	30/50 (60,0 %)	7,9 [4,0; 18,1]	0,41 [0,22; 0,75]	0,0029

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 2	11/26 (42,3 %)	22,1 [3,7; NE]	16/24 (66,7 %)	8,7 [2,1; 11,3]	0,50 [0,23; 1,09]	0,0740
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	12/30 (40,0 %)	22,1 [3,7; NE]	22/36 (61,1 %)	11,3 [4,1; 15,1]	0,63 [0,31; 1,29]	0,2001
Männlich	16/42 (38,1 %)	24,0 [7,5; NE]	24/38 (63,2 %)	7,2 [2,3; 11,2]	0,35 [0,18; 0,67]	0,0010
Gesamtüberleben; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/12 (50,0 %)	22,1 [0,9; NE]	8/12 (66,7 %)	8,6 [1,3; NE]	0,70 [0,24; 2,07]	0,5145
Asiatisch	5/15 (33,3 %)	NE [4,6; NE]	9/19 (47,4 %)	11,2 [2,3; NE]	0,40 [0,13; 1,22]	0,0970
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	17/45 (37,8 %)	24,0 [9,0; NE]	29/43 (67,4 %)	6,8 [3,1; 13,8]	0,40 [0,21; 0,73]	0,0022
Gesamtüberleben; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	18/51 (35,3 %)	24,0 [20,1; NE]	31/51 (60,8 %)	8,7 [4,1; 13,7]	0,42 [0,23; 0,75]	0,0030
Hohes Risiko	7/16 (43,8 %)	NE [5,7; NE]	13/20 (65,0 %)	7,9 [1,1; 15,1]	0,48 [0,19; 1,22]	0,1165
Anderes	3/5 (60,0 %)	6,5 [1,2; NE]	2/3 (66,7 %)	3,0 [0,8; NE]	0,67 [0,09; 4,82]	0,6873
Gesamtüberleben; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/16 (50,0 %)	13,9 [5,2; NE]	15/24 (62,5 %)	7,9 [1,5; 18,2]	0,64 [0,26; 1,53]	0,3100
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	12/28 (42,9 %)	24,0 [6,3; NE]	18/26 (69,2 %)	7,2 [2,3; 13,7]	0,38 [0,18; 0,83]	0,0112
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	8/28 (28,6 %)	34,1 [11,3; NE]	13/24 (54,2 %)	10,4 [3,0; NE]	0,41 [0,16; 1,03]	0,0490

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

Endpunkt Subgruppe	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
Gesamtüberleben; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	20/51 (39,2 %)	24,0 [11,3; NE]	30/49 (61,2 %)	7,9 [4,1; 13,8]	0,43 [0,24; 0,76]	0,0032
> 5 × 10 ⁹ /l	8/21 (38,1 %)	20,1 [5,4; NE]	16/25 (64,0 %)	7,9 [2,1; 10,4]	0,52 [0,22; 1,23]	0,1295
Gesamtüberleben; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	9/30 (30,0 %)	34,1 [20,1; NE]	22/40 (55,0 %)	12,8 [4,4; 15,1]	0,30 [0,13; 0,69]	0,0026
> 50 %	18/41 (43,9 %)	24,0 [5,8; NE]	24/34 (70,6 %)	5,2 [1,9; 8,6]	0,46 [0,25; 0,85]	0,0114
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Gesamtüberleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	27/57 (47,4 %)	30,6 [13,9; NE]	40/55 (72,7 %)	8,6 [4,0; 13,8]	0,45 [0,27; 0,74]	0,0012
nein	10/16 (62,5 %)	18,6 [6,3; NE]	18/20 (90,0 %)	4,4 [1,2; 9,4]	0,37 [0,17; 0,83]	0,0119
Gesamtüberleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	26/55 (47,3 %)	30,6 [11,3; NE]	38/53 (71,7 %)	8,6 [3,4; 14,1]	0,47 [0,28; 0,78]	0,0029
nein	11/18 (61,1 %)	24,0 [6,3; NE]	20/22 (90,9 %)	4,4 [2,1; 9,4]	0,31 [0,14; 0,69]	0,0025
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	23/49 (46,9 %)	29,3 [11,7; NE]	41/51 (80,4 %)	7,2 [3,1; 13,7]	0,37 [0,22; 0,62]	<0,0001
Japan / Rest der Welt	14/24 (58,3 %)	22,1 [3,7; NE]	17/24 (70,8 %)	11,2 [3,0; 14,1]	0,57 [0,27; 1,17]	0,1216
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/34 (44,1 %)	34,1 [20,1; NE]	23/31 (74,2 %)	10,4 [4,4; 18,2]	0,40 [0,20; 0,78]	0,0054

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 75 Jahre	22/39 (56,4 %)	22,1 [7,5; NE]	35/44 (79,5 %)	4,7 [2,1; 13,1]	0,44 [0,25; 0,75]	0,0023
Gesamtüberleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	22/46 (47,8 %)	30,6 [11,7; NE]	38/51 (74,5 %)	7,9 [4,0; 15,1]	0,39 [0,23; 0,67]	0,0004
≥ 2	15/27 (55,6 %)	22,1 [3,7; NE]	20/24 (83,3 %)	6,8 [2,1; 11,3]	0,46 [0,23; 0,91]	0,0231
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	16/31 (51,6 %)	22,1 [3,7; NE]	29/37 (78,4 %)	11,3 [4,0; 15,1]	0,54 [0,29; 1,01]	0,0506
Männlich	21/42 (50,0 %)	30,6 [11,3; NE]	29/38 (76,3 %)	7,2 [2,5; 10,4]	0,34 [0,19; 0,60]	0,0001
Gesamtüberleben; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/12 (58,3 %)	20,1 [0,9; NE]	9/12 (75,0 %)	8,6 [1,3; 20,8]	0,73 [0,27; 1,99]	0,5338
Asiatisch	7/15 (46,7 %)	30,6 [4,6; NE]	13/19 (68,4 %)	7,9 [2,3; 14,1]	0,42 [0,16; 1,06]	0,0584
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	23/46 (50,0 %)	29,3 [11,3; NE]	36/44 (81,8 %)	6,8 [3,1; 13,8]	0,39 [0,23; 0,66]	0,0003
Gesamtüberleben; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	24/52 (46,2 %)	30,6 [17,1; NE]	38/52 (73,1 %)	8,7 [4,0; 13,7]	0,40 [0,24; 0,68]	0,0004
Hohes Risiko	9/16 (56,3 %)	29,3 [5,7; NE]	18/20 (90,0 %)	5,1 [1,1; 9,4]	0,38 [0,16; 0,89]	0,0218
Anderes	4/5 (80,0 %)	1,8 [1,2; NE]	2/3 (66,7 %)	3,0 [0,8; NE]	1,18 [0,21; 6,58]	0,8461
Gesamtüberleben; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/16 (62,5 %)	17,1 [5,4; NE]	20/24 (83,3 %)	5,2 [1,5; 13,1]	0,46 [0,21; 0,98]	0,0404

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

Endpunkt Subgruppe	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
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	16/28 (57,1 %)	24,0 [5,8; NE]	21/27 (77,8 %)	5,8 [2,3; 13,8]	0,45 [0,23; 0,90]	0,0201
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	11/29 (37,9 %)	34,1 [25,0; NE]	17/24 (70,8 %)	9,4 [3,0; 23,0]	0,41 [0,19; 0,89]	0,0204
Gesamtüberleben; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	24/52 (46,2 %)	34,1 [17,1; NE]	36/50 (72,0 %)	7,9 [4,1; 15,1]	0,43 [0,25; 0,72]	0,0012
> 5 × 10 ⁹ /l	13/21 (61,9 %)	13,2 [5,4; NE]	22/25 (88,0 %)	7,2 [2,1; 10,4]	0,45 [0,22; 0,90]	0,0211
Gesamtüberleben; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	13/31 (41,9 %)	34,1 [20,1; NE]	29/40 (72,5 %)	13,1 [4,4; 18,1]	0,29 [0,14; 0,58]	0,0003
> 50 %	23/41 (56,1 %)	13,9 [5,8; NE]	29/35 (82,9 %)	4,4 [2,0; 7,9]	0,44 [0,25; 0,77]	0,0031
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Gesamtüberleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	17/45 (37,8 %)	22,1 [11,3; NE]	28/48 (58,3 %)	10,4 [4,0; 13,8]	0,49 [0,26; 0,90]	0,0182
nein	7/14 (50,0 %)	24,0 [1,2; NE]	13/18 (72,2 %)	4,4 [0,8; 13,7]	0,41 [0,15; 1,08]	0,0615
Gesamtüberleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	17/43 (39,5 %)	22,1 [8,5; NE]	26/46 (56,5 %)	10,4 [3,1; 15,1]	0,54 [0,29; 1,01]	0,0500
nein	7/16 (43,8 %)	24,0 [5,4; NE]	15/20 (75,0 %)	4,4 [1,2; 13,7]	0,32 [0,12; 0,84]	0,0151

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

Endpunkt Subgruppe	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
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	14/39 (35,9 %)	24,0 [8,5; NE]	30/44 (68,2 %)	5,2 [2,1; 13,7]	0,39 [0,20; 0,73]	0,0026
Japan / Rest der Welt	10/20 (50,0 %)	20,1 [3,7; NE]	11/22 (50,0 %)	11,2 [3,0; NE]	0,69 [0,29; 1,65]	0,3997
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/20 (35,0 %)	NE [5,8; NE]	11/23 (47,8 %)	11,3 [3,0; NE]	0,49 [0,19; 1,29]	0,1407
≥ 75 Jahre	17/39 (43,6 %)	22,1 [7,5; NE]	30/43 (69,8 %)	5,2 [2,1; 8,7]	0,46 [0,25; 0,83]	0,0092
Gesamtüberleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	13/37 (35,1 %)	24,0 [9,0; NE]	26/44 (59,1 %)	7,2 [4,0; 15,1]	0,41 [0,21; 0,81]	0,0077
≥ 2	11/22 (50,0 %)	20,1 [2,1; NE]	15/22 (68,2 %)	10,4 [2,0; 12,8]	0,57 [0,26; 1,26]	0,1624
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	9/25 (36,0 %)	22,1 [8,5; NE]	19/33 (57,6 %)	12,8 [4,1; 18,1]	0,58 [0,26; 1,29]	0,1745
Männlich	15/34 (44,1 %)	20,1 [5,8; NE]	22/33 (66,7 %)	5,2 [1,3; 10,4]	0,40 [0,21; 0,78]	0,0052
Gesamtüberleben; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/10 (60,0 %)	20,1 [0,2; NE]	8/11 (72,7 %)	8,6 [1,3; 11,3]	0,73 [0,25; 2,16]	0,5695
Asiatisch	4/12 (33,3 %)	NE [3,7; NE]	8/17 (47,1 %)	11,2 [2,3; NE]	0,40 [0,12; 1,36]	0,1302
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	14/37 (37,8 %)	24,0 [8,5; NE]	25/38 (65,8 %)	5,2 [2,1; 13,8]	0,43 [0,22; 0,83]	0,0102

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

Endpunkt Subgruppe	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
Gesamtüberleben; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	16/42 (38,1 %)	22,1 [13,9; NE]	28/46 (60,9 %)	8,7 [4,0; 13,7]	0,49 [0,26; 0,91]	0,0215
Hohes Risiko	6/14 (42,9 %)	NE [5,7; NE]	11/17 (64,7 %)	7,9 [0,9; 18,1]	0,49 [0,18; 1,32]	0,1471
Anderes	2/3 (66,7 %)	11,3 [1,2; NE]	2/3 (66,7 %)	3,0 [0,8; NE]	0,43 [0,04; 4,84]	0,4855
Gesamtüberleben; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	7/14 (50,0 %)	13,9 [5,2; NE]	13/20 (65,0 %)	7,9 [1,0; 12,8]	0,57 [0,22; 1,46]	0,2358
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	24,0 [5,8; NE]	16/23 (69,6 %)	4,4 [2,1; 13,7]	0,36 [0,16; 0,84]	0,0140
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	7/24 (29,2 %)	NE [11,3; NE]	12/23 (52,2 %)	11,3 [2,5; NE]	0,50 [0,19; 1,28]	0,1389
Gesamtüberleben; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	16/42 (38,1 %)	24,0 [11,3; NE]	26/45 (57,8 %)	11,2 [4,0; 15,1]	0,46 [0,24; 0,87]	0,0139
$> 5 \times 10^9/l$	8/17 (47,1 %)	9,0 [5,2; NE]	15/21 (71,4 %)	7,9 [1,5; 10,4]	0,59 [0,25; 1,39]	0,2198
Gesamtüberleben; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	8/23 (34,8 %)	22,1 [7,5; NE]	20/36 (55,6 %)	12,8 [4,1; 15,1]	0,42 [0,18; 0,98]	0,0379
$> 50 \%$	15/35 (42,9 %)	24,0 [6,3; NE]	21/30 (70,0 %)	4,4 [1,6; 8,6]	0,41 [0,21; 0,80]	0,0071
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Gesamtüberleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	22/45 (48,9 %)	30,6 [11,3; NE]	34/48 (70,8 %)	11,2 [4,0; 14,1]	0,48 [0,28; 0,83]	0,0070
nein	10/14 (71,4 %)	12,5 [1,2; NE]	17/19 (89,5 %)	4,4 [1,2; 8,7]	0,43 [0,19; 0,97]	0,0367

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

Endpunkt Subgruppe	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
Gesamtüberleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	21/43 (48,8 %)	25,0 [8,5; NE]	32/46 (69,6 %)	11,2 [3,1; 15,1]	0,51 [0,29; 0,89]	0,0166
nein	11/16 (68,8 %)	18,6 [5,4; 36,5]	19/21 (90,5 %)	4,4 [2,1; 9,4]	0,36 [0,16; 0,79]	0,0085
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	20/39 (51,3 %)	25,0 [9,0; NE]	36/45 (80,0 %)	5,2 [2,5; 13,7]	0,41 [0,24; 0,72]	0,0012
Japan / Rest der Welt	12/20 (60,0 %)	22,1 [3,7; NE]	15/22 (68,2 %)	11,3 [3,0; 14,1]	0,60 [0,27; 1,30]	0,1905
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/20 (50,0 %)	30,6 [5,8; NE]	16/23 (69,6 %)	11,3 [4,4; 25,8]	0,49 [0,22; 1,11]	0,0813
≥ 75 Jahre	22/39 (56,4 %)	22,1 [7,5; NE]	35/44 (79,5 %)	4,7 [2,1; 13,1]	0,44 [0,25; 0,75]	0,0023
Gesamtüberleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	18/37 (48,6 %)	30,6 [11,7; NE]	33/45 (73,3 %)	7,2 [4,0; 15,1]	0,40 [0,22; 0,72]	0,0015
≥ 2	14/22 (63,6 %)	13,2 [2,1; NE]	18/22 (81,8 %)	8,7 [2,0; 12,8]	0,56 [0,27; 1,14]	0,1047
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	12/25 (48,0 %)	29,3 [8,5; NE]	26/34 (76,5 %)	12,8 [4,1; 18,1]	0,48 [0,24; 0,96]	0,0331
Männlich	20/34 (58,8 %)	24,0 [6,3; 36,5]	25/33 (75,8 %)	5,2 [2,1; 9,4]	0,42 [0,23; 0,78]	0,0043
Gesamtüberleben; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/10 (60,0 %)	20,1 [0,2; NE]	8/11 (72,7 %)	8,6 [1,3; NE]	0,76 [0,26; 2,24]	0,6134
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	30,6 [4,6; NE]	11/17 (64,7 %)	11,2 [2,3; 14,1]	0,49 [0,18; 1,33]	0,1531

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

Endpunkt Subgruppe	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
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	20/37 (54,1 %)	24,0 [8,5; NE]	32/39 (82,1 %)	5,2 [2,1; 13,8]	0,43 [0,24; 0,75]	0,0024
Gesamtüberleben; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	22/42 (52,4 %)	24,0 [11,7; NE]	34/47 (72,3 %)	8,7 [4,0; 13,7]	0,48 [0,28; 0,83]	0,0077
Hohes Risiko	8/14 (57,1 %)	29,3 [5,7; NE]	15/17 (88,2 %)	7,9 [0,9; 14,1]	0,40 [0,16; 1,00]	0,0429
Anderes	2/3 (66,7 %)	11,3 [1,2; NE]	2/3 (66,7 %)	3,0 [0,8; NE]	0,76 [0,10; 5,51]	0,7857
Gesamtüberleben; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/14 (64,3 %)	17,1 [5,4; NE]	17/20 (85,0 %)	6,5 [1,0; 13,1]	0,46 [0,20; 1,03]	0,0537
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	13/21 (61,9 %)	17,8 [5,8; NE]	18/24 (75,0 %)	4,4 [2,1; 13,8]	0,47 [0,22; 1,00]	0,0466
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	10/24 (41,7 %)	30,6 [11,3; NE]	16/23 (69,6 %)	10,4 [3,0; 23,9]	0,48 [0,21; 1,06]	0,0641
Gesamtüberleben; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	20/42 (47,6 %)	29,3 [13,9; NE]	32/46 (69,6 %)	11,2 [4,0; 15,1]	0,45 [0,25; 0,80]	0,0049
$> 5 \times 10^9/l$	12/17 (70,6 %)	11,7 [5,2; 30,6]	19/21 (90,5 %)	7,2 [1,5; 10,4]	0,54 [0,26; 1,12]	0,0916
Gesamtüberleben; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	12/23 (52,2 %)	29,3 [9,0; NE]	26/36 (72,2 %)	13,1 [4,4; 18,1]	0,42 [0,20; 0,87]	0,0156
$> 50 \%$	19/35 (54,3 %)	24,0 [6,1; NE]	25/31 (80,6 %)	4,4 [1,6; 7,9]	0,40 [0,22; 0,74]	0,0024

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

Endpunkt Subgruppe	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
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-2: Subgruppenergebnisse für Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	35/56 (62,5 %)	0,03 [0,04; 14,78]	46/55 (83,6 %)	0,03 [NE; NE]	0,33 [0,16; 0,69]	0,0030
nein	11/16 (68,8 %)	0,03 [0,03; NE]	16/19 (84,2 %)	0,03 [NE; NE]	0,32 [0,07; 1,56]	0,1490
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	33/54 (61,1 %)	0,03 [0,03; 14,78]	44/53 (83,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,32 [0,15; 0,69]	0,0028
nein	13/18 (72,2 %)	0,03 [0,03; NE]	18/21 (85,7 %)	0,03 [NE; NE]	0,34 [0,07; 1,61]	0,1647
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	30/48 (62,5 %)	0,03 [0,03; 23,98]	44/50 (88,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,22 [0,09; 0,54]	0,0006
Japan / Rest der Welt	16/24 (66,7 %)	0,03 [0,03; NE]	18/24 (75,0 %)	0,03 [0,03; 9,33]	0,73 [0,26; 2,08]	0,5590
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	21/33 (63,6 %)	0,03 [0,03; NE]	25/31 (80,6 %)	0,03 [NE; NE]	0,43 [0,17; 1,11]	0,0767
≥ 75 Jahre	25/39 (64,1 %)	0,03 [0,03; NE]	37/43 (86,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,27 [0,10; 0,71]	0,0062
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	30/46 (65,2 %)	0,03 [0,03; 11,01]	43/50 (86,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,31 [0,12; 0,76]	0,0084
≥ 2	16/26 (61,5 %)	0,03 [0,03; NE]	19/24 (79,2 %)	0,03 [NE; NE]	0,39 [0,14; 1,10]	0,0711
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	19/30 (63,3 %)	0,03 [0,03; NE]	29/36 (80,6 %)	0,03 [NE; NE]	0,35 [0,12; 1,00]	0,0456

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	27/42 (64,3 %)	0,03 [0,03; 23,98]	33/38 (86,8 %)	0,03 [NE; NE]	0,32 [0,13; 0,79]	0,0108
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/12 (75,0 %)	0,03 [0,03; NE]	10/12 (83,3 %)	0,03 [0,03; 11,30]	0,72 [0,16; 3,20]	0,6689
Asiatisch	9/15 (60,0 %)	0,03 [0,03; NE]	14/19 (73,7 %)	0,03 [0,03; NE]	0,54 [0,14; 2,01]	0,3542
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	28/45 (62,2 %)	0,03 [0,03; 23,98]	38/43 (88,4 %)	0,03 [NE; NE]	0,21 [0,08; 0,54]	0,0009
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	30/51 (58,8 %)	0,03 [0,03; NE]	44/51 (86,3 %)	0,03 [NE; NE]	0,25 [0,11; 0,55]	0,0004
Hohes Risiko	12/16 (75,0 %)	0,03 [NE; NE]	16/20 (80,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,76 [0,16; 3,57]	0,7237
Anderes	4/5 (80,0 %)	0,03 [0,03; NE]	2/3 (66,7 %)	0,03 [0,03; NE]	0,78 [0,05; 12,83]	0,8600
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	11/16 (68,8 %)	0,03 [0,03; NE]	21/24 (87,5 %)	0,03 [NE; NE]	0,41 [0,11; 1,50]	0,1695
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	18/28 (64,3 %)	0,03 [0,03; NE]	20/26 (76,9 %)	0,03 [NE; NE]	0,47 [0,15; 1,52]	0,2043
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	17/28 (60,7 %)	0,03 [0,03; NE]	21/24 (87,5 %)	0,03 [NE; NE]	0,33 [0,12; 0,93]	0,0328
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	33/51 (64,7 %)	0,03 [0,03; 14,78]	41/49 (83,7 %)	0,03 [NE; NE]	0,36 [0,16; 0,79]	0,0092
$> 5 \times 10^9/l$	13/21 (61,9 %)	0,03 [0,03; NE]	21/25 (84,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,35 [0,10; 1,21]	0,0894
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	19/30 (63,3 %)	0,03 [0,03; NE]	32/40 (80,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,43 [0,17; 1,09]	0,0728

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	26/41 (63,4 %)	0,03 [0,03; 23,98]	30/34 (88,2 %)	0,03 [NE; NE]	0,26 [0,09; 0,69]	0,0053
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	28/45 (62,2 %)	0,03 [0,03; 14,78]	39/48 (81,3 %)	0,03 [NE; NE]	0,37 [0,17; 0,81]	0,0113
nein	11/14 (78,6 %)	0,03 [0,03; NE]	16/18 (88,9 %)	0,03 [NE; NE]	0,32 [0,05; 2,05]	0,2166
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	26/43 (60,5 %)	0,03 [0,03; NE]	37/46 (80,4 %)	0,03 [NE; NE]	0,36 [0,17; 0,79]	0,0102
nein	13/16 (81,3 %)	0,03 [NE; NE]	18/20 (90,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,34 [0,06; 2,13]	0,2367
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	26/39 (66,7 %)	0,03 [0,03; 14,78]	39/44 (88,6 %)	0,03 [NE; NE]	0,23 [0,09; 0,61]	0,0024
Japan / Rest der Welt	13/20 (65,0 %)	0,03 [0,03; NE]	16/22 (72,7 %)	0,03 [0,03; 11,30]	0,74 [0,25; 2,19]	0,5875
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	14/20 (70,0 %)	0,03 [0,03; 14,78]	18/23 (78,3 %)	0,03 [0,03; 9,33]	0,56 [0,19; 1,62]	0,2825
≥ 75 Jahre	25/39 (64,1 %)	0,03 [0,03; NE]	37/43 (86,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,27 [0,10; 0,71]	0,0062
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	23/37 (62,2 %)	0,03 [0,03; NE]	38/44 (86,4 %)	0,03 [NE; NE]	0,27 [0,10; 0,70]	0,0055
≥ 2	16/22 (72,7 %)	0,03 [0,03; 14,78]	17/22 (77,3 %)	0,03 [0,03; 9,33]	0,59 [0,20; 1,79]	0,3503
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	16/25 (64,0 %)	0,03 [0,03; NE]	26/33 (78,8 %)	0,03 [NE; NE]	0,38 [0,13; 1,14]	0,0818

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	23/34 (67,6 %)	0,03 [0,03; 11,01]	29/33 (87,9 %)	0,03 [NE; NE]	0,34 [0,13; 0,88]	0,0229
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/10 (90,0 %)	0,03 [NE; NE]	10/11 (90,9 %)	0,03 [0,03; 11,30]	1,06 [0,19; 5,80]	0,9504
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	NE [0,03; NE]	12/17 (70,6 %)	0,03 [0,03; NE]	0,43 [0,11; 1,73]	0,2278
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	24/37 (64,9 %)	0,03 [0,03; 14,78]	33/38 (86,8 %)	0,03 [NE; NE]	0,26 [0,10; 0,68]	0,0052
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	25/42 (59,5 %)	0,03 [0,03; 23,98]	40/46 (87,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,24 [0,10; 0,56]	0,0006
Hohes Risiko	11/14 (78,6 %)	0,03 [NE; NE]	13/17 (76,5 %)	0,03 [NE; NE]	1,12 [0,21; 5,98]	0,8911
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,03 [0,03; NE]	2/3 (66,7 %)	0,03 [0,03; NE]	1,00 [0,05; 22,18]	1,0000
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/14 (71,4 %)	0,03 [0,03; 4,90]	17/20 (85,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,55 [0,14; 2,10]	0,3776
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	16/21 (76,2 %)	0,03 [NE; NE]	18/23 (78,3 %)	0,03 [NE; NE]	0,70 [0,18; 2,71]	0,6053
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	13/24 (54,2 %)	11,01 [0,03; NE]	20/23 (87,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,28 [0,10; 0,80]	0,0146
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	27/42 (64,3 %)	0,03 [0,03; 14,78]	37/45 (82,2 %)	0,03 [NE; NE]	0,38 [0,17; 0,86]	0,0185
$> 5 \times 10^9/l$	12/17 (70,6 %)	0,03 [0,03; 4,90]	18/21 (85,7 %)	0,03 [NE; NE]	0,44 [0,11; 1,79]	0,2421
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	16/23 (69,6 %)	0,03 [0,03; 14,78]	29/36 (80,6 %)	0,03 [NE; NE]	0,54 [0,20; 1,50]	0,2352

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	22/35 (62,9 %)	0,03 [0,03; 23,98]	26/30 (86,7 %)	0,03 [NE; NE]	0,27 [0,10; 0,76]	0,0107
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-3: Subgruppenergebnisse für komplette Remission (CR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
CR; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	28/56 (50,0 %)	9/55 (16,4 %)	5,11 [2,11; 12,39]	3,06 [1,59; 5,87]	0,34 [0,17; 0,50]	0,0002
nein	6/16 (37,5 %)	2/19 (10,5 %)	5,10 [0,86; 30,27]	3,56 [0,83; 15,27]	0,27 [0,00; 0,54]	0,0621
CR; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	27/54 (50,0 %)	8/53 (15,1 %)	5,63 [2,24; 14,14]	3,31 [1,66; 6,62]	0,35 [0,18; 0,51]	0,0001
nein	7/18 (38,9 %)	3/21 (14,3 %)	3,82 [0,81; 17,93]	2,72 [0,82; 9,01]	0,25 [-0,02; 0,52]	0,0834
CR; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	24/48 (50,0 %)	5/50 (10,0 %)	9,00 [3,05; 26,59]	5,00 [2,08; 12,03]	0,40 [0,24; 0,56]	<0,0001
Japan / Rest der Welt	10/24 (41,7 %)	6/24 (25,0 %)	2,14 [0,63; 7,33]	1,67 [0,72; 3,86]	0,17 [-0,10; 0,43]	0,2255
CR; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	14/33 (42,4 %)	7/31 (22,6 %)	2,53 [0,85; 7,50]	1,88 [0,88; 4,03]	0,20 [-0,03; 0,42]	0,0937
≥ 75 Jahre	20/39 (51,3 %)	4/43 (9,3 %)	10,26 [3,07; 34,26]	5,51 [2,06; 14,72]	0,42 [0,24; 0,60]	<0,0001
CR; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	23/46 (50,0 %)	7/50 (14,0 %)	6,14 [2,29; 16,47]	3,57 [1,69; 7,53]	0,36 [0,19; 0,53]	0,0002
≥ 2	11/26 (42,3 %)	4/24 (16,7 %)	3,67 [0,97; 13,81]	2,54 [0,93; 6,91]	0,26 [0,01; 0,50]	0,0504
CR; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	13/30 (43,3 %)	6/36 (16,7 %)	3,82 [1,23; 11,90]	2,60 [1,13; 6,01]	0,27 [0,05; 0,48]	0,0181

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

Endpunkt	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
Männlich	21/42 (50,0 %)	5/38 (13,2 %)	6,60 [2,16; 20,19]	3,80 [1,59; 9,08]	0,37 [0,18; 0,55]	0,0005
CR; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/12 (33,3 %)	3/12 (25,0 %)	1,50 [0,25; 8,84]	1,33 [0,38; 4,72]	0,08 [-0,28; 0,45]	0,6602
Asiatisch	8/15 (53,3 %)	3/19 (15,8 %)	6,10 [1,23; 30,09]	3,38 [1,08; 10,57]	0,38 [0,07; 0,68]	0,0221
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	22/45 (48,9 %)	5/43 (11,6 %)	7,27 [2,42; 21,85]	4,20 [1,75; 10,10]	0,37 [0,20; 0,55]	0,0002
CR; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	28/51 (54,9 %)	9/51 (17,6 %)	5,68 [2,29; 14,07]	3,11 [1,64; 5,92]	0,37 [0,20; 0,54]	<0,0001
Hohes Risiko	4/16 (25,0 %)	2/20 (10,0 %)	3,00 [0,47; 19,04]	2,50 [0,52; 11,96]	0,15 [-0,10; 0,40]	0,2367
Anderes	2/5 (40,0 %)	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
CR; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	7/16 (43,8 %)	2/24 (8,3 %)	8,56 [1,48; 49,35]	5,25 [1,25; 22,13]	0,35 [0,09; 0,62]	0,0095
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	12/28 (42,9 %)	4/26 (15,4 %)	4,13 [1,12; 15,17]	2,79 [1,03; 7,56]	0,27 [0,04; 0,50]	0,0286
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/28 (53,6 %)	5/24 (20,8 %)	4,38 [1,28; 15,06]	2,57 [1,10; 6,03]	0,33 [0,08; 0,57]	0,0166
CR; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	26/51 (51,0 %)	7/49 (14,3 %)	6,24 [2,36; 16,47]	3,57 [1,71; 7,46]	0,37 [0,20; 0,54]	0,0001
$> 5 \times 10^9/l$	8/21 (38,1 %)	4/25 (16,0 %)	3,23 [0,81; 12,91]	2,38 [0,83; 6,81]	0,22 [-0,03; 0,47]	0,0927
CR; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	14/30 (46,7 %)	7/40 (17,5 %)	4,12 [1,39; 12,22]	2,67 [1,23; 5,78]	0,29 [0,08; 0,51]	0,0089

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

Endpunkt	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
> 50 %	20/41 (48,8 %)	4/34 (11,8 %)	7,14 [2,13; 23,95]	4,15 [1,57; 10,97]	0,37 [0,18; 0,56]	0,0007
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
CR; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	24/45 (53,3 %)	9/48 (18,8 %)	4,95 [1,95; 12,57]	2,84 [1,49; 5,44]	0,35 [0,16; 0,53]	0,0005
nein	4/14 (28,6 %)	1/18 (5,6 %)	6,80 [0,66; 69,64]	5,14 [0,64; 41,04]	0,23 [-0,03; 0,49]	0,0800
CR; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	23/43 (53,5 %)	8/46 (17,4 %)	5,46 [2,07; 14,41]	3,08 [1,54; 6,12]	0,36 [0,18; 0,55]	0,0004
nein	5/16 (31,3 %)	2/20 (10,0 %)	4,09 [0,67; 24,83]	3,13 [0,70; 14,04]	0,21 [-0,05; 0,47]	0,1145
CR; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	19/39 (48,7 %)	4/44 (9,1 %)	9,50 [2,85; 31,68]	5,36 [1,99; 14,40]	0,40 [0,22; 0,57]	<0,0001
Japan / Rest der Welt	9/20 (45,0 %)	6/22 (27,3 %)	2,18 [0,60; 7,90]	1,65 [0,71; 3,81]	0,18 [-0,11; 0,46]	0,2368
CR; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/20 (40,0 %)	6/23 (26,1 %)	1,89 [0,52; 6,87]	1,53 [0,64; 3,67]	0,14 [-0,14; 0,42]	0,3372
≥ 75 Jahre	20/39 (51,3 %)	4/43 (9,3 %)	10,26 [3,07; 34,26]	5,51 [2,06; 14,72]	0,42 [0,24; 0,60]	<0,0001
CR; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	20/37 (54,1 %)	6/44 (13,6 %)	7,45 [2,54; 21,87]	3,96 [1,78; 8,83]	0,40 [0,21; 0,59]	0,0001
≥ 2	8/22 (36,4 %)	4/22 (18,2 %)	2,57 [0,64; 10,31]	2,00 [0,70; 5,68]	0,18 [-0,08; 0,44]	0,1807
CR; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	12/25 (48,0 %)	6/33 (18,2 %)	4,15 [1,27; 13,55]	2,64 [1,15; 6,06]	0,30 [0,06; 0,53]	0,0160

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

Endpunkt	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
Männlich	16/34 (47,1 %)	4/33 (12,1 %)	6,44 [1,86; 22,35]	3,88 [1,45; 10,40]	0,35 [0,15; 0,55]	0,0019
CR; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/10 (30,0 %)	2/11 (18,2 %)	1,93 [0,25; 14,89]	1,65 [0,34; 7,94]	0,12 [-0,25; 0,48]	0,5354
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	3/17 (17,6 %)	6,53 [1,20; 35,57]	3,31 [1,06; 10,26]	0,41 [0,07; 0,74]	0,0257
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	18/37 (48,6 %)	5/38 (13,2 %)	6,25 [2,00; 19,56]	3,70 [1,53; 8,93]	0,35 [0,16; 0,55]	0,0009
CR; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	23/42 (54,8 %)	8/46 (17,4 %)	5,75 [2,17; 15,24]	3,15 [1,58; 6,26]	0,37 [0,19; 0,56]	0,0003
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	2/17 (11,8 %)	2,05 [0,29; 14,39]	1,82 [0,35; 9,42]	0,10 [-0,17; 0,36]	0,4739
Anderes	2/3 (66,7 %)	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
CR; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/14 (42,9 %)	2/20 (10,0 %)	6,75 [1,11; 41,00]	4,29 [1,01; 18,22]	0,33 [0,04; 0,62]	0,0285
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	8/21 (38,1 %)	3/23 (13,0 %)	4,10 [0,92; 18,38]	2,92 [0,89; 9,58]	0,25 [0,00; 0,50]	0,0581
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/24 (58,3 %)	5/23 (21,7 %)	5,04 [1,40; 18,14]	2,68 [1,15; 6,25]	0,37 [0,11; 0,63]	0,0115
CR; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	22/42 (52,4 %)	7/45 (15,6 %)	5,97 [2,18; 16,37]	3,37 [1,61; 7,05]	0,37 [0,18; 0,55]	0,0003
$> 5 \times 10^9/l$	6/17 (35,3 %)	3/21 (14,3 %)	3,27 [0,68; 15,82]	2,47 [0,72; 8,45]	0,21 [-0,06; 0,48]	0,1350
CR; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	9/23 (39,1 %)	6/36 (16,7 %)	3,21 [0,96; 10,80]	2,35 [0,96; 5,72]	0,22 [-0,01; 0,46]	0,0553

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

Endpunkt	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
> 50 %	19/35 (54,3 %)	4/30 (13,3 %)	7,72 [2,22; 26,81]	4,07 [1,56; 10,65]	0,41 [0,20; 0,61]	0,0006
<p>a: Die OR, RR und RD sowie die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, unstratifiziert.</p> <p>b: p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, unstratifiziert.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplette Remission; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-4: Subgruppenergebnisse für komplette Remission und komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CR+CRh) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	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
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
CR+CRh; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	31/56 (55,4 %)	10/55 (18,2 %)	5,58 [2,35; 13,24]	3,04 [1,66; 5,59]	0,37 [0,21; 0,54]	<0,0001
nein	7/16 (43,8 %)	3/19 (15,8 %)	4,15 [0,85; 20,14]	2,77 [0,85; 9,00]	0,28 [-0,01; 0,57]	0,0722
CR+CRh; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	30/54 (55,6 %)	9/53 (17,0 %)	6,11 [2,50; 14,97]	3,27 [1,72; 6,21]	0,39 [0,22; 0,55]	<0,0001
nein	8/18 (44,4 %)	4/21 (19,0 %)	3,40 [0,81; 14,24]	2,33 [0,84; 6,48]	0,25 [-0,03; 0,54]	0,0908
CR+CRh; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	26/48 (54,2 %)	6/50 (12,0 %)	8,67 [3,11; 24,15]	4,51 [2,04; 9,99]	0,42 [0,25; 0,59]	<0,0001
Japan / Rest der Welt	12/24 (50,0 %)	7/24 (29,2 %)	2,43 [0,74; 7,98]	1,71 [0,82; 3,60]	0,21 [-0,06; 0,48]	0,1442
CR+CRh; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	16/33 (48,5 %)	8/31 (25,8 %)	2,71 [0,94; 7,77]	1,88 [0,94; 3,76]	0,23 [0,00; 0,46]	0,0631
≥ 75 Jahre	22/39 (56,4 %)	5/43 (11,6 %)	9,84 [3,19; 30,35]	4,85 [2,03; 11,57]	0,45 [0,27; 0,63]	<0,0001
CR+CRh; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	25/46 (54,3 %)	9/50 (18,0 %)	5,42 [2,15; 13,69]	3,02 [1,58; 5,77]	0,36 [0,18; 0,54]	0,0002
≥ 2	13/26 (50,0 %)	4/24 (16,7 %)	5,00 [1,34; 18,72]	3,00 [1,13; 7,94]	0,33 [0,09; 0,58]	0,0139

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	14/30 (46,7 %)	8/36 (22,2 %)	3,06 [1,06; 8,87]	2,10 [1,02; 4,32]	0,24 [0,02; 0,47]	0,0374
Männlich	24/42 (57,1 %)	5/38 (13,2 %)	8,80 [2,87; 27,02]	4,34 [1,84; 10,24]	0,44 [0,26; 0,62]	<0,0001
CR+CRh; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/12 (50,0 %)	3/12 (25,0 %)	3,00 [0,53; 16,90]	2,00 [0,65; 6,20]	0,25 [-0,12; 0,62]	0,2156
Asiatisch	8/15 (53,3 %)	4/19 (21,1 %)	4,29 [0,96; 19,18]	2,53 [0,94; 6,83]	0,32 [0,01; 0,63]	0,0540
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikani- sche Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	24/45 (53,3 %)	6/43 (14,0 %)	7,05 [2,48; 19,99]	3,82 [1,73; 8,43]	0,39 [0,21; 0,57]	0,0001
CR+CRh; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	32/51 (62,7 %)	9/51 (17,6 %)	7,86 [3,14; 19,66]	3,56 [1,89; 6,67]	0,45 [0,28; 0,62]	<0,0001
Hohes Risiko	4/16 (25,0 %)	4/20 (20,0 %)	1,33 [0,28; 6,44]	1,25 [0,37; 4,23]	0,05 [-0,23; 0,33]	0,7237
Anderes	2/5 (40,0 %)	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
CR+CRh; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/16 (56,3 %)	3/24 (12,5 %)	9,00 [1,89; 42,90]	4,50 [1,43; 14,12]	0,44 [0,16; 0,71]	0,0035
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	13/28 (46,4 %)	5/26 (19,2 %)	3,64 [1,07; 12,40]	2,41 [1,00; 5,84]	0,27 [0,03; 0,51]	0,0358
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	16/28 (57,1 %)	5/24 (20,8 %)	5,07 [1,47; 17,46]	2,74 [1,18; 6,37]	0,36 [0,12; 0,61]	0,0084
CR+CRh; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	28/51 (54,9 %)	9/49 (18,4 %)	5,41 [2,18; 13,43]	2,99 [1,58; 5,67]	0,37 [0,19; 0,54]	0,0002
$> 5 \times 10^9/l$	10/21 (47,6 %)	4/25 (16,0 %)	4,77 [1,21; 18,78]	2,98 [1,09; 8,12]	0,32 [0,06; 0,57]	0,0217

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	18/30 (60,0 %)	9/40 (22,5 %)	5,17 [1,82; 14,64]	2,67 [1,40; 5,08]	0,38 [0,16; 0,59]	0,0015
> 50 %	20/41 (48,8 %)	4/34 (11,8 %)	7,14 [2,13; 23,95]	4,15 [1,57; 10,97]	0,37 [0,18; 0,56]	0,0007
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
CR+CRh; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	27/45 (60,0 %)	10/48 (20,8 %)	5,70 [2,28; 14,26]	2,88 [1,58; 5,25]	0,39 [0,21; 0,58]	0,0001
nein	5/14 (35,7 %)	2/18 (11,1 %)	4,44 [0,71; 27,76]	3,21 [0,73; 14,17]	0,25 [-0,04; 0,54]	0,1002
CR+CRh; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	26/43 (60,5 %)	9/46 (19,6 %)	6,29 [2,43; 16,27]	3,09 [1,64; 5,82]	0,41 [0,22; 0,59]	<0,0001
nein	6/16 (37,5 %)	3/20 (15,0 %)	3,40 [0,69; 16,69]	2,50 [0,74; 8,47]	0,23 [-0,06; 0,51]	0,1266
CR+CRh; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	21/39 (53,8 %)	5/44 (11,4 %)	9,10 [2,96; 28,00]	4,74 [1,98; 11,37]	0,42 [0,24; 0,61]	<0,0001
Japan / Rest der Welt	11/20 (55,0 %)	7/22 (31,8 %)	2,62 [0,74; 9,21]	1,73 [0,83; 3,58]	0,23 [-0,06; 0,52]	0,1341
CR+CRh; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/20 (50,0 %)	7/23 (30,4 %)	2,29 [0,66; 7,96]	1,64 [0,77; 3,50]	0,20 [-0,09; 0,48]	0,1958
≥ 75 Jahre	22/39 (56,4 %)	5/43 (11,6 %)	9,84 [3,19; 30,35]	4,85 [2,03; 11,57]	0,45 [0,27; 0,63]	<0,0001
CR+CRh; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	22/37 (59,5 %)	8/44 (18,2 %)	6,60 [2,41; 18,10]	3,27 [1,66; 6,46]	0,41 [0,22; 0,61]	0,0001
≥ 2	10/22 (45,5 %)	4/22 (18,2 %)	3,75 [0,95; 14,76]	2,50 [0,92; 6,78]	0,27 [0,01; 0,54]	0,0549

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	13/25 (52,0 %)	8/33 (24,2 %)	3,39 [1,11; 10,35]	2,15 [1,05; 4,37]	0,28 [0,03; 0,52]	0,0308
Männlich	19/34 (55,9 %)	4/33 (12,1 %)	9,18 [2,64; 31,91]	4,61 [1,75; 12,11]	0,44 [0,24; 0,64]	0,0002
CR+CRh; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/10 (50,0 %)	2/11 (18,2 %)	4,50 [0,63; 32,29]	2,75 [0,68; 11,13]	0,32 [-0,07; 0,70]	0,1317
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	4/17 (23,5 %)	4,55 [0,91; 22,63]	2,48 [0,93; 6,61]	0,35 [0,00; 0,69]	0,0616
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikani- sche Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	20/37 (54,1 %)	6/38 (15,8 %)	6,27 [2,12; 18,58]	3,42 [1,55; 7,56]	0,38 [0,18; 0,58]	0,0005
CR+CRh; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	27/42 (64,3 %)	8/46 (17,4 %)	8,55 [3,18; 23,00]	3,70 [1,89; 7,22]	0,47 [0,29; 0,65]	<0,0001
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	4/17 (23,5 %)	0,89 [0,16; 4,85]	0,91 [0,24; 3,41]	-0,02 [-0,32; 0,27]	0,8911
Anderes	2/3 (66,7 %)	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
CR+CRh; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/14 (57,1 %)	3/20 (15,0 %)	7,56 [1,49; 38,21]	3,81 [1,22; 11,88]	0,42 [0,12; 0,72]	0,0109
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	9/21 (42,9 %)	4/23 (17,4 %)	3,56 [0,89; 14,19]	2,46 [0,89; 6,82]	0,25 [-0,01; 0,52]	0,0675
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/24 (62,5 %)	5/23 (21,7 %)	6,00 [1,65; 21,80]	2,87 [1,25; 6,63]	0,41 [0,15; 0,66]	0,0052
CR+CRh; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	24/42 (57,1 %)	9/45 (20,0 %)	5,33 [2,06; 13,82]	2,86 [1,51; 5,42]	0,37 [0,18; 0,56]	0,0004
$> 5 \times 10^9/l$	8/17 (47,1 %)	3/21 (14,3 %)	5,33 [1,13; 25,11]	3,29 [1,03; 10,54]	0,33 [0,05; 0,61]	0,0288

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	13/23 (56,5 %)	8/36 (22,2 %)	4,55 [1,46; 14,21]	2,54 [1,25; 5,17]	0,34 [0,10; 0,59]	0,0078
> 50 %	19/35 (54,3 %)	4/30 (13,3 %)	7,72 [2,22; 26,81]	4,07 [1,56; 10,65]	0,41 [0,20; 0,61]	0,0006
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; CR: Komplette Remission; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: World Health Organization						

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

Tabelle 4G-5: Subgruppenergebnisse für objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
ORR; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	37/56 (66,1 %)	11/55 (20,0 %)	7,79 [3,29; 18,44]	3,30 [1,89; 5,79]	0,46 [0,30; 0,62]	<0,0001
nein	8/16 (50,0 %)	3/19 (15,8 %)	5,33 [1,10; 25,77]	3,17 [1,00; 9,98]	0,34 [0,05; 0,64]	0,0323
ORR; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	34/54 (63,0 %)	10/53 (18,9 %)	7,31 [3,02; 17,67]	3,34 [1,84; 6,05]	0,44 [0,27; 0,61]	<0,0001
nein	11/18 (61,1 %)	4/21 (19,0 %)	6,68 [1,58; 28,29]	3,21 [1,23; 8,34]	0,42 [0,14; 0,70]	0,0079
ORR; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	29/48 (60,4 %)	8/50 (16,0 %)	8,01 [3,09; 20,76]	3,78 [1,92; 7,42]	0,44 [0,27; 0,62]	<0,0001
Japan / Rest der Welt	16/24 (66,7 %)	6/24 (25,0 %)	6,00 [1,71; 21,04]	2,67 [1,26; 5,64]	0,42 [0,16; 0,67]	0,0042
ORR; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	21/33 (63,6 %)	8/31 (25,8 %)	5,03 [1,72; 14,70]	2,47 [1,29; 4,72]	0,38 [0,15; 0,60]	0,0026
≥ 75 Jahre	24/39 (61,5 %)	6/43 (14,0 %)	9,87 [3,36; 28,97]	4,41 [2,02; 9,65]	0,48 [0,29; 0,66]	<0,0001
ORR; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	32/46 (69,6 %)	10/50 (20,0 %)	9,14 [3,59; 23,29]	3,48 [1,94; 6,25]	0,50 [0,32; 0,67]	<0,0001
≥ 2	13/26 (50,0 %)	4/24 (16,7 %)	5,00 [1,34; 18,72]	3,00 [1,13; 7,94]	0,33 [0,09; 0,58]	0,0139
ORR; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	16/30 (53,3 %)	7/36 (19,4 %)	4,73 [1,59; 14,13]	2,74 [1,30; 5,77]	0,34 [0,12; 0,56]	0,0043

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

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]
Männlich	29/42 (69,0 %)	7/38 (18,4 %)	9,88 [3,46; 28,21]	3,75 [1,86; 7,54]	0,51 [0,32; 0,69]	<0,0001
ORR; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/12 (50,0 %)	3/12 (25,0 %)	3,00 [0,53; 16,90]	2,00 [0,65; 6,20]	0,25 [-0,12; 0,62]	0,2156
Asiatisch	12/15 (80,0 %)	3/19 (15,8 %)	21,33 [3,65; 124,83]	5,07 [1,74; 14,75]	0,64 [0,38; 0,90]	0,0002
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	27/45 (60,0 %)	8/43 (18,6 %)	6,56 [2,48; 17,35]	3,23 [1,65; 6,30]	0,41 [0,23; 0,60]	<0,0001
ORR; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	37/51 (72,5 %)	11/51 (21,6 %)	9,61 [3,88; 23,81]	3,36 [1,94; 5,83]	0,51 [0,34; 0,68]	<0,0001
Hohes Risiko	6/16 (37,5 %)	3/20 (15,0 %)	3,40 [0,69; 16,69]	2,50 [0,74; 8,47]	0,23 [-0,06; 0,51]	0,1266
Anderes	2/5 (40,0 %)	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
ORR; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	12/16 (75,0 %)	3/24 (12,5 %)	21,00 [4,01; 110,06]	6,00 [2,01; 17,95]	0,63 [0,37; 0,88]	<0,0001
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	15/28 (53,6 %)	5/26 (19,2 %)	4,85 [1,42; 16,51]	2,79 [1,18; 6,58]	0,34 [0,10; 0,58]	0,0097
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	18/28 (64,3 %)	6/24 (25,0 %)	5,40 [1,62; 18,01]	2,57 [1,22; 5,42]	0,39 [0,14; 0,64]	0,0050
ORR; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	33/51 (64,7 %)	10/49 (20,4 %)	7,15 [2,90; 17,61]	3,17 [1,76; 5,71]	0,44 [0,27; 0,62]	<0,0001
$> 5 \times 10^9/l$	12/21 (57,1 %)	4/25 (16,0 %)	7,00 [1,77; 27,68]	3,57 [1,35; 9,44]	0,41 [0,16; 0,67]	0,0039
ORR; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	22/30 (73,3 %)	9/40 (22,5 %)	9,47 [3,16; 28,40]	3,26 [1,76; 6,02]	0,51 [0,30; 0,71]	<0,0001

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

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]
> 50 %	23/41 (56,1 %)	5/34 (14,7 %)	7,41 [2,39; 22,99]	3,81 [1,62; 8,96]	0,41 [0,22; 0,61]	0,0002
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
ORR; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	31/45 (68,9 %)	10/48 (20,8 %)	8,41 [3,29; 21,54]	3,31 [1,84; 5,94]	0,48 [0,30; 0,66]	<0,0001
nein	6/14 (42,9 %)	2/18 (11,1 %)	6,00 [0,98; 36,71]	3,86 [0,91; 16,28]	0,32 [0,02; 0,61]	0,0429
ORR; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	28/43 (65,1 %)	9/46 (19,6 %)	7,67 [2,93; 20,07]	3,33 [1,78; 6,22]	0,46 [0,27; 0,64]	<0,0001
nein	9/16 (56,3 %)	3/20 (15,0 %)	7,29 [1,51; 35,21]	3,75 [1,21; 11,60]	0,41 [0,12; 0,70]	0,0101
ORR; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	23/39 (59,0 %)	6/44 (13,6 %)	9,10 [3,12; 26,59]	4,32 [1,97; 9,51]	0,45 [0,27; 0,64]	<0,0001
Japan / Rest der Welt	14/20 (70,0 %)	6/22 (27,3 %)	6,22 [1,63; 23,76]	2,57 [1,22; 5,38]	0,43 [0,15; 0,70]	0,0062
ORR; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	13/20 (65,0 %)	6/23 (26,1 %)	5,26 [1,42; 19,46]	2,49 [1,17; 5,32]	0,39 [0,11; 0,66]	0,0113
≥ 75 Jahre	24/39 (61,5 %)	6/43 (14,0 %)	9,87 [3,36; 28,97]	4,41 [2,02; 9,65]	0,48 [0,29; 0,66]	<0,0001
ORR; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	27/37 (73,0 %)	8/44 (18,2 %)	12,15 [4,23; 34,90]	4,01 [2,08; 7,74]	0,55 [0,36; 0,73]	<0,0001
≥ 2	10/22 (45,5 %)	4/22 (18,2 %)	3,75 [0,95; 14,76]	2,50 [0,92; 6,78]	0,27 [0,01; 0,54]	0,0549
ORR; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	15/25 (60,0 %)	7/33 (21,2 %)	5,57 [1,75; 17,70]	2,83 [1,36; 5,88]	0,39 [0,15; 0,63]	0,0028

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

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]
Männlich	22/34 (64,7 %)	5/33 (15,2 %)	10,27 [3,14; 33,52]	4,27 [1,84; 9,94]	0,50 [0,29; 0,70]	<0,0001
ORR; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/10 (50,0 %)	2/11 (18,2 %)	4,50 [0,63; 32,29]	2,75 [0,68; 11,13]	0,32 [-0,07; 0,70]	0,1317
Asiatisch	10/12 (83,3 %)	3/17 (17,6 %)	23,33 [3,27; 166,42]	4,72 [1,64; 13,60]	0,66 [0,38; 0,93]	0,0006
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	22/37 (59,5 %)	7/38 (18,4 %)	6,50 [2,27; 18,57]	3,23 [1,57; 6,63]	0,41 [0,21; 0,61]	0,0003
ORR; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	30/42 (71,4 %)	9/46 (19,6 %)	10,28 [3,82; 27,64]	3,65 [1,97; 6,76]	0,52 [0,34; 0,70]	<0,0001
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	3/17 (17,6 %)	2,59 [0,49; 13,61]	2,02 [0,58; 7,02]	0,18 [-0,13; 0,49]	0,2604
Anderes	2/3 (66,7 %)	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
ORR; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	11/14 (78,6 %)	2/20 (10,0 %)	33,00 [4,74; 229,65]	7,86 [2,05; 30,10]	0,69 [0,43; 0,94]	<0,0001
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/21 (52,4 %)	4/23 (17,4 %)	5,23 [1,32; 20,71]	3,01 [1,13; 8,02]	0,35 [0,09; 0,61]	0,0156
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/24 (62,5 %)	6/23 (26,1 %)	4,72 [1,36; 16,39]	2,40 [1,13; 5,09]	0,36 [0,10; 0,63]	0,0130
ORR; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	28/42 (66,7 %)	9/45 (20,0 %)	8,00 [3,03; 21,15]	3,33 [1,79; 6,21]	0,47 [0,28; 0,65]	<0,0001
$> 5 \times 10^9/l$	9/17 (52,9 %)	3/21 (14,3 %)	6,75 [1,43; 31,79]	3,71 [1,19; 11,58]	0,39 [0,11; 0,67]	0,0119
ORR; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	16/23 (69,6 %)	8/36 (22,2 %)	8,00 [2,44; 26,19]	3,13 [1,60; 6,11]	0,47 [0,24; 0,71]	0,0003

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

Endpunkt	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
> 50 %	21/35 (60,0 %)	4/30 (13,3 %)	9,75 [2,79; 34,07]	4,50 [1,74; 11,65]	0,47 [0,26; 0,67]	0,0001
<p>a: Die OR, RR und RD sowie die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, unstratifiziert.</p> <p>b: p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, unstratifiziert.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrare; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-6: Subgruppenergebnisse für komplette Remission und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (CR+CRi inkl. CRp) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	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
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	31/56 (55,4 %)	9/55 (16,4 %)	6,34 [2,61; 15,40]	3,38 [1,78; 6,43]	0,39 [0,23; 0,55]	<0,0001
nein	8/16 (50,0 %)	3/19 (15,8 %)	5,33 [1,10; 25,77]	3,17 [1,00; 9,98]	0,34 [0,05; 0,64]	0,0323
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	29/54 (53,7 %)	8/53 (15,1 %)	6,53 [2,59; 16,42]	3,56 [1,79; 7,06]	0,39 [0,22; 0,55]	<0,0001
nein	10/18 (55,6 %)	4/21 (19,0 %)	5,31 [1,27; 22,24]	2,92 [1,10; 7,72]	0,37 [0,08; 0,65]	0,0193
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	27/48 (56,3 %)	6/50 (12,0 %)	9,43 [3,38; 26,31]	4,69 [2,13; 10,34]	0,44 [0,28; 0,61]	<0,0001
Japan / Rest der Welt	12/24 (50,0 %)	6/24 (25,0 %)	3,00 [0,88; 10,18]	2,00 [0,90; 4,45]	0,25 [-0,01; 0,51]	0,0767
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	16/33 (48,5 %)	7/31 (22,6 %)	3,23 [1,09; 9,54]	2,15 [1,02; 4,50]	0,26 [0,03; 0,48]	0,0322
≥ 75 Jahre	23/39 (59,0 %)	5/43 (11,6 %)	10,93 [3,53; 33,81]	5,07 [2,14; 12,04]	0,47 [0,29; 0,66]	<0,0001
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	26/46 (56,5 %)	8/50 (16,0 %)	6,83 [2,63; 17,73]	3,53 [1,78; 7,00]	0,41 [0,23; 0,58]	<0,0001
≥ 2	13/26 (50,0 %)	4/24 (16,7 %)	5,00 [1,34; 18,72]	3,00 [1,13; 7,94]	0,33 [0,09; 0,58]	0,0139

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

Endpunkt Subgruppe	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+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	15/30 (50,0 %)	7/36 (19,4 %)	4,14 [1,39; 12,35]	2,57 [1,21; 5,47]	0,31 [0,08; 0,53]	0,0093
Männlich	24/42 (57,1 %)	5/38 (13,2 %)	8,80 [2,87; 27,02]	4,34 [1,84; 10,24]	0,44 [0,26; 0,62]	<0,0001
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/12 (50,0 %)	3/12 (25,0 %)	3,00 [0,53; 16,90]	2,00 [0,65; 6,20]	0,25 [-0,12; 0,62]	0,2156
Asiatisch	8/15 (53,3 %)	3/19 (15,8 %)	6,10 [1,23; 30,09]	3,38 [1,08; 10,57]	0,38 [0,07; 0,68]	0,0221
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikani- sche Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	25/45 (55,6 %)	6/43 (14,0 %)	7,71 [2,71; 21,89]	3,98 [1,81; 8,75]	0,42 [0,24; 0,59]	<0,0001
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	32/51 (62,7 %)	9/51 (17,6 %)	7,86 [3,14; 19,66]	3,56 [1,89; 6,67]	0,45 [0,28; 0,62]	<0,0001
Hohes Risiko	5/16 (31,3 %)	3/20 (15,0 %)	2,58 [0,51; 13,01]	2,08 [0,58; 7,43]	0,16 [-0,11; 0,44]	0,2505
Anderes	2/5 (40,0 %)	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/16 (62,5 %)	2/24 (8,3 %)	18,33 [3,13; 107,23]	7,50 [1,89; 29,82]	0,54 [0,28; 0,80]	0,0003
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	14/28 (50,0 %)	5/26 (19,2 %)	4,20 [1,23; 14,29]	2,60 [1,09; 6,21]	0,31 [0,07; 0,55]	0,0191
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/28 (53,6 %)	5/24 (20,8 %)	4,38 [1,28; 15,06]	2,57 [1,10; 6,03]	0,33 [0,08; 0,57]	0,0166
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	28/51 (54,9 %)	8/49 (16,3 %)	6,24 [2,44; 15,93]	3,36 [1,70; 6,64]	0,39 [0,21; 0,56]	<0,0001

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 5 × 10 ⁹ /l	11/21 (52,4 %)	4/25 (16,0 %)	5,78 [1,47; 22,72]	3,27 [1,22; 8,78]	0,36 [0,11; 0,62]	0,0095
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	18/30 (60,0 %)	8/40 (20,0 %)	6,00 [2,07; 17,40]	3,00 [1,51; 5,95]	0,40 [0,19; 0,61]	0,0007
> 50 %	21/41 (51,2 %)	4/34 (11,8 %)	7,88 [2,35; 26,40]	4,35 [1,65; 11,46]	0,39 [0,21; 0,58]	0,0003
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	27/45 (60,0 %)	9/48 (18,8 %)	6,50 [2,54; 16,62]	3,20 [1,70; 6,04]	0,41 [0,23; 0,59]	<0,0001
nein	6/14 (42,9 %)	2/18 (11,1 %)	6,00 [0,98; 36,71]	3,86 [0,91; 16,28]	0,32 [0,02; 0,61]	0,0429
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	25/43 (58,1 %)	8/46 (17,4 %)	6,60 [2,49; 17,47]	3,34 [1,70; 6,59]	0,41 [0,22; 0,59]	<0,0001
nein	8/16 (50,0 %)	3/20 (15,0 %)	5,67 [1,18; 27,25]	3,33 [1,05; 10,55]	0,35 [0,06; 0,64]	0,0255
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	22/39 (56,4 %)	5/44 (11,4 %)	10,09 [3,27; 31,12]	4,96 [2,08; 11,85]	0,45 [0,27; 0,63]	<0,0001
Japan / Rest der Welt	11/20 (55,0 %)	6/22 (27,3 %)	3,26 [0,90; 11,80]	2,02 [0,92; 4,44]	0,28 [-0,01; 0,56]	0,0708
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/20 (50,0 %)	6/23 (26,1 %)	2,83 [0,79; 10,17]	1,92 [0,85; 4,33]	0,24 [-0,04; 0,52]	0,1098
≥ 75 Jahre	23/39 (59,0 %)	5/43 (11,6 %)	10,93 [3,53; 33,81]	5,07 [2,14; 12,04]	0,47 [0,29; 0,66]	<0,0001
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	23/37 (62,2 %)	7/44 (15,9 %)	8,68 [3,05; 24,71]	3,91 [1,89; 8,06]	0,46 [0,27; 0,65]	<0,0001

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 2	10/22 (45,5 %)	4/22 (18,2 %)	3,75 [0,95; 14,76]	2,50 [0,92; 6,78]	0,27 [0,01; 0,54]	0,0549
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	14/25 (56,0 %)	7/33 (21,2 %)	4,73 [1,50; 14,91]	2,64 [1,25; 5,55]	0,35 [0,11; 0,59]	0,0068
Männlich	19/34 (55,9 %)	4/33 (12,1 %)	9,18 [2,64; 31,91]	4,61 [1,75; 12,11]	0,44 [0,24; 0,64]	0,0002
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/10 (50,0 %)	2/11 (18,2 %)	4,50 [0,63; 32,29]	2,75 [0,68; 11,13]	0,32 [-0,07; 0,70]	0,1317
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	3/17 (17,6 %)	6,53 [1,20; 35,57]	3,31 [1,06; 10,26]	0,41 [0,07; 0,74]	0,0257
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikani- sche Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	21/37 (56,8 %)	6/38 (15,8 %)	7,00 [2,36; 20,77]	3,59 [1,64; 7,89]	0,41 [0,21; 0,61]	0,0002
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	27/42 (64,3 %)	8/46 (17,4 %)	8,55 [3,18; 23,00]	3,70 [1,89; 7,22]	0,47 [0,29; 0,65]	<0,0001
Hohes Risiko	4/14 (28,6 %)	3/17 (17,6 %)	1,87 [0,34; 10,25]	1,62 [0,43; 6,06]	0,11 [-0,19; 0,41]	0,4764
Anderes	2/3 (66,7 %)	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/14 (64,3 %)	2/20 (10,0 %)	16,20 [2,61; 100,45]	6,43 [1,63; 25,34]	0,54 [0,26; 0,83]	0,0010
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	4/23 (17,4 %)	4,32 [1,09; 17,11]	2,74 [1,01; 7,42]	0,30 [0,04; 0,57]	0,0335
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/24 (58,3 %)	5/23 (21,7 %)	5,04 [1,40; 18,14]	2,68 [1,15; 6,25]	0,37 [0,11; 0,63]	0,0115
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	24/42 (57,1 %)	8/45 (17,8 %)	6,17 [2,32; 16,41]	3,21 [1,63; 6,35]	0,39 [0,21; 0,58]	0,0002

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

Endpunkt	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
> 5 × 10 ⁹ /l	9/17 (52,9 %)	3/21 (14,3 %)	6,75 [1,43; 31,79]	3,71 [1,19; 11,58]	0,39 [0,11; 0,67]	0,0119
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	13/23 (56,5 %)	7/36 (19,4 %)	5,39 [1,68; 17,29]	2,91 [1,37; 6,19]	0,37 [0,13; 0,61]	0,0036
> 50 %	20/35 (57,1 %)	4/30 (13,3 %)	8,67 [2,49; 30,17]	4,29 [1,65; 11,15]	0,44 [0,23; 0,64]	0,0003
<p>a: Die OR, RR und RD sowie die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, unstratifiziert.</p> <p>b: p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, unstratifiziert.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-7: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	36/56 (64,3 %)	1,0 [0,7; 2,1]	42/55 (76,4 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,78 [0,49; 1,23]	0,2858
nein	12/16 (75,0 %)	1,0 [0,5; 1,6]	13/19 (68,4 %)	0,7 [0,5; 1,2]	0,77 [0,34; 1,75]	0,5257
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	36/54 (66,7 %)	1,0 [0,7; 1,5]	40/53 (75,5 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,85 [0,53; 1,37]	0,5100
nein	12/18 (66,7 %)	1,2 [0,5; NE]	15/21 (71,4 %)	0,8 [0,5; 1,2]	0,62 [0,28; 1,35]	0,2215
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	30/48 (62,5 %)	1,1 [0,7; 2,1]	35/50 (70,0 %)	1,0 [0,6; 1,2]	0,72 [0,43; 1,19]	0,1939
Japan / Rest der Welt	18/24 (75,0 %)	1,0 [0,5; 2,3]	20/24 (83,3 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,91 [0,47; 1,77]	0,7799
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	23/33 (69,7 %)	1,1 [0,5; 2,1]	24/31 (77,4 %)	0,9 [0,6; 1,4]	0,87 [0,48; 1,57]	0,6396
≥ 75 Jahre	25/39 (64,1 %)	1,0 [0,7; 2,1]	31/43 (72,1 %)	1,0 [0,7; 1,2]	0,71 [0,41; 1,23]	0,2159
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	30/46 (65,2 %)	1,1 [0,7; 2,1]	39/50 (78,0 %)	0,9 [0,6; 1,0]	0,66 [0,40; 1,08]	0,0979
≥ 2	18/26 (69,2 %)	1,0 [0,6; 2,1]	16/24 (66,7 %)	1,4 [0,6; 1,5]	0,99 [0,49; 2,00]	0,9847
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	22/30 (73,3 %)	1,0 [0,7; 1,4]	28/36 (77,8 %)	1,1 [0,7; 1,5]	0,99 [0,56; 1,77]	0,9839

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	26/42 (61,9 %)	1,1 [0,6; 3,7]	27/38 (71,1 %)	0,7 [0,5; 1,0]	0,65 [0,37; 1,14]	0,1317
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/12 (58,3 %)	1,1 [0,5; NE]	7/12 (58,3 %)	1,0 [0,5; NE]	1,05 [0,35; 3,13]	0,9341
Asiatisch	12/15 (80,0 %)	1,0 [0,5; 2,3]	17/19 (89,5 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,85 [0,39; 1,84]	0,6791
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	29/45 (64,4 %)	1,0 [0,7; 2,1]	31/43 (72,1 %)	0,8 [0,6; 1,1]	0,68 [0,40; 1,16]	0,1528
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	33/51 (64,7 %)	1,0 [0,6; 1,5]	38/51 (74,5 %)	1,0 [0,6; 1,4]	0,82 [0,51; 1,34]	0,4355
Hohes Risiko	11/16 (68,8 %)	1,6 [0,5; 6,3]	14/20 (70,0 %)	1,0 [0,5; 1,2]	0,57 [0,24; 1,34]	0,1922
Anderes	4/5 (80,0 %)	1,0 [0,4; NE]	3/3 (100,0 %)	0,8 [0,5; NE]	0,47 [0,07; 3,08]	0,4263
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 – Fatigue; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	36/51 (70,6 %)	1,0 [0,6; 1,4]	40/49 (81,6 %)	1,0 [0,6; 1,1]	0,75 [0,47; 1,20]	0,2271
$> 5 \times 10^9/l$	12/21 (57,1 %)	1,8 [0,6; NE]	15/25 (60,0 %)	1,0 [0,7; NE]	0,83 [0,38; 1,80]	0,6370
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	19/30 (63,3 %)	1,4 [0,6; 2,1]	31/40 (77,5 %)	1,0 [0,6; 1,2]	0,66 [0,36; 1,19]	0,1653
$> 50 \%$	28/41 (68,3 %)	1,0 [0,6; 2,1]	24/34 (70,6 %)	1,0 [0,6; 1,5]	0,86 [0,48; 1,52]	0,5945

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	28/45 (62,2 %)	1,0 [0,6; 2,1]	35/48 (72,9 %)	1,0 [0,8; 1,5]	0,84 [0,50; 1,40]	0,5032
nein	11/14 (78,6 %)	1,0 [0,5; 1,6]	13/18 (72,2 %)	0,7 [0,5; 1,2]	0,58 [0,24; 1,40]	0,2235
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	28/43 (65,1 %)	1,0 [0,5; 2,1]	33/46 (71,7 %)	1,0 [0,7; 1,5]	0,94 [0,56; 1,59]	0,8194
nein	11/16 (68,8 %)	1,2 [0,5; NE]	15/20 (75,0 %)	0,8 [0,5; 1,2]	0,47 [0,20; 1,08]	0,0714
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	24/39 (61,5 %)	1,1 [0,6; 2,1]	30/44 (68,2 %)	1,0 [0,6; 1,2]	0,69 [0,40; 1,22]	0,2025
Japan / Rest der Welt	15/20 (75,0 %)	1,0 [0,5; 2,1]	18/22 (81,8 %)	1,0 [0,7; 1,5]	1,00 [0,49; 2,05]	0,9957
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	14/20 (70,0 %)	1,2 [0,5; 3,7]	17/23 (73,9 %)	1,0 [0,5; 1,6]	0,97 [0,46; 2,06]	0,9449
≥ 75 Jahre	25/39 (64,1 %)	1,0 [0,7; 2,1]	31/43 (72,1 %)	1,0 [0,7; 1,2]	0,71 [0,41; 1,23]	0,2159
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	23/37 (62,2 %)	1,2 [0,6; 6,3]	34/44 (77,3 %)	1,0 [0,6; 1,0]	0,61 [0,35; 1,07]	0,0841
≥ 2	16/22 (72,7 %)	1,0 [0,5; 2,1]	14/22 (63,6 %)	1,4 [0,5; 1,6]	1,17 [0,56; 2,45]	0,6797
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	17/25 (68,0 %)	1,0 [0,6; 1,6]	25/33 (75,8 %)	1,2 [1,0; 1,5]	0,94 [0,50; 1,79]	0,8552
Männlich	22/34 (64,7 %)	1,0 [0,5; 3,7]	23/33 (69,7 %)	0,7 [0,5; 1,0]	0,64 [0,34; 1,20]	0,1586

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Fatigue; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/10 (50,0 %)	1,2 [0,2; NE]	7/11 (63,6 %)	1,0 [0,5; NE]	0,81 [0,24; 2,69]	0,7331
Asiatisch	10/12 (83,3 %)	0,8 [0,5; 2,1]	15/17 (88,2 %)	1,0 [0,7; 1,5]	1,05 [0,46; 2,44]	0,9010
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	24/37 (64,9 %)	1,0 [0,6; 2,1]	26/38 (68,4 %)	1,0 [0,6; 1,2]	0,73 [0,41; 1,31]	0,2921
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	27/42 (64,3 %)	1,0 [0,6; 1,5]	34/46 (73,9 %)	1,0 [0,6; 1,4]	0,84 [0,49; 1,42]	0,5147
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	1,6 [0,5; 6,3]	11/17 (64,7 %)	1,0 [0,5; 1,6]	0,69 [0,28; 1,75]	0,4373
Anderes	2/3 (66,7 %)	1,2 [0,4; NE]	3/3 (100,0 %)	0,8 [0,5; NE]	0,30 [0,03; 2,98]	0,2769
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
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 – Fatigue; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	29/42 (69,0 %)	1,0 [0,6; 1,6]	36/45 (80,0 %)	1,0 [0,6; 1,2]	0,74 [0,44; 1,23]	0,2461
$> 5 \times 10^9/l$	10/17 (58,8 %)	1,2 [0,5; NE]	12/21 (57,1 %)	1,0 [0,5; NE]	0,86 [0,36; 2,09]	0,7449
EORTC QLQ-C30 – Fatigue; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	15/23 (65,2 %)	1,3 [0,5; 2,1]	28/36 (77,8 %)	1,0 [0,6; 1,2]	0,65 [0,34; 1,24]	0,1885

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	23/35 (65,7 %)	0,7 [0,5; 3,7]	20/30 (66,7 %)	1,0 [0,5; 1,6]	0,92 [0,49; 1,72]	0,7943
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-8: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	33/56 (58,9 %)	1,3 [0,7; 3,7]	35/55 (63,6 %)	1,3 [1,0; 1,9]	0,94 [0,58; 1,54]	0,8092
nein	10/16 (62,5 %)	0,9 [0,5; NE]	12/19 (63,2 %)	0,8 [0,5; 1,4]	0,87 [0,37; 2,05]	0,7549
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	30/54 (55,6 %)	1,4 [0,7; NE]	34/53 (64,2 %)	1,3 [0,9; 1,9]	0,84 [0,51; 1,40]	0,5049
nein	13/18 (72,2 %)	0,7 [0,5; 1,8]	13/21 (61,9 %)	1,1 [0,6; 4,4]	1,19 [0,54; 2,60]	0,6622
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	28/48 (58,3 %)	1,1 [0,7; NE]	32/50 (64,0 %)	1,1 [0,7; 1,5]	0,81 [0,48; 1,37]	0,4341
Japan / Rest der Welt	15/24 (62,5 %)	1,0 [0,5; 3,7]	15/24 (62,5 %)	1,3 [0,7; NE]	1,19 [0,57; 2,51]	0,6406
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/33 (45,5 %)	3,7 [1,0; NE]	20/31 (64,5 %)	1,1 [0,6; 4,4]	0,60 [0,30; 1,20]	0,1447
≥ 75 Jahre	28/39 (71,8 %)	0,7 [0,6; 1,1]	27/43 (62,8 %)	1,1 [1,0; 1,5]	1,31 [0,76; 2,27]	0,3285
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	30/46 (65,2 %)	1,1 [0,6; 1,8]	33/50 (66,0 %)	1,1 [0,7; 1,4]	0,96 [0,57; 1,59]	0,8632
≥ 2	13/26 (50,0 %)	1,0 [0,7; NE]	14/24 (58,3 %)	1,5 [0,5; NE]	0,80 [0,37; 1,74]	0,5727
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	20/30 (66,7 %)	1,0 [0,7; 1,6]	22/36 (61,1 %)	1,4 [1,0; 4,4]	1,36 [0,73; 2,54]	0,3323

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	23/42 (54,8 %)	1,8 [0,6; NE]	25/38 (65,8 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,66 [0,37; 1,20]	0,1694
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/12 (66,7 %)	0,9 [0,5; NE]	10/12 (83,3 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,80 [0,29; 2,19]	0,6690
Asiatisch	8/15 (53,3 %)	1,9 [0,5; NE]	11/19 (57,9 %)	1,5 [0,7; NE]	1,02 [0,40; 2,62]	0,9635
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	27/45 (60,0 %)	1,1 [0,7; NE]	26/43 (60,5 %)	1,1 [0,7; 2,1]	0,91 [0,52; 1,59]	0,7421
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	29/51 (56,9 %)	1,4 [0,7; NE]	33/51 (64,7 %)	1,4 [1,0; 1,9]	0,87 [0,52; 1,46]	0,6002
Hohes Risiko	10/16 (62,5 %)	0,7 [0,5; NE]	12/20 (60,0 %)	1,0 [0,5; 1,2]	0,91 [0,38; 2,16]	0,8302
Anderes	4/5 (80,0 %)	1,1 [0,5; NE]	2/3 (66,7 %)	0,8 [0,5; NE]	1,47 [0,27; 8,14]	0,6547
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/16 (56,3 %)	1,8 [0,5; NE]	16/24 (66,7 %)	1,0 [0,7; 5,2]	0,84 [0,36; 1,95]	0,6858
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	16/28 (57,1 %)	1,3 [0,7; NE]	14/26 (53,8 %)	1,4 [0,7; NE]	1,07 [0,52; 2,21]	0,8568
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	18/28 (64,3 %)	0,7 [0,6; NE]	17/24 (70,8 %)	1,1 [0,5; 1,5]	0,90 [0,45; 1,81]	0,7690
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	32/51 (62,7 %)	1,0 [0,7; 1,6]	33/49 (67,3 %)	1,2 [0,9; 1,5]	0,96 [0,58; 1,59]	0,8737
$> 5 \times 10^9/l$	11/21 (52,4 %)	1,9 [0,5; NE]	14/25 (56,0 %)	1,1 [0,6; NE]	0,82 [0,37; 1,84]	0,6302
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	19/30 (63,3 %)	1,4 [0,6; NE]	23/40 (57,5 %)	1,3 [0,9; NE]	1,09 [0,58; 2,06]	0,7846
$> 50 \%$	23/41 (56,1 %)	1,1 [0,7; NE]	24/34 (70,6 %)	1,1 [0,6; 1,5]	0,73 [0,40; 1,31]	0,2913

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	28/45 (62,2 %)	1,0 [0,7; 1,9]	29/48 (60,4 %)	1,5 [1,0; 5,2]	1,26 [0,74; 2,16]	0,3977
nein	10/14 (71,4 %)	0,7 [0,5; 1,7]	11/18 (61,1 %)	1,0 [0,5; 4,4]	1,26 [0,52; 3,07]	0,6079
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	25/43 (58,1 %)	1,0 [0,7; 3,7]	28/46 (60,9 %)	1,5 [1,0; 5,2]	1,12 [0,64; 1,95]	0,6984
nein	13/16 (81,3 %)	0,6 [0,5; 1,0]	12/20 (60,0 %)	1,1 [0,6; 4,4]	1,73 [0,76; 3,94]	0,1846
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	24/39 (61,5 %)	1,0 [0,6; 1,7]	27/44 (61,4 %)	1,2 [1,0; 1,9]	1,07 [0,61; 1,89]	0,8090
Japan / Rest der Welt	14/20 (70,0 %)	0,9 [0,5; 3,7]	13/22 (59,1 %)	1,5 [0,7; NE]	1,65 [0,75; 3,63]	0,2097
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/20 (50,0 %)	1,9 [0,5; NE]	13/23 (56,5 %)	1,7 [0,7; NE]	1,08 [0,45; 2,55]	0,8680
≥ 75 Jahre	28/39 (71,8 %)	0,7 [0,6; 1,1]	27/43 (62,8 %)	1,1 [1,0; 1,5]	1,31 [0,76; 2,27]	0,3285
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	25/37 (67,6 %)	1,0 [0,5; 1,7]	28/44 (63,6 %)	1,2 [1,0; 2,1]	1,23 [0,71; 2,14]	0,4599
≥ 2	13/22 (59,1 %)	1,0 [0,6; NE]	12/22 (54,5 %)	1,5 [0,5; NE]	1,18 [0,52; 2,69]	0,6846
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	17/25 (68,0 %)	0,9 [0,5; 1,7]	19/33 (57,6 %)	1,5 [1,1; NE]	1,71 [0,86; 3,37]	0,1199
Männlich	21/34 (61,8 %)	1,0 [0,6; 3,7]	21/33 (63,6 %)	1,0 [0,7; 1,9]	0,91 [0,49; 1,70]	0,7663

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/10 (70,0 %)	0,9 [0,2; 3,7]	9/11 (81,8 %)	1,1 [0,5; 1,5]	0,86 [0,29; 2,55]	0,7903
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	1,0 [0,5; NE]	9/17 (52,9 %)	4,4 [0,7; NE]	1,53 [0,54; 4,33]	0,4151
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	24/37 (64,9 %)	1,0 [0,6; 1,7]	22/38 (57,9 %)	1,2 [1,0; 5,2]	1,26 [0,69; 2,28]	0,4496
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	26/42 (61,9 %)	1,0 [0,7; 1,9]	29/46 (63,0 %)	1,5 [1,0; 4,4]	1,20 [0,69; 2,07]	0,5131
Hohes Risiko	9/14 (64,3 %)	0,6 [0,5; NE]	9/17 (52,9 %)	1,0 [0,5; NE]	1,21 [0,46; 3,13]	0,7002
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,5; NE]	2/3 (66,7 %)	0,8 [0,5; NE]	2,36 [0,38; 14,71]	0,3430
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/14 (57,1 %)	1,8 [0,5; NE]	13/20 (65,0 %)	1,0 [0,6; 5,2]	1,02 [0,40; 2,58]	0,9669
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	13/21 (61,9 %)	1,0 [0,5; NE]	11/23 (47,8 %)	1,5 [0,8; NE]	1,59 [0,70; 3,59]	0,2636
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	17/24 (70,8 %)	0,7 [0,5; 1,1]	16/23 (69,6 %)	1,1 [0,5; 1,5]	1,23 [0,60; 2,52]	0,5646
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	27/42 (64,3 %)	1,0 [0,6; 1,5]	29/45 (64,4 %)	1,3 [1,0; 2,1]	1,24 [0,72; 2,13]	0,4423
$> 5 \times 10^9/l$	11/17 (64,7 %)	1,0 [0,5; 3,7]	11/21 (52,4 %)	1,5 [0,6; NE]	1,29 [0,55; 3,02]	0,5617
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	17/23 (73,9 %)	0,9 [0,5; 1,8]	20/36 (55,6 %)	1,4 [1,0; NE]	1,65 [0,85; 3,22]	0,1358

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	20/35 (57,1 %)	1,0 [0,7; NE]	20/30 (66,7 %)	1,2 [0,5; 1,9]	0,88 [0,47; 1,68]	0,7061
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-9: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	27/56 (48,2 %)	2,1 [1,5; NE]	36/55 (65,5 %)	1,4 [1,0; 2,1]	0,67 [0,40; 1,11]	0,1136
nein	11/16 (68,8 %)	1,4 [0,5; 2,1]	11/19 (57,9 %)	1,2 [0,7; 2,0]	1,02 [0,44; 2,37]	0,9652
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	27/54 (50,0 %)	2,1 [1,5; NE]	35/53 (66,0 %)	1,4 [1,0; 2,0]	0,68 [0,41; 1,13]	0,1307
nein	11/18 (61,1 %)	1,4 [0,7; NE]	12/21 (57,1 %)	1,2 [0,7; NE]	0,95 [0,42; 2,16]	0,8985
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	26/48 (54,2 %)	1,6 [1,0; 2,1]	32/50 (64,0 %)	1,2 [1,0; 1,9]	0,71 [0,42; 1,21]	0,2065
Japan / Rest der Welt	12/24 (50,0 %)	2,1 [1,0; NE]	15/24 (62,5 %)	1,4 [0,8; NE]	0,80 [0,37; 1,73]	0,5764
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	16/33 (48,5 %)	2,0 [1,5; NE]	19/31 (61,3 %)	1,4 [0,8; 5,7]	0,76 [0,39; 1,49]	0,4231
≥ 75 Jahre	22/39 (56,4 %)	2,0 [0,9; 2,1]	28/43 (65,1 %)	1,1 [1,0; 1,8]	0,75 [0,42; 1,32]	0,3123
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	25/46 (54,3 %)	2,0 [1,2; NE]	35/50 (70,0 %)	1,1 [0,9; 1,4]	0,59 [0,35; 0,99]	0,0437
≥ 2	13/26 (50,0 %)	2,0 [0,7; NE]	12/24 (50,0 %)	2,3 [0,8; NE]	1,16 [0,52; 2,59]	0,7165
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	19/30 (63,3 %)	1,6 [0,7; 2,1]	24/36 (66,7 %)	1,2 [1,0; 2,0]	0,90 [0,49; 1,66]	0,7345

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	19/42 (45,2 %)	2,1 [1,2; NE]	23/38 (60,5 %)	1,3 [0,8; 2,3]	0,65 [0,35; 1,20]	0,1640
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/12 (50,0 %)	1,2 [0,5; NE]	8/12 (66,7 %)	1,2 [0,5; NE]	0,75 [0,25; 2,22]	0,5999
Asiatisch	7/15 (46,7 %)	2,1 [0,7; NE]	12/19 (63,2 %)	1,6 [0,7; NE]	0,70 [0,27; 1,79]	0,4536
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	25/45 (55,6 %)	1,6 [1,0; 2,1]	27/43 (62,8 %)	1,1 [0,8; 1,9]	0,74 [0,43; 1,29]	0,2863
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	26/51 (51,0 %)	2,0 [1,0; NE]	31/51 (60,8 %)	1,5 [1,1; 2,1]	0,88 [0,52; 1,49]	0,6318
Hohes Risiko	9/16 (56,3 %)	2,1 [0,7; NE]	13/20 (65,0 %)	0,9 [0,5; 2,5]	0,50 [0,21; 1,20]	0,1128
Anderes	3/5 (60,0 %)	1,8 [0,5; NE]	3/3 (100,0 %)	1,0 [0,8; NE]	0,16 [0,02; 1,56]	0,0732
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/16 (50,0 %)	2,1 [0,6; NE]	14/24 (58,3 %)	1,0 [0,7; NE]	0,82 [0,34; 1,98]	0,6600
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	16/28 (57,1 %)	1,8 [1,2; NE]	16/26 (61,5 %)	1,9 [0,7; 2,5]	0,75 [0,37; 1,51]	0,4142
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/28 (50,0 %)	2,1 [0,7; NE]	17/24 (70,8 %)	1,3 [0,5; 1,8]	0,68 [0,33; 1,40]	0,2912
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	27/51 (52,9 %)	2,0 [1,4; NE]	35/49 (71,4 %)	1,2 [1,0; 1,8]	0,67 [0,40; 1,11]	0,1197
$> 5 \times 10^9/l$	11/21 (52,4 %)	1,6 [0,7; NE]	12/25 (48,0 %)	1,4 [0,7; NE]	0,98 [0,43; 2,24]	0,9563
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	15/30 (50,0 %)	2,0 [1,1; NE]	24/40 (60,0 %)	1,4 [1,0; 2,3]	0,77 [0,40; 1,49]	0,4400
$> 50 \%$	22/41 (53,7 %)	2,0 [1,0; 2,3]	23/34 (67,6 %)	1,2 [0,8; 1,6]	0,64 [0,35; 1,17]	0,1453

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	18/45 (40,0 %)	2,1 [1,0; NE]	32/48 (66,7 %)	1,3 [1,0; 2,1]	0,54 [0,30; 0,97]	0,0356
nein	11/14 (78,6 %)	1,2 [0,5; 1,7]	10/18 (55,6 %)	1,1 [0,7; NE]	1,35 [0,56; 3,23]	0,5007
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	18/43 (41,9 %)	2,1 [2,0; NE]	31/46 (67,4 %)	1,3 [0,9; 1,8]	0,55 [0,30; 0,99]	0,0425
nein	11/16 (68,8 %)	1,2 [0,5; 1,7]	11/20 (55,0 %)	1,1 [0,7; NE]	1,15 [0,49; 2,68]	0,7473
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	21/39 (53,8 %)	1,7 [1,0; 2,1]	28/44 (63,6 %)	1,1 [0,8; 1,5]	0,72 [0,41; 1,29]	0,2692
Japan / Rest der Welt	8/20 (40,0 %)	NE [1,0; NE]	14/22 (63,6 %)	1,5 [0,8; NE]	0,63 [0,26; 1,51]	0,2950
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/20 (35,0 %)	NE [1,2; NE]	14/23 (60,9 %)	1,3 [0,7; NE]	0,54 [0,22; 1,37]	0,1902
≥ 75 Jahre	22/39 (56,4 %)	2,0 [0,9; 2,1]	28/43 (65,1 %)	1,1 [1,0; 1,8]	0,75 [0,42; 1,32]	0,3123
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	18/37 (48,6 %)	2,1 [1,2; NE]	31/44 (70,5 %)	1,1 [0,9; 1,3]	0,52 [0,29; 0,93]	0,0262
≥ 2	11/22 (50,0 %)	2,0 [0,7; NE]	11/22 (50,0 %)	2,3 [0,7; NE]	1,25 [0,53; 2,96]	0,6129
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	15/25 (60,0 %)	1,7 [0,7; NE]	22/33 (66,7 %)	1,2 [1,0; 2,1]	0,87 [0,45; 1,70]	0,6866
Männlich	14/34 (41,2 %)	2,1 [1,0; NE]	20/33 (60,6 %)	1,2 [0,8; 2,3]	0,57 [0,29; 1,14]	0,1091

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Schmerzen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/10 (40,0 %)	NE [0,2; NE]	7/11 (63,6 %)	1,1 [0,5; NE]	0,58 [0,16; 2,04]	0,3909
Asiatisch	4/12 (33,3 %)	2,1 [0,7; NE]	11/17 (64,7 %)	1,6 [0,7; NE]	0,51 [0,16; 1,62]	0,2477
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	21/37 (56,8 %)	1,6 [0,9; 2,1]	24/38 (63,2 %)	1,1 [0,8; 1,5]	0,78 [0,43; 1,41]	0,4048
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	20/42 (47,6 %)	2,0 [1,0; NE]	27/46 (58,7 %)	1,5 [1,1; 2,3]	0,88 [0,49; 1,58]	0,6645
Hohes Risiko	8/14 (57,1 %)	2,1 [0,7; NE]	12/17 (70,6 %)	0,7 [0,5; 1,2]	0,43 [0,17; 1,10]	0,0721
Anderes	1/3 (33,3 %)	NE [1,2; NE]	3/3 (100,0 %)	1,0 [0,8; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0246
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/14 (42,9 %)	2,1 [0,5; NE]	12/20 (60,0 %)	1,0 [0,7; NE]	0,71 [0,26; 1,93]	0,4991
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	12/21 (57,1 %)	2,0 [1,2; NE]	14/23 (60,9 %)	1,2 [0,7; 2,5]	0,76 [0,35; 1,67]	0,4981
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	11/24 (45,8 %)	2,1 [0,7; NE]	16/23 (69,6 %)	1,2 [0,5; 1,6]	0,61 [0,28; 1,34]	0,2133
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	21/42 (50,0 %)	2,0 [1,0; NE]	31/45 (68,9 %)	1,2 [1,0; 1,8]	0,65 [0,37; 1,13]	0,1247
$> 5 \times 10^9/l$	8/17 (47,1 %)	1,2 [0,7; NE]	11/21 (52,4 %)	1,1 [0,7; NE]	0,81 [0,32; 2,04]	0,6583
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	11/23 (47,8 %)	2,1 [1,0; NE]	21/36 (58,3 %)	1,2 [0,9; NE]	0,75 [0,36; 1,57]	0,4450

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	17/35 (48,6 %)	2,0 [0,7; NE]	21/30 (70,0 %)	1,1 [0,7; 1,6]	0,58 [0,30; 1,11]	0,0972
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-10: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	26/56 (46,4 %)	3,7 [1,0; NE]	35/55 (63,6 %)	1,5 [1,1; 2,2]	0,73 [0,43; 1,22]	0,2238
nein	10/16 (62,5 %)	1,2 [0,5; NE]	10/19 (52,6 %)	1,6 [0,7; NE]	1,25 [0,51; 3,03]	0,6272
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	27/54 (50,0 %)	1,8 [1,0; NE]	33/53 (62,3 %)	1,5 [1,1; 3,8]	0,83 [0,50; 1,40]	0,4838
nein	9/18 (50,0 %)	2,4 [0,5; NE]	12/21 (57,1 %)	1,6 [0,7; 3,7]	0,81 [0,34; 1,94]	0,6410
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	21/48 (43,8 %)	2,4 [1,0; NE]	27/50 (54,0 %)	1,6 [1,1; 3,8]	0,80 [0,45; 1,42]	0,4469
Japan / Rest der Welt	15/24 (62,5 %)	1,2 [0,5; NE]	18/24 (75,0 %)	1,3 [0,7; 1,9]	0,95 [0,46; 1,94]	0,8842
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	18/33 (54,5 %)	1,6 [1,0; NE]	19/31 (61,3 %)	1,5 [0,8; 5,6]	0,86 [0,45; 1,66]	0,6626
≥ 75 Jahre	18/39 (46,2 %)	2,0 [0,7; NE]	26/43 (60,5 %)	1,5 [1,1; 3,7]	0,83 [0,45; 1,53]	0,5543
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	22/46 (47,8 %)	1,8 [1,0; NE]	31/50 (62,0 %)	1,5 [1,1; 3,7]	0,77 [0,44; 1,34]	0,3496
≥ 2	14/26 (53,8 %)	2,0 [0,6; NE]	14/24 (58,3 %)	1,5 [0,8; NE]	0,96 [0,45; 2,04]	0,9132
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	18/30 (60,0 %)	1,3 [0,7; NE]	24/36 (66,7 %)	1,5 [1,1; 2,2]	1,01 [0,54; 1,89]	0,9686

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	18/42 (42,9 %)	3,7 [1,0; NE]	21/38 (55,3 %)	1,4 [0,8; 4,7]	0,73 [0,38; 1,38]	0,3255
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/12 (50,0 %)	2,0 [0,5; NE]	9/12 (75,0 %)	1,0 [0,5; 1,9]	0,48 [0,16; 1,43]	0,1828
Asiatisch	9/15 (60,0 %)	1,4 [0,5; NE]	14/19 (73,7 %)	1,3 [0,7; 5,6]	0,90 [0,38; 2,15]	0,8109
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	21/45 (46,7 %)	2,4 [1,0; NE]	22/43 (51,2 %)	2,2 [1,1; 4,7]	0,99 [0,54; 1,82]	0,9766
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	26/51 (51,0 %)	1,4 [1,0; NE]	31/51 (60,8 %)	1,5 [1,1; 3,7]	0,98 [0,57; 1,66]	0,9336
Hohes Risiko	8/16 (50,0 %)	2,4 [0,5; NE]	11/20 (55,0 %)	1,3 [0,7; NE]	0,68 [0,27; 1,74]	0,4203
Anderes	2/5 (40,0 %)	NE [1,2; NE]	3/3 (100,0 %)	1,0 [0,8; NE]	0,40 [0,05; 2,91]	0,3479
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/16 (50,0 %)	2,9 [0,7; NE]	17/24 (70,8 %)	1,1 [0,8; 3,8]	0,63 [0,27; 1,48]	0,2860
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	15/28 (53,6 %)	1,6 [1,0; NE]	16/26 (61,5 %)	1,5 [0,8; 3,7]	0,84 [0,41; 1,72]	0,6294
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	13/28 (46,4 %)	1,4 [0,7; NE]	12/24 (50,0 %)	1,9 [1,0; NE]	1,10 [0,49; 2,44]	0,8225
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	27/51 (52,9 %)	1,3 [1,0; NE]	35/49 (71,4 %)	1,3 [1,0; 1,9]	0,76 [0,45; 1,27]	0,2898
$> 5 \times 10^9/l$	9/21 (42,9 %)	3,7 [0,7; NE]	10/25 (40,0 %)	NE [1,0; NE]	1,06 [0,43; 2,63]	0,8958
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	12/30 (40,0 %)	NE [1,0; NE]	23/40 (57,5 %)	1,9 [1,1; 5,6]	0,68 [0,33; 1,38]	0,2784
$> 50 \%$	23/41 (56,1 %)	1,3 [0,7; NE]	22/34 (64,7 %)	1,3 [0,8; 1,6]	0,85 [0,47; 1,54]	0,5850

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	20/45 (44,4 %)	3,7 [1,0; NE]	32/48 (66,7 %)	1,4 [1,0; 2,2]	0,69 [0,39; 1,22]	0,2042
nein	9/14 (64,3 %)	1,2 [0,5; 2,4]	10/18 (55,6 %)	1,4 [0,7; 3,7]	1,20 [0,48; 2,99]	0,6992
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüferztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	21/43 (48,8 %)	2,0 [0,7; NE]	30/46 (65,2 %)	1,4 [1,0; 3,8]	0,81 [0,46; 1,44]	0,4790
nein	8/16 (50,0 %)	2,4 [0,5; NE]	12/20 (60,0 %)	1,4 [0,7; 3,7]	0,74 [0,30; 1,82]	0,5070
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	16/39 (41,0 %)	2,4 [1,0; NE]	25/44 (56,8 %)	1,5 [1,1; 3,8]	0,72 [0,38; 1,36]	0,3105
Japan / Rest der Welt	13/20 (65,0 %)	1,1 [0,5; NE]	17/22 (77,3 %)	1,1 [0,7; 1,9]	0,98 [0,46; 2,07]	0,9511
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	11/20 (55,0 %)	2,4 [0,6; NE]	16/23 (69,6 %)	1,1 [0,6; 5,6]	0,77 [0,35; 1,69]	0,5147
≥ 75 Jahre	18/39 (46,2 %)	2,0 [0,7; NE]	26/43 (60,5 %)	1,5 [1,1; 3,7]	0,83 [0,45; 1,53]	0,5543
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	16/37 (43,2 %)	NE [1,0; NE]	28/44 (63,6 %)	1,5 [1,0; 3,7]	0,67 [0,36; 1,25]	0,2105
≥ 2	13/22 (59,1 %)	1,0 [0,6; 3,7]	14/22 (63,6 %)	1,4 [0,7; 1,6]	1,00 [0,46; 2,16]	0,9932
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	14/25 (56,0 %)	1,3 [0,7; NE]	23/33 (69,7 %)	1,5 [1,1; 2,2]	0,91 [0,46; 1,79]	0,7850
Männlich	15/34 (44,1 %)	3,7 [1,0; NE]	19/33 (57,6 %)	1,2 [0,8; 4,7]	0,71 [0,36; 1,42]	0,3371

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/10 (60,0 %)	2,0 [0,2; NE]	9/11 (81,8 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,36 [0,10; 1,25]	0,0975
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	1,2 [0,5; NE]	13/17 (76,5 %)	1,3 [0,6; 5,6]	0,89 [0,34; 2,31]	0,8110
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	16/37 (43,2 %)	2,4 [0,7; NE]	20/38 (52,6 %)	2,2 [1,1; 4,7]	0,92 [0,47; 1,78]	0,7954
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	21/42 (50,0 %)	2,0 [0,7; NE]	29/46 (63,0 %)	1,5 [1,1; 3,7]	0,92 [0,52; 1,63]	0,7703
Hohes Risiko	7/14 (50,0 %)	2,4 [0,5; NE]	10/17 (58,8 %)	1,0 [0,5; NE]	0,70 [0,26; 1,88]	0,4804
Anderes	1/3 (33,3 %)	NE [1,2; NE]	3/3 (100,0 %)	1,0 [0,8; NE]	0,29 [0,03; 3,42]	0,3018
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	7/14 (50,0 %)	2,0 [0,5; NE]	15/20 (75,0 %)	1,0 [0,7; 3,8]	0,64 [0,25; 1,63]	0,3491
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/21 (52,4 %)	1,3 [0,5; NE]	15/23 (65,2 %)	1,5 [0,7; 3,7]	0,82 [0,37; 1,81]	0,6201
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	11/24 (45,8 %)	1,4 [0,6; NE]	12/23 (52,2 %)	1,9 [1,0; NE]	0,99 [0,43; 2,27]	0,9739
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	20/42 (47,6 %)	2,4 [1,0; NE]	32/45 (71,1 %)	1,2 [1,0; 1,9]	0,67 [0,38; 1,19]	0,1704
$> 5 \times 10^9/l$	9/17 (52,9 %)	2,0 [0,6; NE]	10/21 (47,6 %)	1,5 [0,8; NE]	1,23 [0,49; 3,05]	0,6571
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	8/23 (34,8 %)	NE [1,0; NE]	22/36 (61,1 %)	1,6 [1,0; 3,8]	0,53 [0,23; 1,20]	0,1214

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	20/35 (57,1 %)	1,0 [0,6; NE]	20/30 (66,7 %)	1,2 [0,7; 1,9]	0,94 [0,50; 1,76]	0,8408
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-11: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	34/56 (60,7 %)	1,4 [1,0; 2,1]	30/55 (54,5 %)	2,3 [1,1; 5,7]	1,40 [0,85; 2,30]	0,1888
nein	11/16 (68,8 %)	1,0 [0,5; 2,1]	14/19 (73,7 %)	1,0 [0,5; 1,6]	0,71 [0,31; 1,60]	0,4062
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	34/54 (63,0 %)	1,4 [1,0; 2,1]	29/53 (54,7 %)	2,3 [1,1; 5,7]	1,43 [0,86; 2,37]	0,1625
nein	11/18 (61,1 %)	1,0 [0,5; NE]	15/21 (71,4 %)	1,1 [0,5; 1,9]	0,73 [0,33; 1,63]	0,4405
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
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	18/33 (54,5 %)	1,4 [1,0; NE]	16/31 (51,6 %)	4,0 [1,0; NE]	1,27 [0,64; 2,52]	0,5001
≥ 75 Jahre	27/39 (69,2 %)	1,0 [0,6; 1,9]	28/43 (65,1 %)	1,2 [1,0; 2,3]	1,19 [0,69; 2,06]	0,5272
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	28/46 (60,9 %)	1,2 [0,7; 5,6]	31/50 (62,0 %)	1,6 [1,0; 4,0]	1,07 [0,63; 1,79]	0,8128
≥ 2	17/26 (65,4 %)	1,6 [0,6; 2,1]	13/24 (54,2 %)	2,0 [0,8; NE]	1,56 [0,73; 3,31]	0,2469
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	22/30 (73,3 %)	1,1 [0,7; 1,9]	23/36 (63,9 %)	1,6 [1,0; 5,7]	1,48 [0,81; 2,70]	0,2012

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	23/42 (54,8 %)	1,9 [0,6; 5,6]	21/38 (55,3 %)	1,6 [0,9; 4,0]	0,97 [0,53; 1,79]	0,9340
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/12 (66,7 %)	1,2 [0,5; NE]	7/12 (58,3 %)	1,2 [0,5; NE]	1,42 [0,50; 3,98]	0,5063
Asiatisch	13/15 (86,7 %)	0,7 [0,5; 1,4]	12/19 (63,2 %)	1,6 [0,9; NE]	2,40 [1,04; 5,54]	0,0354
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	24/45 (53,3 %)	1,6 [1,0; NE]	25/43 (58,1 %)	1,9 [1,0; 4,4]	0,88 [0,50; 1,56]	0,6580
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	33/51 (64,7 %)	1,1 [0,7; 1,9]	29/51 (56,9 %)	1,9 [1,1; 9,3]	1,40 [0,84; 2,33]	0,1977
Hohes Risiko	10/16 (62,5 %)	1,6 [0,5; NE]	13/20 (65,0 %)	1,2 [0,7; 4,4]	0,92 [0,39; 2,16]	0,8496
Anderes	2/5 (40,0 %)	NE [1,0; NE]	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,8; NE]	0,43 [0,05; 3,52]	0,4218
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	11/16 (68,8 %)	1,4 [0,5; 3,7]	14/24 (58,3 %)	1,2 [0,9; NE]	1,36 [0,60; 3,09]	0,4629
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	17/28 (60,7 %)	1,1 [0,5; NE]	17/26 (65,4 %)	1,6 [0,8; 4,0]	0,98 [0,49; 1,94]	0,9433
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	17/28 (60,7 %)	1,1 [0,7; 5,6]	13/24 (54,2 %)	1,8 [1,0; NE]	1,31 [0,63; 2,73]	0,4693
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	33/51 (64,7 %)	1,0 [0,7; 2,1]	31/49 (63,3 %)	1,6 [1,1; 4,0]	1,29 [0,78; 2,13]	0,3229
$> 5 \times 10^9/l$	12/21 (57,1 %)	1,4 [0,5; NE]	13/25 (52,0 %)	1,9 [0,7; NE]	1,08 [0,48; 2,47]	0,8470
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	16/30 (53,3 %)	2,1 [1,0; NE]	21/40 (52,5 %)	4,4 [1,3; 9,3]	1,21 [0,62; 2,34]	0,5747
$> 50 \%$	28/41 (68,3 %)	1,0 [0,6; 1,9]	23/34 (67,6 %)	1,0 [0,7; 1,6]	0,99 [0,56; 1,75]	0,9617

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	29/45 (64,4 %)	1,4 [0,6; 2,1]	26/48 (54,2 %)	2,3 [1,1; 9,3]	1,68 [0,97; 2,90]	0,0592
nein	11/14 (78,6 %)	0,7 [0,5; 1,6]	13/18 (72,2 %)	0,9 [0,5; 1,9]	1,03 [0,44; 2,42]	0,9379
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	29/43 (67,4 %)	1,4 [0,6; 2,1]	25/46 (54,3 %)	2,3 [1,1; 9,3]	1,76 [1,01; 3,05]	0,0430
nein	11/16 (68,8 %)	0,7 [0,5; 1,6]	14/20 (70,0 %)	1,0 [0,5; 1,9]	1,02 [0,44; 2,34]	0,9678
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 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	13/20 (65,0 %)	1,4 [0,5; 3,7]	11/23 (47,8 %)	9,3 [1,0; NE]	2,10 [0,90; 4,91]	0,0812
≥ 75 Jahre	27/39 (69,2 %)	1,0 [0,6; 1,9]	28/43 (65,1 %)	1,2 [1,0; 2,3]	1,19 [0,69; 2,06]	0,5272
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	23/37 (62,2 %)	1,2 [0,5; 2,1]	27/44 (61,4 %)	1,6 [1,0; 4,4]	1,22 [0,69; 2,15]	0,5000
≥ 2	17/22 (77,3 %)	1,0 [0,5; 2,1]	12/22 (54,5 %)	1,7 [0,7; NE]	2,29 [1,03; 5,08]	0,0370
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	19/25 (76,0 %)	1,2 [0,6; 1,9]	21/33 (63,6 %)	1,6 [1,0; 5,7]	1,62 [0,85; 3,09]	0,1377
Männlich	21/34 (61,8 %)	1,0 [0,5; 3,7]	18/33 (54,5 %)	1,6 [0,8; NE]	1,28 [0,67; 2,44]	0,4596

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/10 (70,0 %)	1,2 [0,2; NE]	6/11 (54,5 %)	1,3 [0,5; NE]	1,61 [0,53; 4,91]	0,3991
Asiatisch	11/12 (91,7 %)	0,5 [0,5; 1,4]	11/17 (64,7 %)	1,6 [0,9; NE]	3,75 [1,45; 9,66]	0,0041
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	22/37 (59,5 %)	1,5 [0,6; 2,1]	22/38 (57,9 %)	1,9 [1,0; 5,7]	1,10 [0,60; 2,01]	0,7614
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	30/42 (71,4 %)	1,0 [0,5; 1,5]	25/46 (54,3 %)	2,1 [1,1; 9,3]	1,93 [1,11; 3,35]	0,0177
Hohes Risiko	9/14 (64,3 %)	1,6 [0,5; NE]	12/17 (70,6 %)	1,0 [0,7; 4,4]	0,84 [0,34; 2,04]	0,6927
Anderes	1/3 (33,3 %)	NE [1,2; NE]	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,8; NE]	0,29 [0,03; 3,42]	0,3018
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/14 (71,4 %)	1,4 [0,5; 3,7]	12/20 (60,0 %)	1,2 [0,9; NE]	1,49 [0,62; 3,61]	0,3704
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	14/21 (66,7 %)	1,0 [0,5; 2,1]	15/23 (65,2 %)	1,6 [0,7; 4,4]	1,24 [0,58; 2,63]	0,5745
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	16/24 (66,7 %)	1,0 [0,6; 2,1]	12/23 (52,2 %)	1,6 [1,0; NE]	1,66 [0,77; 3,57]	0,1903
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	28/42 (66,7 %)	1,0 [0,6; 2,1]	27/45 (60,0 %)	1,6 [1,1; 5,7]	1,55 [0,90; 2,68]	0,1138
$> 5 \times 10^9/l$	12/17 (70,6 %)	1,2 [0,5; 3,7]	12/21 (57,1 %)	1,1 [0,5; NE]	1,39 [0,60; 3,25]	0,4435
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	14/23 (60,9 %)	1,6 [0,5; NE]	18/36 (50,0 %)	5,7 [1,3; 9,3]	2,03 [0,95; 4,34]	0,0620

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	25/35 (71,4 %)	0,7 [0,5; 1,9]	21/30 (70,0 %)	1,0 [0,7; 1,6]	1,02 [0,55; 1,87]	0,9594
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-12: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	34/56 (60,7 %)	1,6 [0,9; 2,2]	40/55 (72,7 %)	1,1 [0,9; 1,5]	0,73 [0,45; 1,18]	0,1970
nein	10/16 (62,5 %)	1,0 [0,5; NE]	12/19 (63,2 %)	1,2 [0,7; 3,1]	0,99 [0,42; 2,32]	0,9802
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	34/54 (63,0 %)	1,4 [0,7; 2,1]	39/53 (73,6 %)	1,1 [0,9; 1,5]	0,77 [0,48; 1,25]	0,2977
nein	10/18 (55,6 %)	1,2 [0,5; NE]	13/21 (61,9 %)	1,2 [0,7; 3,1]	0,82 [0,36; 1,89]	0,6426
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	28/48 (58,3 %)	1,6 [0,7; 6,3]	33/50 (66,0 %)	1,2 [0,8; 1,5]	0,68 [0,40; 1,16]	0,1544
Japan / Rest der Welt	16/24 (66,7 %)	1,1 [0,5; 3,7]	19/24 (79,2 %)	1,0 [0,7; 2,3]	1,03 [0,51; 2,09]	0,9386
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	18/33 (54,5 %)	1,9 [0,7; NE]	24/31 (77,4 %)	1,0 [0,7; 1,5]	0,58 [0,30; 1,10]	0,0928
≥ 75 Jahre	26/39 (66,7 %)	1,0 [0,7; 2,1]	28/43 (65,1 %)	1,2 [1,0; 2,3]	0,97 [0,56; 1,68]	0,9255
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	28/46 (60,9 %)	1,4 [0,9; 6,3]	34/50 (68,0 %)	1,1 [0,9; 1,4]	0,75 [0,45; 1,26]	0,2810
≥ 2	16/26 (61,5 %)	1,0 [0,5; 3,7]	18/24 (75,0 %)	1,4 [0,5; 2,1]	0,85 [0,42; 1,73]	0,6594
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	21/30 (70,0 %)	1,0 [0,6; 1,8]	28/36 (77,8 %)	1,1 [0,7; 1,5]	1,01 [0,56; 1,82]	0,9819

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	23/42 (54,8 %)	2,0 [0,7; NE]	24/38 (63,2 %)	1,2 [0,8; 2,0]	0,69 [0,38; 1,24]	0,2120
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/12 (58,3 %)	2,0 [0,5; NE]	9/12 (75,0 %)	1,2 [0,5; 2,0]	0,53 [0,18; 1,52]	0,2314
Asiatisch	11/15 (73,3 %)	1,0 [0,5; 1,9]	15/19 (78,9 %)	1,0 [0,7; 4,4]	1,42 [0,60; 3,39]	0,4267
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	26/45 (57,8 %)	1,4 [0,7; NE]	28/43 (65,1 %)	1,2 [0,8; 1,5]	0,72 [0,41; 1,26]	0,2476
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	31/51 (60,8 %)	1,0 [0,7; 3,7]	33/51 (64,7 %)	1,5 [1,0; 2,3]	0,99 [0,59; 1,65]	0,9675
Hohes Risiko	10/16 (62,5 %)	1,0 [0,5; NE]	16/20 (80,0 %)	0,9 [0,5; 1,2]	0,45 [0,19; 1,10]	0,0733
Anderes	3/5 (60,0 %)	1,7 [1,2; NE]	3/3 (100,0 %)	0,8 [0,5; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0042
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/16 (56,3 %)	2,0 [0,7; NE]	19/24 (79,2 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,53 [0,23; 1,24]	0,1392
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	15/28 (53,6 %)	1,8 [0,6; NE]	18/26 (69,2 %)	1,3 [0,8; 2,3]	0,67 [0,33; 1,35]	0,2626
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	20/28 (71,4 %)	0,7 [0,5; 1,9]	15/24 (62,5 %)	1,4 [0,5; NE]	1,24 [0,61; 2,52]	0,5467
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	35/51 (68,6 %)	1,0 [0,6; 1,8]	35/49 (71,4 %)	1,2 [1,0; 1,5]	0,99 [0,60; 1,61]	0,9604
$> 5 \times 10^9/l$	9/21 (42,9 %)	6,3 [0,7; NE]	17/25 (68,0 %)	1,0 [0,7; 3,1]	0,47 [0,21; 1,07]	0,0649
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	16/30 (53,3 %)	2,2 [0,9; NE]	27/40 (67,5 %)	1,2 [1,0; 2,3]	0,66 [0,34; 1,26]	0,2048
$> 50 \%$	27/41 (65,9 %)	1,0 [0,6; 2,0]	25/34 (73,5 %)	1,1 [0,7; 1,4]	0,80 [0,46; 1,41]	0,4385

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	28/45 (62,2 %)	1,0 [0,6; 2,1]	34/48 (70,8 %)	1,1 [0,9; 1,5]	0,90 [0,53; 1,51]	0,6814
nein	9/14 (64,3 %)	1,0 [0,5; NE]	11/18 (61,1 %)	1,2 [0,7; 4,4]	1,03 [0,42; 2,53]	0,9428
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	28/43 (65,1 %)	1,0 [0,6; 2,0]	33/46 (71,7 %)	1,2 [0,9; 1,5]	0,97 [0,57; 1,64]	0,9066
nein	9/16 (56,3 %)	1,2 [0,5; NE]	12/20 (60,0 %)	1,2 [0,7; 4,4]	0,83 [0,34; 1,99]	0,6690
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	23/39 (59,0 %)	1,2 [0,6; 6,3]	28/44 (63,6 %)	1,2 [0,8; 1,5]	0,78 [0,44; 1,39]	0,4043
Japan / Rest der Welt	14/20 (70,0 %)	1,0 [0,5; 3,7]	17/22 (77,3 %)	1,2 [0,7; 2,3]	1,25 [0,59; 2,65]	0,5588
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	11/20 (55,0 %)	1,2 [0,5; NE]	17/23 (73,9 %)	1,0 [0,5; 2,1]	0,75 [0,33; 1,69]	0,4875
≥ 75 Jahre	26/39 (66,7 %)	1,0 [0,7; 2,1]	28/43 (65,1 %)	1,2 [1,0; 2,3]	0,97 [0,56; 1,68]	0,9255
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	22/37 (59,5 %)	1,2 [0,7; NE]	29/44 (65,9 %)	1,1 [1,0; 1,5]	0,85 [0,48; 1,51]	0,5871
≥ 2	15/22 (68,2 %)	0,7 [0,5; 2,1]	16/22 (72,7 %)	1,4 [0,5; 2,3]	1,07 [0,51; 2,27]	0,8524
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	18/25 (72,0 %)	0,8 [0,5; 1,4]	25/33 (75,8 %)	1,2 [1,0; 1,5]	1,22 [0,64; 2,32]	0,5474
Männlich	19/34 (55,9 %)	1,9 [0,6; 6,3]	20/33 (60,6 %)	1,2 [0,7; 2,3]	0,81 [0,43; 1,54]	0,5183

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Appetitverlust; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/10 (60,0 %)	2,0 [0,2; NE]	8/11 (72,7 %)	1,2 [0,5; 1,5]	0,61 [0,19; 1,90]	0,3906
Asiatisch	9/12 (75,0 %)	0,6 [0,5; 1,9]	13/17 (76,5 %)	1,0 [0,7; 4,4]	2,06 [0,76; 5,55]	0,1473
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	22/37 (59,5 %)	1,0 [0,7; 6,3]	24/38 (63,2 %)	1,2 [0,8; 1,5]	0,82 [0,45; 1,50]	0,5265
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	26/42 (61,9 %)	1,0 [0,6; 3,7]	29/46 (63,0 %)	1,5 [1,0; 3,8]	1,19 [0,68; 2,06]	0,5433
Hohes Risiko	9/14 (64,3 %)	0,7 [0,5; NE]	13/17 (76,5 %)	0,8 [0,5; 1,2]	0,50 [0,19; 1,30]	0,1501
Anderes	2/3 (66,7 %)	1,6 [1,2; NE]	3/3 (100,0 %)	0,8 [0,5; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0246
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/14 (57,1 %)	2,0 [0,5; NE]	16/20 (80,0 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,59 [0,24; 1,47]	0,2512
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/21 (52,4 %)	1,2 [0,5; NE]	15/23 (65,2 %)	1,2 [0,7; 3,1]	0,76 [0,34; 1,68]	0,4948
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	18/24 (75,0 %)	0,7 [0,5; 1,6]	14/23 (60,9 %)	1,4 [0,5; NE]	1,48 [0,71; 3,08]	0,2935
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	28/42 (66,7 %)	0,9 [0,5; 1,6]	31/45 (68,9 %)	1,2 [1,0; 1,5]	1,11 [0,65; 1,89]	0,7139
$> 5 \times 10^9/l$	9/17 (52,9 %)	2,0 [0,6; NE]	14/21 (66,7 %)	1,0 [0,5; 5,7]	0,64 [0,27; 1,50]	0,2988
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	12/23 (52,2 %)	2,6 [0,5; NE]	24/36 (66,7 %)	1,2 [1,0; 3,1]	0,76 [0,36; 1,57]	0,4495

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	24/35 (68,6 %)	0,7 [0,5; 2,0]	21/30 (70,0 %)	1,2 [0,7; 1,5]	0,96 [0,52; 1,76]	0,8837
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-13: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	28/56 (50,0 %)	3,7 [1,1; NE]	39/55 (70,9 %)	1,0 [0,5; 1,6]	0,52 [0,31; 0,86]	0,0101
nein	10/16 (62,5 %)	1,6 [0,7; NE]	13/19 (68,4 %)	0,8 [0,5; 1,4]	0,65 [0,28; 1,52]	0,3186
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	29/54 (53,7 %)	3,7 [1,0; 13,1]	38/53 (71,7 %)	1,0 [0,5; 1,6]	0,58 [0,35; 0,96]	0,0330
nein	9/18 (50,0 %)	6,3 [1,0; NE]	14/21 (66,7 %)	0,8 [0,5; 1,4]	0,46 [0,19; 1,10]	0,0737
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	26/48 (54,2 %)	1,7 [1,0; NE]	35/50 (70,0 %)	1,0 [0,5; 1,3]	0,48 [0,28; 0,83]	0,0067
Japan / Rest der Welt	12/24 (50,0 %)	3,7 [1,0; NE]	17/24 (70,8 %)	1,4 [0,5; 4,4]	0,64 [0,30; 1,36]	0,2434
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	18/33 (54,5 %)	3,7 [1,2; NE]	20/31 (64,5 %)	1,4 [0,7; 2,1]	0,67 [0,34; 1,31]	0,2374
≥ 75 Jahre	20/39 (51,3 %)	2,1 [1,0; NE]	32/43 (74,4 %)	0,7 [0,5; 1,3]	0,47 [0,27; 0,85]	0,0099
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	22/46 (47,8 %)	6,3 [1,4; NE]	35/50 (70,0 %)	1,0 [0,5; 1,3]	0,42 [0,24; 0,74]	0,0019
≥ 2	16/26 (61,5 %)	1,0 [0,6; 3,7]	17/24 (70,8 %)	1,4 [0,5; 2,1]	0,84 [0,41; 1,73]	0,6393
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	20/30 (66,7 %)	1,2 [0,9; 3,7]	26/36 (72,2 %)	1,0 [0,5; 2,1]	0,81 [0,44; 1,48]	0,4882

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	18/42 (42,9 %)	6,3 [2,1; NE]	26/38 (68,4 %)	0,9 [0,5; 1,4]	0,40 [0,21; 0,75]	0,0035
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/12 (66,7 %)	1,0 [0,5; NE]	9/12 (75,0 %)	0,5 [0,5; 1,3]	0,74 [0,27; 2,03]	0,5626
Asiatisch	6/15 (40,0 %)	13,1 [0,9; NE]	13/19 (68,4 %)	2,1 [0,5; 5,7]	0,45 [0,16; 1,30]	0,1316
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	24/45 (53,3 %)	2,1 [1,1; NE]	30/43 (69,8 %)	0,8 [0,5; 1,4]	0,46 [0,26; 0,81]	0,0060
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	24/51 (47,1 %)	3,7 [1,1; NE]	39/51 (76,5 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,44 [0,26; 0,74]	0,0017
Hohes Risiko	11/16 (68,8 %)	1,6 [0,5; NE]	11/20 (55,0 %)	0,9 [0,5; NE]	0,88 [0,36; 2,16]	0,7846
Anderes	3/5 (60,0 %)	1,2 [0,5; NE]	2/3 (66,7 %)	0,8 [0,5; NE]	0,69 [0,11; 4,26]	0,6867
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/16 (37,5 %)	3,7 [1,4; NE]	16/24 (66,7 %)	1,4 [0,5; 3,8]	0,46 [0,17; 1,22]	0,1097
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	15/28 (53,6 %)	1,7 [1,2; NE]	16/26 (61,5 %)	1,2 [0,7; 4,4]	0,68 [0,33; 1,40]	0,2969
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	17/28 (60,7 %)	1,0 [0,6; NE]	20/24 (83,3 %)	0,6 [0,5; 1,3]	0,48 [0,24; 0,98]	0,0403
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	28/51 (54,9 %)	1,7 [1,0; NE]	34/49 (69,4 %)	1,0 [0,6; 1,9]	0,66 [0,39; 1,11]	0,1161
$> 5 \times 10^9/l$	10/21 (47,6 %)	6,3 [0,6; NE]	18/25 (72,0 %)	0,8 [0,5; 1,4]	0,38 [0,16; 0,87]	0,0190
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	13/30 (43,3 %)	16,7 [1,4; NE]	27/40 (67,5 %)	1,3 [0,7; 2,3]	0,45 [0,22; 0,89]	0,0191
$> 50 \%$	24/41 (58,5 %)	1,6 [0,7; 6,3]	25/34 (73,5 %)	0,7 [0,5; 1,4]	0,52 [0,29; 0,95]	0,0314

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	22/45 (48,9 %)	3,7 [1,1; NE]	37/48 (77,1 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,50 [0,29; 0,87]	0,0122
nein	9/14 (64,3 %)	1,6 [0,7; NE]	12/18 (66,7 %)	0,8 [0,5; 4,4]	0,65 [0,27; 1,60]	0,3494
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	23/43 (53,5 %)	2,1 [1,0; NE]	36/46 (78,3 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,58 [0,33; 0,99]	0,0454
nein	8/16 (50,0 %)	4,0 [1,0; NE]	13/20 (65,0 %)	0,8 [0,5; 4,4]	0,44 [0,18; 1,10]	0,0736
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	21/39 (53,8 %)	1,7 [1,0; 6,3]	33/44 (75,0 %)	0,7 [0,5; 1,2]	0,45 [0,25; 0,79]	0,0050
Japan / Rest der Welt	10/20 (50,0 %)	3,7 [0,9; NE]	16/22 (72,7 %)	1,5 [0,5; 4,4]	0,67 [0,30; 1,52]	0,3356
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	11/20 (55,0 %)	3,7 [1,2; NE]	17/23 (73,9 %)	1,2 [0,5; 2,1]	0,68 [0,31; 1,49]	0,3295
≥ 75 Jahre	20/39 (51,3 %)	2,1 [1,0; NE]	32/43 (74,4 %)	0,7 [0,5; 1,3]	0,47 [0,27; 0,85]	0,0099
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	17/37 (45,9 %)	6,3 [1,4; NE]	32/44 (72,7 %)	0,9 [0,5; 1,3]	0,43 [0,23; 0,78]	0,0048
≥ 2	14/22 (63,6 %)	1,0 [0,7; 3,7]	17/22 (77,3 %)	1,1 [0,5; 2,1]	0,82 [0,39; 1,72]	0,5946
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	16/25 (64,0 %)	1,3 [0,9; 3,7]	25/33 (75,8 %)	1,0 [0,5; 2,1]	0,77 [0,40; 1,48]	0,4236
Männlich	15/34 (44,1 %)	3,7 [1,5; NE]	24/33 (72,7 %)	0,8 [0,5; 1,4]	0,41 [0,21; 0,80]	0,0071

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Verstopfung; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/10 (60,0 %)	1,2 [0,2; NE]	8/11 (72,7 %)	0,5 [0,5; 1,3]	0,62 [0,20; 1,89]	0,3961
Asiatisch	5/12 (41,7 %)	3,7 [0,7; NE]	12/17 (70,6 %)	2,1 [0,5; 5,7]	0,51 [0,16; 1,65]	0,2566
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	20/37 (54,1 %)	1,7 [1,0; 6,3]	29/38 (76,3 %)	0,7 [0,5; 1,2]	0,43 [0,24; 0,78]	0,0045
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	20/42 (47,6 %)	3,7 [1,0; NE]	36/46 (78,3 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,48 [0,27; 0,84]	0,0089
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	1,6 [0,5; 2,1]	11/17 (64,7 %)	0,7 [0,5; 4,4]	0,75 [0,29; 1,89]	0,5349
Anderes	1/3 (33,3 %)	NE [1,2; NE]	2/3 (66,7 %)	0,8 [0,5; NE]	0,29 [0,03; 3,42]	0,3018
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/14 (35,7 %)	3,7 [1,4; NE]	14/20 (70,0 %)	1,4 [0,5; 5,7]	0,46 [0,16; 1,36]	0,1526
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	3,7 [1,4; NE]	15/23 (65,2 %)	1,0 [0,5; 4,4]	0,54 [0,24; 1,23]	0,1375
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	16/24 (66,7 %)	0,9 [0,5; 2,1]	20/23 (87,0 %)	0,5 [0,5; 1,1]	0,57 [0,28; 1,16]	0,1174
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	22/42 (52,4 %)	2,1 [1,0; NE]	32/45 (71,1 %)	1,0 [0,5; 1,9]	0,65 [0,37; 1,15]	0,1338
$> 5 \times 10^9/l$	9/17 (52,9 %)	3,7 [0,6; NE]	17/21 (81,0 %)	0,7 [0,5; 1,4]	0,36 [0,15; 0,87]	0,0183
EORTC QLQ-C30 – Verstopfung; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	10/23 (43,5 %)	3,7 [1,0; NE]	25/36 (69,4 %)	1,3 [0,7; 2,3]	0,50 [0,23; 1,06]	0,0655

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	20/35 (57,1 %)	1,7 [0,7; 6,3]	24/30 (80,0 %)	0,5 [0,5; 1,2]	0,44 [0,23; 0,84]	0,0104
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-14: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	23/56 (41,1 %)	20,4 [1,9; NE]	31/55 (56,4 %)	2,5 [1,4; 7,4]	0,73 [0,42; 1,26]	0,2531
nein	9/16 (56,3 %)	1,2 [0,7; NE]	10/19 (52,6 %)	3,0 [0,7; 4,4]	0,91 [0,37; 2,26]	0,8407
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	22/54 (40,7 %)	20,4 [1,9; NE]	30/53 (56,6 %)	2,5 [1,4; 7,4]	0,70 [0,40; 1,24]	0,2188
nein	10/18 (55,6 %)	1,2 [0,7; NE]	11/21 (52,4 %)	3,0 [0,7; 4,4]	0,97 [0,41; 2,30]	0,9509
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	21/48 (43,8 %)	6,3 [1,4; NE]	26/50 (52,0 %)	2,5 [1,4; 4,7]	0,78 [0,44; 1,41]	0,4144
Japan / Rest der Welt	11/24 (45,8 %)	3,7 [1,1; NE]	15/24 (62,5 %)	2,3 [1,0; 7,5]	0,78 [0,36; 1,71]	0,5349
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	13/33 (39,4 %)	20,4 [1,2; NE]	17/31 (54,8 %)	3,0 [1,4; 7,5]	0,75 [0,36; 1,57]	0,4437
≥ 75 Jahre	19/39 (48,7 %)	2,1 [1,0; NE]	24/43 (55,8 %)	1,9 [1,1; 4,7]	0,81 [0,44; 1,50]	0,5033
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	21/46 (45,7 %)	6,3 [1,4; NE]	27/50 (54,0 %)	3,8 [1,3; 7,4]	0,74 [0,41; 1,32]	0,3043
≥ 2	11/26 (42,3 %)	3,7 [0,9; NE]	14/24 (58,3 %)	2,1 [1,2; 5,7]	0,91 [0,40; 2,05]	0,8192
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	15/30 (50,0 %)	1,4 [0,9; NE]	20/36 (55,6 %)	3,0 [1,4; 7,4]	1,18 [0,60; 2,33]	0,6333

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	17/42 (40,5 %)	6,3 [2,1; NE]	21/38 (55,3 %)	2,5 [0,9; 4,7]	0,59 [0,30; 1,13]	0,1054
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/12 (25,0 %)	NE [0,9; NE]	10/12 (83,3 %)	2,5 [0,6; 4,1]	0,33 [0,09; 1,22]	0,0817
Asiatisch	7/15 (46,7 %)	3,7 [0,7; NE]	12/19 (63,2 %)	2,1 [0,9; NE]	0,74 [0,29; 1,89]	0,5272
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	22/45 (48,9 %)	2,1 [1,0; NE]	19/43 (44,2 %)	4,4 [1,4; NE]	1,10 [0,59; 2,06]	0,7627
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	18/51 (35,3 %)	20,4 [2,1; NE]	29/51 (56,9 %)	2,5 [1,5; 5,7]	0,59 [0,32; 1,08]	0,0845
Hohes Risiko	12/16 (75,0 %)	1,0 [0,5; 2,1]	10/20 (50,0 %)	1,2 [0,7; NE]	1,40 [0,58; 3,36]	0,4501
Anderes	2/5 (40,0 %)	NE [1,2; NE]	2/3 (66,7 %)	3,0 [0,8; NE]	1,17 [0,11; 12,98]	0,8967
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/16 (31,3 %)	NE [1,1; NE]	15/24 (62,5 %)	1,4 [1,0; 5,7]	0,43 [0,15; 1,22]	0,1020
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	14/28 (50,0 %)	3,7 [1,2; NE]	12/26 (46,2 %)	3,8 [1,0; NE]	0,96 [0,44; 2,09]	0,9163
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	13/28 (46,4 %)	2,1 [0,7; NE]	14/24 (58,3 %)	2,5 [1,5; 7,4]	0,85 [0,38; 1,89]	0,6890
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	24/51 (47,1 %)	2,1 [1,4; NE]	27/49 (55,1 %)	2,5 [1,4; 7,4]	0,94 [0,54; 1,65]	0,8315
$> 5 \times 10^9/l$	8/21 (38,1 %)	6,3 [1,0; NE]	14/25 (56,0 %)	1,9 [0,7; 5,7]	0,55 [0,23; 1,32]	0,1766
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	10/30 (33,3 %)	20,4 [2,1; NE]	19/40 (47,5 %)	4,4 [2,3; 7,5]	0,60 [0,27; 1,34]	0,2104
$> 50 \%$	21/41 (51,2 %)	2,1 [1,0; 6,3]	22/34 (64,7 %)	1,5 [1,0; 3,0]	0,76 [0,41; 1,39]	0,3715

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	19/45 (42,2 %)	2,1 [1,5; NE]	30/48 (62,5 %)	2,3 [1,3; 5,7]	0,77 [0,43; 1,38]	0,3814
nein	9/14 (64,3 %)	1,0 [0,7; NE]	9/18 (50,0 %)	2,4 [0,7; NE]	1,21 [0,47; 3,09]	0,6893
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	18/43 (41,9 %)	3,7 [1,5; NE]	29/46 (63,0 %)	2,3 [1,3; 5,7]	0,75 [0,41; 1,35]	0,3321
nein	10/16 (62,5 %)	1,0 [0,6; NE]	10/20 (50,0 %)	2,4 [0,7; NE]	1,27 [0,52; 3,08]	0,5954
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	18/39 (46,2 %)	2,1 [1,0; NE]	25/44 (56,8 %)	1,9 [1,2; 4,4]	0,88 [0,48; 1,63]	0,6955
Japan / Rest der Welt	10/20 (50,0 %)	3,7 [0,9; NE]	14/22 (63,6 %)	2,3 [0,9; 7,5]	0,90 [0,39; 2,03]	0,7919
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	9/20 (45,0 %)	2,1 [0,9; NE]	15/23 (65,2 %)	2,5 [1,2; 7,5]	1,03 [0,45; 2,38]	0,9391
≥ 75 Jahre	19/39 (48,7 %)	2,1 [1,0; NE]	24/43 (55,8 %)	1,9 [1,1; 4,7]	0,81 [0,44; 1,50]	0,5033
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	17/37 (45,9 %)	6,3 [1,2; NE]	25/44 (56,8 %)	2,5 [1,1; 7,4]	0,76 [0,41; 1,43]	0,3955
≥ 2	11/22 (50,0 %)	2,1 [0,7; NE]	14/22 (63,6 %)	1,9 [1,0; 5,7]	1,17 [0,52; 2,66]	0,6996
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	12/25 (48,0 %)	1,4 [0,7; NE]	19/33 (57,6 %)	3,0 [1,4; 7,4]	1,15 [0,55; 2,40]	0,7109
Männlich	16/34 (47,1 %)	2,1 [1,5; NE]	20/33 (60,6 %)	1,9 [0,8; 4,7]	0,72 [0,37; 1,39]	0,3225

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Diarrhö; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/10 (30,0 %)	NE [0,2; NE]	9/11 (81,8 %)	2,0 [0,5; 4,1]	0,45 [0,12; 1,72]	0,2339
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	3,7 [0,5; NE]	11/17 (64,7 %)	2,1 [0,7; NE]	0,88 [0,32; 2,40]	0,7989
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	19/37 (51,4 %)	2,1 [1,0; NE]	19/38 (50,0 %)	2,5 [1,2; NE]	1,16 [0,61; 2,21]	0,6520
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	16/42 (38,1 %)	NE [1,5; NE]	27/46 (58,7 %)	2,5 [1,5; 5,7]	0,73 [0,39; 1,36]	0,3182
Hohes Risiko	11/14 (78,6 %)	0,7 [0,5; 2,1]	10/17 (58,8 %)	1,0 [0,5; NE]	1,25 [0,51; 3,06]	0,6291
Anderes	1/3 (33,3 %)	NE [1,2; NE]	2/3 (66,7 %)	3,0 [0,8; NE]	0,82 [0,05; 13,24]	0,8864
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/14 (28,6 %)	NE [1,4; NE]	14/20 (70,0 %)	1,2 [0,8; 5,7]	0,33 [0,10; 1,02]	0,0440
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	12/21 (57,1 %)	2,1 [1,0; NE]	11/23 (47,8 %)	2,3 [0,8; NE]	1,19 [0,52; 2,72]	0,6716
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	12/24 (50,0 %)	1,0 [0,7; NE]	14/23 (60,9 %)	2,5 [1,5; 7,4]	1,09 [0,49; 2,43]	0,8311
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	20/42 (47,6 %)	2,1 [1,0; NE]	26/45 (57,8 %)	2,5 [1,3; 7,4]	1,06 [0,59; 1,93]	0,8405
$> 5 \times 10^9/l$	8/17 (47,1 %)	6,3 [0,7; NE]	13/21 (61,9 %)	1,5 [0,7; 5,7]	0,66 [0,27; 1,60]	0,3526
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	9/23 (39,1 %)	NE [1,0; NE]	17/36 (47,2 %)	5,7 [2,3; 7,5]	1,19 [0,51; 2,80]	0,6824

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	18/35 (51,4 %)	2,1 [1,0; 6,3]	22/30 (73,3 %)	1,2 [0,7; 1,9]	0,63 [0,33; 1,19]	0,1530
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-15: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	27/56 (48,2 %)	2,1 [1,5; NE]	28/55 (50,9 %)	2,3 [1,4; NE]	1,02 [0,59; 1,74]	0,9495
nein	6/16 (37,5 %)	NE [0,7; NE]	11/19 (57,9 %)	1,2 [0,7; 4,4]	0,57 [0,20; 1,58]	0,2741
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	25/54 (46,3 %)	2,1 [1,5; NE]	27/53 (50,9 %)	2,3 [1,4; NE]	0,97 [0,56; 1,69]	0,9147
nein	8/18 (44,4 %)	NE [0,9; NE]	12/21 (57,1 %)	1,2 [0,7; 4,4]	0,71 [0,28; 1,77]	0,4605
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	18/48 (37,5 %)	7,5 [1,8; NE]	24/50 (48,0 %)	2,3 [1,1; NE]	0,71 [0,38; 1,33]	0,2828
Japan / Rest der Welt	15/24 (62,5 %)	1,2 [0,9; NE]	15/24 (62,5 %)	2,3 [1,3; 5,5]	1,32 [0,64; 2,74]	0,4552
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	14/33 (42,4 %)	NE [1,1; NE]	16/31 (51,6 %)	4,4 [1,3; NE]	0,92 [0,44; 1,90]	0,8141
≥ 75 Jahre	19/39 (48,7 %)	2,1 [1,4; NE]	23/43 (53,5 %)	2,0 [1,1; 4,4]	0,84 [0,45; 1,57]	0,5772
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	18/46 (39,1 %)	7,5 [1,9; NE]	27/50 (54,0 %)	2,3 [1,2; 5,2]	0,63 [0,34; 1,16]	0,1328
≥ 2	15/26 (57,7 %)	1,1 [0,7; 2,1]	12/24 (50,0 %)	2,3 [1,0; NE]	1,66 [0,75; 3,68]	0,2058
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	17/30 (56,7 %)	1,9 [0,7; NE]	19/36 (52,8 %)	2,3 [1,3; NE]	1,23 [0,63; 2,40]	0,5511

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	16/42 (38,1 %)	3,7 [1,8; NE]	20/38 (52,6 %)	2,0 [1,0; 5,5]	0,67 [0,35; 1,30]	0,2358
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/12 (75,0 %)	1,0 [0,5; 3,7]	7/12 (58,3 %)	1,2 [0,5; NE]	1,63 [0,59; 4,52]	0,3407
Asiatisch	6/15 (40,0 %)	NE [0,5; NE]	11/19 (57,9 %)	2,3 [1,4; NE]	0,80 [0,29; 2,19]	0,6648
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	18/45 (40,0 %)	7,5 [1,8; NE]	21/43 (48,8 %)	3,7 [1,1; NE]	0,76 [0,40; 1,43]	0,3920
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	20/51 (39,2 %)	7,5 [1,8; NE]	26/51 (51,0 %)	2,3 [1,4; NE]	0,80 [0,44; 1,44]	0,4550
Hohes Risiko	9/16 (56,3 %)	1,8 [0,5; NE]	11/20 (55,0 %)	1,9 [0,5; 4,4]	1,04 [0,41; 2,64]	0,9324
Anderes	4/5 (80,0 %)	1,0 [0,5; NE]	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,8; NE]	1,24 [0,21; 7,33]	0,8115
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/16 (50,0 %)	2,1 [1,0; NE]	12/24 (50,0 %)	5,2 [1,0; NE]	1,11 [0,43; 2,82]	0,8340
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	13/28 (46,4 %)	3,7 [1,0; NE]	14/26 (53,8 %)	2,3 [1,0; 4,4]	0,90 [0,42; 1,95]	0,7894
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	12/28 (42,9 %)	7,5 [1,4; NE]	13/24 (54,2 %)	1,8 [1,1; NE]	0,73 [0,32; 1,64]	0,4407
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	24/51 (47,1 %)	2,1 [1,5; NE]	28/49 (57,1 %)	2,3 [1,2; 4,4]	0,87 [0,50; 1,52]	0,6325
$> 5 \times 10^9/l$	9/21 (42,9 %)	3,7 [1,0; NE]	11/25 (44,0 %)	2,0 [1,0; NE]	0,91 [0,37; 2,22]	0,8321
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	13/30 (43,3 %)	NE [1,8; NE]	20/40 (50,0 %)	3,7 [1,4; NE]	0,85 [0,42; 1,73]	0,6552
$> 50 \%$	19/41 (46,3 %)	2,1 [1,0; NE]	19/34 (55,9 %)	1,6 [1,1; 4,4]	0,83 [0,44; 1,59]	0,5792

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	22/45 (48,9 %)	2,1 [1,5; NE]	26/48 (54,2 %)	2,3 [1,3; 5,5]	1,01 [0,57; 1,81]	0,9601
nein	6/14 (42,9 %)	NE [0,7; NE]	11/18 (61,1 %)	1,1 [0,7; 4,4]	0,68 [0,24; 1,94]	0,4725
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	20/43 (46,5 %)	2,1 [1,5; NE]	25/46 (54,3 %)	2,3 [1,3; 5,5]	0,96 [0,52; 1,75]	0,8892
nein	8/16 (50,0 %)	1,9 [0,7; NE]	12/20 (60,0 %)	1,1 [0,7; 4,4]	0,84 [0,33; 2,14]	0,7177
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	15/39 (38,5 %)	7,5 [1,8; NE]	23/44 (52,3 %)	1,9 [1,1; 5,2]	0,66 [0,33; 1,29]	0,2199
Japan / Rest der Welt	13/20 (65,0 %)	1,2 [0,5; 3,7]	14/22 (63,6 %)	2,3 [1,0; 5,5]	1,47 [0,68; 3,18]	0,3296
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	9/20 (45,0 %)	1,8 [0,9; NE]	14/23 (60,9 %)	1,8 [1,0; NE]	0,92 [0,39; 2,18]	0,8465
≥ 75 Jahre	19/39 (48,7 %)	2,1 [1,4; NE]	23/43 (53,5 %)	2,0 [1,1; 4,4]	0,84 [0,45; 1,57]	0,5772
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
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	13/25 (52,0 %)	2,1 [0,7; NE]	18/33 (54,5 %)	2,3 [1,1; NE]	1,10 [0,53; 2,29]	0,8008
Männlich	15/34 (44,1 %)	2,1 [1,4; NE]	19/33 (57,6 %)	1,6 [1,0; 5,2]	0,75 [0,37; 1,49]	0,4031

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/10 (80,0 %)	1,0 [0,2; 2,1]	7/11 (63,6 %)	1,1 [0,5; NE]	1,57 [0,55; 4,48]	0,3938
Asiatisch	5/12 (41,7 %)	NE [0,5; NE]	10/17 (58,8 %)	2,3 [1,3; NE]	0,96 [0,32; 2,88]	0,9359
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	15/37 (40,5 %)	7,5 [1,8; NE]	20/38 (52,6 %)	2,0 [1,1; 5,2]	0,70 [0,35; 1,41]	0,3211
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	18/42 (42,9 %)	3,7 [1,8; NE]	24/46 (52,2 %)	2,3 [1,3; 5,5]	0,90 [0,48; 1,68]	0,7422
Hohes Risiko	8/14 (57,1 %)	2,0 [0,5; NE]	11/17 (64,7 %)	1,1 [0,5; 3,7]	0,95 [0,36; 2,56]	0,9267
Anderes	2/3 (66,7 %)	1,2 [1,0; NE]	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,8; NE]	0,76 [0,10; 5,51]	0,7857
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/14 (42,9 %)	2,1 [1,0; NE]	10/20 (50,0 %)	5,2 [0,8; NE]	0,94 [0,32; 2,74]	0,9101
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	3,7 [0,9; NE]	14/23 (60,9 %)	2,1 [0,8; 4,4]	0,98 [0,42; 2,32]	0,9716
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	12/24 (50,0 %)	2,1 [0,7; NE]	13/23 (56,5 %)	1,6 [1,1; NE]	0,85 [0,38; 1,92]	0,6969
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	21/42 (50,0 %)	2,1 [1,4; NE]	27/45 (60,0 %)	2,3 [1,1; 4,4]	0,97 [0,54; 1,74]	0,9068
$> 5 \times 10^9/l$	7/17 (41,2 %)	3,7 [1,0; NE]	10/21 (47,6 %)	1,4 [0,8; NE]	0,81 [0,30; 2,14]	0,6665
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Belastung; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	12/23 (52,2 %)	2,1 [1,0; NE]	18/36 (50,0 %)	3,7 [1,1; NE]	1,22 [0,57; 2,62]	0,6035

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	15/35 (42,9 %)	2,1 [1,0; NE]	19/30 (63,3 %)	1,4 [1,0; 2,3]	0,61 [0,31; 1,24]	0,1692
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-16: Subgruppenergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EQ-5D VAS; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	25/56 (44,6 %)	2,1 [1,1; NE]	35/55 (63,6 %)	1,5 [0,9; 1,9]	0,65 [0,39; 1,10]	0,1078
nein	6/16 (37,5 %)	6,3 [0,9; NE]	11/19 (57,9 %)	1,0 [0,5; 4,4]	0,44 [0,16; 1,20]	0,0993
EQ-5D VAS; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	25/54 (46,3 %)	1,9 [1,0; NE]	34/53 (64,2 %)	1,5 [0,7; 2,3]	0,68 [0,40; 1,16]	0,1560
nein	6/18 (33,3 %)	6,3 [1,2; NE]	12/21 (57,1 %)	1,0 [0,5; 4,4]	0,40 [0,15; 1,08]	0,0626
EQ-5D VAS; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	18/48 (37,5 %)	6,3 [1,8; NE]	29/50 (58,0 %)	1,6 [0,7; 3,8]	0,48 [0,27; 0,88]	0,0148
Japan / Rest der Welt	13/24 (54,2 %)	1,2 [0,9; NE]	17/24 (70,8 %)	1,2 [0,5; 2,3]	0,80 [0,38; 1,69]	0,5638
EQ-5D VAS; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	13/33 (39,4 %)	NE [1,1; NE]	20/31 (64,5 %)	1,4 [0,7; 5,6]	0,53 [0,26; 1,07]	0,0728
≥ 75 Jahre	18/39 (46,2 %)	2,1 [0,9; NE]	26/43 (60,5 %)	1,6 [0,7; 2,3]	0,60 [0,32; 1,11]	0,1009
EQ-5D VAS; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	19/46 (41,3 %)	6,3 [1,2; NE]	31/50 (62,0 %)	1,1 [0,6; 1,9]	0,51 [0,28; 0,91]	0,0203
≥ 2	12/26 (46,2 %)	1,9 [0,9; NE]	15/24 (62,5 %)	1,6 [0,8; 5,6]	0,85 [0,39; 1,85]	0,6745
EQ-5D VAS; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	17/30 (56,7 %)	1,9 [0,9; NE]	24/36 (66,7 %)	1,6 [1,1; 3,8]	0,91 [0,48; 1,71]	0,7629

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	14/42 (33,3 %)	6,3 [1,1; NE]	22/38 (57,9 %)	0,8 [0,5; 2,3]	0,43 [0,21; 0,85]	0,0131
EQ-5D VAS; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/12 (58,3 %)	1,2 [0,2; NE]	8/12 (66,7 %)	1,4 [0,5; NE]	0,98 [0,35; 2,75]	0,9760
Asiatisch	7/15 (46,7 %)	NE [0,5; NE]	13/19 (68,4 %)	1,5 [0,5; 2,3]	0,63 [0,24; 1,62]	0,3308
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	17/45 (37,8 %)	6,3 [1,6; NE]	25/43 (58,1 %)	1,6 [0,7; 3,8]	0,48 [0,26; 0,91]	0,0208
EQ-5D VAS; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	21/51 (41,2 %)	NE [1,0; NE]	32/51 (62,7 %)	1,6 [1,0; 2,3]	0,61 [0,35; 1,08]	0,0850
Hohes Risiko	7/16 (43,8 %)	6,3 [0,6; NE]	12/20 (60,0 %)	0,9 [0,5; 4,4]	0,42 [0,15; 1,13]	0,0764
Anderes	3/5 (60,0 %)	1,2 [1,0; NE]	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,8; NE]	0,70 [0,11; 4,60]	0,7076
EQ-5D VAS; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/16 (25,0 %)	NE [0,7; NE]	15/24 (62,5 %)	1,6 [0,5; 5,6]	0,36 [0,12; 1,12]	0,0665
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	14/28 (50,0 %)	1,9 [1,0; NE]	16/26 (61,5 %)	1,6 [0,7; 4,4]	0,65 [0,31; 1,34]	0,2391
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	13/28 (46,4 %)	1,9 [0,7; NE]	15/24 (62,5 %)	1,5 [0,5; 1,9]	0,70 [0,33; 1,50]	0,3543
EQ-5D VAS; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	23/51 (45,1 %)	2,1 [1,1; NE]	33/49 (67,3 %)	1,5 [0,7; 1,9]	0,55 [0,32; 0,95]	0,0303
$> 5 \times 10^9/l$	8/21 (38,1 %)	6,3 [0,7; NE]	13/25 (52,0 %)	1,5 [0,7; NE]	0,71 [0,29; 1,75]	0,4576
EQ-5D VAS; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	10/30 (33,3 %)	NE [1,9; NE]	21/40 (52,5 %)	2,3 [1,5; NE]	0,60 [0,28; 1,29]	0,1837
$> 50 \%$	20/41 (48,8 %)	1,8 [0,7; NE]	25/34 (73,5 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,46 [0,25; 0,85]	0,0111

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EQ-5D VAS; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	19/45 (42,2 %)	2,1 [1,0; NE]	31/48 (64,6 %)	1,6 [1,0; 2,3]	0,64 [0,36; 1,15]	0,1315
nein	6/14 (42,9 %)	6,3 [0,7; NE]	11/18 (61,1 %)	0,9 [0,5; NE]	0,37 [0,13; 1,07]	0,0560
EQ-5D VAS; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	19/43 (44,2 %)	2,1 [1,0; NE]	30/46 (65,2 %)	1,5 [0,9; 2,3]	0,68 [0,38; 1,23]	0,2002
nein	6/16 (37,5 %)	6,3 [0,9; NE]	12/20 (60,0 %)	1,0 [0,5; NE]	0,34 [0,12; 0,96]	0,0332
EQ-5D VAS; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	14/39 (35,9 %)	6,3 [1,6; NE]	26/44 (59,1 %)	1,6 [0,7; 3,8]	0,44 [0,23; 0,85]	0,0129
Japan / Rest der Welt	11/20 (55,0 %)	1,2 [0,5; NE]	16/22 (72,7 %)	1,2 [0,5; 2,3]	0,85 [0,38; 1,88]	0,6849
EQ-5D VAS; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/20 (35,0 %)	NE [0,9; NE]	16/23 (69,6 %)	1,5 [0,7; 5,6]	0,47 [0,19; 1,17]	0,0985
≥ 75 Jahre	18/39 (46,2 %)	2,1 [0,9; NE]	26/43 (60,5 %)	1,6 [0,7; 2,3]	0,60 [0,32; 1,11]	0,1009
EQ-5D VAS; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	13/37 (35,1 %)	6,3 [1,8; NE]	27/44 (61,4 %)	1,1 [0,7; 3,8]	0,44 [0,22; 0,86]	0,0140
≥ 2	12/22 (54,5 %)	1,6 [0,7; NE]	15/22 (68,2 %)	1,5 [0,7; 2,3]	1,08 [0,48; 2,41]	0,8490
EQ-5D VAS; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	13/25 (52,0 %)	1,9 [0,9; NE]	22/33 (66,7 %)	1,6 [1,4; 3,8]	0,81 [0,40; 1,64]	0,5602
Männlich	12/34 (35,3 %)	6,3 [1,0; NE]	20/33 (60,6 %)	0,7 [0,5; 2,3]	0,43 [0,20; 0,90]	0,0215

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/10 (60,0 %)	1,6 [0,2; NE]	8/11 (72,7 %)	1,2 [0,5; 1,8]	0,69 [0,22; 2,16]	0,5221
Asiatisch	5/12 (41,7 %)	NE [0,5; NE]	12/17 (70,6 %)	1,5 [0,5; NE]	0,57 [0,19; 1,70]	0,3111
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	14/37 (37,8 %)	6,3 [1,1; NE]	22/38 (57,9 %)	1,7 [0,7; 4,4]	0,51 [0,26; 1,00]	0,0462
EQ-5D VAS; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	17/42 (40,5 %)	2,1 [0,9; NE]	30/46 (65,2 %)	1,6 [1,0; 1,9]	0,61 [0,33; 1,12]	0,1090
Hohes Risiko	6/14 (42,9 %)	6,3 [0,6; NE]	10/17 (58,8 %)	1,0 [0,5; NE]	0,43 [0,14; 1,27]	0,1167
Anderes	2/3 (66,7 %)	1,2 [1,1; NE]	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,8; NE]	0,58 [0,08; 4,26]	0,5860
EQ-5D VAS; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/14 (21,4 %)	NE [2,1; NE]	13/20 (65,0 %)	1,6 [0,5; 5,6]	0,32 [0,09; 1,17]	0,0720
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	6,3 [0,9; NE]	14/23 (60,9 %)	1,6 [0,7; 4,4]	0,59 [0,25; 1,38]	0,2186
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	12/24 (50,0 %)	1,8 [0,6; NE]	15/23 (65,2 %)	1,4 [0,5; 1,9]	0,72 [0,33; 1,56]	0,3991
EQ-5D VAS; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	18/42 (42,9 %)	NE [1,0; NE]	30/45 (66,7 %)	1,6 [0,9; 1,9]	0,55 [0,30; 1,00]	0,0462
$> 5 \times 10^9/l$	7/17 (41,2 %)	6,3 [0,5; NE]	12/21 (57,1 %)	1,1 [0,5; NE]	0,61 [0,22; 1,66]	0,3282
EQ-5D VAS; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	8/23 (34,8 %)	NE [1,6; NE]	20/36 (55,6 %)	2,3 [1,1; 5,6]	0,64 [0,28; 1,49]	0,2971

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	16/35 (45,7 %)	6,3 [0,7; NE]	22/30 (73,3 %)	1,0 [0,5; 1,6]	0,43 [0,22; 0,85]	0,0131
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions Fragebogen; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-17: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	35/56 (62,5 %)	1,0 [0,7; 2,1]	39/55 (70,9 %)	1,1 [1,0; 2,1]	0,94 [0,58; 1,51]	0,7922
nein	13/16 (81,3 %)	0,6 [0,5; 1,3]	12/19 (63,2 %)	1,2 [0,5; 2,1]	1,71 [0,75; 3,89]	0,1969
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	35/54 (64,8 %)	1,0 [0,7; 2,1]	37/53 (69,8 %)	1,1 [1,0; 2,1]	1,01 [0,62; 1,63]	0,9787
nein	13/18 (72,2 %)	0,7 [0,5; 1,6]	14/21 (66,7 %)	1,2 [0,7; 2,2]	1,27 [0,58; 2,77]	0,5435
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	32/48 (66,7 %)	1,0 [0,6; 1,6]	34/50 (68,0 %)	1,1 [0,7; 2,1]	0,99 [0,60; 1,62]	0,9611
Japan / Rest der Welt	16/24 (66,7 %)	1,0 [0,5; NE]	17/24 (70,8 %)	1,4 [0,9; 2,3]	1,17 [0,57; 2,41]	0,6639
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	22/33 (66,7 %)	0,7 [0,5; 1,9]	18/31 (58,1 %)	1,6 [1,0; NE]	1,52 [0,79; 2,90]	0,2066
≥ 75 Jahre	26/39 (66,7 %)	1,0 [0,7; 2,1]	33/43 (76,7 %)	1,1 [0,7; 1,2]	0,76 [0,44; 1,30]	0,3145
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	30/46 (65,2 %)	1,0 [0,6; 5,5]	36/50 (72,0 %)	1,1 [1,0; 1,6]	0,92 [0,55; 1,51]	0,7320
≥ 2	18/26 (69,2 %)	1,0 [0,5; 1,6]	15/24 (62,5 %)	1,4 [0,5; 5,7]	1,42 [0,68; 2,97]	0,3440
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

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

Endpunkt Subgruppe	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
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 – Physische Funktion; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/12 (66,7 %)	1,0 [0,5; NE]	10/12 (83,3 %)	0,6 [0,5; 1,0]	0,80 [0,29; 2,20]	0,6718
Asiatisch	9/15 (60,0 %)	1,1 [0,5; NE]	12/19 (63,2 %)	2,1 [0,9; NE]	1,08 [0,43; 2,69]	0,8745
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	31/45 (68,9 %)	1,0 [0,6; 1,6]	29/43 (67,4 %)	1,2 [1,0; 2,2]	1,08 [0,64; 1,82]	0,7808
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	31/51 (60,8 %)	1,0 [0,6; NE]	34/51 (66,7 %)	1,3 [1,0; 2,3]	1,07 [0,64; 1,77]	0,8066
Hohes Risiko	12/16 (75,0 %)	1,1 [0,5; 2,1]	15/20 (75,0 %)	1,1 [0,5; 2,1]	0,75 [0,35; 1,65]	0,4792
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,5 [0,4; NE]	2/3 (66,7 %)	0,8 [0,5; NE]	2,19 [0,42; 11,53]	0,3416
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	7/16 (43,8 %)	NE [0,5; NE]	17/24 (70,8 %)	1,0 [0,6; 3,8]	0,54 [0,22; 1,35]	0,1812
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	21/28 (75,0 %)	0,9 [0,5; 1,3]	20/26 (76,9 %)	1,2 [1,0; 2,1]	1,26 [0,67; 2,36]	0,4723
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	20/28 (71,4 %)	0,7 [0,5; 2,1]	14/24 (58,3 %)	1,2 [0,5; NE]	1,43 [0,70; 2,94]	0,3266
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	36/51 (70,6 %)	1,0 [0,6; 1,3]	36/49 (73,5 %)	1,2 [1,0; 2,1]	1,11 [0,69; 1,79]	0,6612
$> 5 \times 10^9/l$	12/21 (57,1 %)	0,7 [0,5; NE]	15/25 (60,0 %)	1,0 [0,5; NE]	1,07 [0,48; 2,39]	0,8698
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	17/30 (56,7 %)	1,1 [0,6; NE]	25/40 (62,5 %)	2,1 [1,1; 3,7]	1,03 [0,54; 1,97]	0,9200
$> 50 \%$	30/41 (73,2 %)	0,7 [0,5; 1,1]	26/34 (76,5 %)	1,0 [0,5; 1,2]	0,87 [0,50; 1,52]	0,6289

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	27/45 (60,0 %)	1,0 [0,6; 7,5]	35/48 (72,9 %)	1,1 [1,0; 2,1]	0,92 [0,55; 1,55]	0,7542
nein	11/14 (78,6 %)	0,7 [0,5; 1,6]	12/18 (66,7 %)	1,1 [0,5; 2,1]	1,21 [0,50; 2,91]	0,6714
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	27/43 (62,8 %)	1,0 [0,5; 2,1]	33/46 (71,7 %)	1,1 [0,9; 2,1]	1,00 [0,59; 1,70]	0,9928
nein	11/16 (68,8 %)	1,0 [0,5; NE]	14/20 (70,0 %)	1,1 [0,7; 2,1]	0,90 [0,39; 2,08]	0,7980
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	25/39 (64,1 %)	1,0 [0,6; 2,1]	31/44 (70,5 %)	1,1 [0,7; 1,4]	0,82 [0,47; 1,41]	0,4666
Japan / Rest der Welt	13/20 (65,0 %)	0,7 [0,5; NE]	16/22 (72,7 %)	1,2 [0,8; 5,7]	1,31 [0,60; 2,84]	0,4958
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	12/20 (60,0 %)	0,5 [0,5; NE]	14/23 (60,9 %)	1,5 [0,8; NE]	1,41 [0,62; 3,21]	0,4101
≥ 75 Jahre	26/39 (66,7 %)	1,0 [0,7; 2,1]	33/43 (76,7 %)	1,1 [0,7; 1,2]	0,76 [0,44; 1,30]	0,3145
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	23/37 (62,2 %)	1,0 [0,5; 7,5]	32/44 (72,7 %)	1,1 [1,0; 1,4]	0,86 [0,49; 1,49]	0,5858
≥ 2	15/22 (68,2 %)	1,0 [0,5; 2,1]	15/22 (68,2 %)	1,2 [0,5; 5,7]	1,27 [0,58; 2,77]	0,5417
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

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Physische Funktion; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/10 (60,0 %)	0,5 [0,2; NE]	10/11 (90,9 %)	0,5 [0,5; 1,0]	0,69 [0,23; 2,10]	0,5134
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	1,0 [0,5; NE]	11/17 (64,7 %)	2,1 [0,7; NE]	1,32 [0,49; 3,62]	0,5821
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	25/37 (67,6 %)	1,0 [0,6; 2,1]	26/38 (68,4 %)	1,2 [1,0; 2,1]	0,98 [0,55; 1,73]	0,9425
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	25/42 (59,5 %)	1,0 [0,5; NE]	32/46 (69,6 %)	1,2 [1,0; 2,3]	1,07 [0,62; 1,85]	0,8050
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	1,3 [0,5; 5,5]	13/17 (76,5 %)	1,0 [0,5; 1,4]	0,60 [0,25; 1,42]	0,2424
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,5; NE]	2/3 (66,7 %)	0,8 [0,5; NE]	2,36 [0,38; 14,71]	0,3430
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/14 (42,9 %)	NE [0,5; NE]	15/20 (75,0 %)	0,9 [0,5; 3,8]	0,49 [0,18; 1,34]	0,1565
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	14/21 (66,7 %)	0,9 [0,5; 5,5]	18/23 (78,3 %)	1,2 [0,8; 2,1]	0,93 [0,45; 1,93]	0,8532
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	18/24 (75,0 %)	0,7 [0,5; 1,1]	14/23 (60,9 %)	1,1 [0,5; NE]	1,63 [0,79; 3,39]	0,1849
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	28/42 (66,7 %)	1,0 [0,6; 1,6]	33/45 (73,3 %)	1,2 [1,0; 2,1]	1,03 [0,61; 1,74]	0,8994
$> 5 \times 10^9/l$	10/17 (58,8 %)	0,6 [0,5; NE]	14/21 (66,7 %)	0,8 [0,5; NE]	1,02 [0,43; 2,43]	0,9633
EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	12/23 (52,2 %)	1,0 [0,5; NE]	24/36 (66,7 %)	1,4 [1,0; 3,7]	0,95 [0,46; 1,95]	0,8906

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	25/35 (71,4 %)	0,7 [0,5; 1,3]	23/30 (76,7 %)	1,0 [0,5; 1,2]	0,80 [0,44; 1,46]	0,4737
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-18: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	35/56 (62,5 %)	1,1 [0,7; 2,1]	41/55 (74,5 %)	1,4 [0,9; 1,7]	0,93 [0,59; 1,49]	0,7710
nein	13/16 (81,3 %)	1,0 [0,5; 1,3]	14/19 (73,7 %)	0,7 [0,5; 1,2]	0,84 [0,38; 1,85]	0,6609
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	34/54 (63,0 %)	1,1 [0,7; 2,1]	39/53 (73,6 %)	1,4 [0,8; 1,7]	0,94 [0,59; 1,51]	0,8030
nein	14/18 (77,8 %)	1,0 [0,5; 1,3]	16/21 (76,2 %)	0,8 [0,5; 1,4]	0,85 [0,40; 1,80]	0,6655
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	30/48 (62,5 %)	1,1 [0,7; 2,0]	35/50 (70,0 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,83 [0,51; 1,38]	0,4747
Japan / Rest der Welt	18/24 (75,0 %)	1,0 [0,5; 2,3]	20/24 (83,3 %)	1,2 [0,6; 1,5]	1,09 [0,56; 2,11]	0,8082
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 – Rollenfunktion; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	31/46 (67,4 %)	1,1 [0,7; 1,4]	39/50 (78,0 %)	1,2 [0,7; 1,5]	0,87 [0,54; 1,41]	0,5700
≥ 2	17/26 (65,4 %)	1,0 [0,5; 2,1]	16/24 (66,7 %)	1,4 [0,5; 1,6]	1,01 [0,50; 2,05]	0,9781
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	21/30 (70,0 %)	1,0 [0,7; 1,4]	28/36 (77,8 %)	1,4 [1,0; 1,6]	1,15 [0,64; 2,05]	0,6435

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	27/42 (64,3 %)	1,1 [0,6; 2,3]	27/38 (71,1 %)	0,8 [0,5; 2,0]	0,78 [0,45; 1,35]	0,3750
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/12 (58,3 %)	1,2 [0,5; NE]	9/12 (75,0 %)	0,9 [0,5; 2,0]	0,78 [0,27; 2,23]	0,6405
Asiatisch	12/15 (80,0 %)	1,0 [0,5; 2,3]	16/19 (84,2 %)	1,3 [0,5; 1,6]	1,15 [0,52; 2,53]	0,7318
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	29/45 (64,4 %)	1,1 [0,7; 2,0]	30/43 (69,8 %)	1,3 [0,8; 2,1]	0,91 [0,54; 1,54]	0,7271
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	34/51 (66,7 %)	1,0 [0,7; 1,4]	37/51 (72,5 %)	1,4 [0,7; 1,7]	1,06 [0,65; 1,72]	0,8140
Hohes Risiko	10/16 (62,5 %)	1,6 [0,5; NE]	15/20 (75,0 %)	1,1 [0,5; 1,4]	0,50 [0,22; 1,18]	0,1084
Anderes	4/5 (80,0 %)	1,1 [0,4; NE]	3/3 (100,0 %)	0,8 [0,5; NE]	1,47 [0,27; 8,14]	0,6547
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/16 (62,5 %)	0,9 [0,5; NE]	20/24 (83,3 %)	0,8 [0,5; 1,5]	0,75 [0,33; 1,68]	0,4814
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	21/28 (75,0 %)	1,0 [0,5; 1,6]	21/26 (80,8 %)	1,1 [0,7; 1,7]	0,84 [0,44; 1,58]	0,5808
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	17/28 (60,7 %)	1,4 [0,7; 2,3]	14/24 (58,3 %)	1,4 [0,6; NE]	1,23 [0,59; 2,56]	0,5796
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	37/51 (72,5 %)	1,0 [0,6; 1,4]	39/49 (79,6 %)	1,4 [0,8; 1,5]	1,07 [0,67; 1,70]	0,7878
$> 5 \times 10^9/l$	11/21 (52,4 %)	2,3 [0,5; NE]	16/25 (64,0 %)	0,9 [0,5; 2,0]	0,62 [0,27; 1,41]	0,2507
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	19/30 (63,3 %)	1,1 [0,5; 2,0]	30/40 (75,0 %)	1,4 [1,0; 2,0]	1,00 [0,55; 1,82]	0,9956
$> 50 \%$	28/41 (68,3 %)	1,1 [0,7; 2,1]	25/34 (73,5 %)	0,9 [0,5; 1,4]	0,79 [0,45; 1,38]	0,3997

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	26/45 (57,8 %)	1,4 [0,7; 3,7]	36/48 (75,0 %)	1,4 [0,8; 2,1]	0,79 [0,47; 1,33]	0,3697
nein	12/14 (85,7 %)	1,0 [0,5; 1,3]	13/18 (72,2 %)	0,7 [0,5; 1,2]	0,82 [0,36; 1,89]	0,6385
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	25/43 (58,1 %)	1,4 [0,7; 3,7]	34/46 (73,9 %)	1,4 [0,7; 1,7]	0,79 [0,46; 1,35]	0,3872
nein	13/16 (81,3 %)	1,0 [0,5; 1,3]	15/20 (75,0 %)	0,8 [0,5; 1,2]	0,85 [0,39; 1,86]	0,6854
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	23/39 (59,0 %)	1,4 [0,9; 2,1]	31/44 (70,5 %)	1,2 [0,7; 1,5]	0,70 [0,40; 1,22]	0,2051
Japan / Rest der Welt	15/20 (75,0 %)	1,0 [0,5; 3,7]	18/22 (81,8 %)	1,0 [0,5; 1,6]	1,05 [0,51; 2,15]	0,8982
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 – Rollenfunktion; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	23/37 (62,2 %)	1,2 [0,7; 6,3]	34/44 (77,3 %)	1,1 [0,7; 1,4]	0,73 [0,43; 1,26]	0,2620
≥ 2	15/22 (68,2 %)	1,0 [0,5; 2,1]	15/22 (68,2 %)	1,2 [0,5; 1,6]	1,00 [0,47; 2,09]	0,9903
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	17/25 (68,0 %)	1,0 [0,5; 1,6]	26/33 (78,8 %)	1,3 [1,0; 1,6]	1,02 [0,55; 1,93]	0,9400
Männlich	21/34 (61,8 %)	1,1 [0,6; 3,7]	23/33 (69,7 %)	0,7 [0,5; 1,4]	0,68 [0,37; 1,26]	0,2178

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Rollenfunktion; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/10 (60,0 %)	1,2 [0,2; NE]	8/11 (72,7 %)	0,7 [0,5; 1,4]	0,79 [0,25; 2,53]	0,6927
Asiatisch	9/12 (75,0 %)	1,0 [0,5; NE]	14/17 (82,4 %)	1,0 [0,5; 2,3]	1,01 [0,41; 2,45]	0,9894
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	23/37 (62,2 %)	1,1 [0,7; 2,1]	27/38 (71,1 %)	1,2 [0,8; 1,7]	0,80 [0,45; 1,41]	0,4424
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	26/42 (61,9 %)	1,0 [0,7; 2,0]	34/46 (73,9 %)	1,4 [0,7; 1,7]	0,89 [0,52; 1,50]	0,6515
Hohes Risiko	9/14 (64,3 %)	1,6 [0,5; 6,3]	12/17 (70,6 %)	1,1 [0,5; 1,4]	0,50 [0,20; 1,28]	0,1420
Anderes	3/3 (100,0 %)	1,1 [0,5; NE]	3/3 (100,0 %)	0,8 [0,5; NE]	1,44 [0,23; 8,82]	0,6939
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/14 (57,1 %)	1,0 [0,5; NE]	17/20 (85,0 %)	0,7 [0,5; 1,6]	0,62 [0,25; 1,52]	0,2908
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	16/21 (76,2 %)	1,0 [0,5; 2,0]	18/23 (78,3 %)	1,1 [0,6; 1,4]	0,77 [0,37; 1,57]	0,4676
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/24 (58,3 %)	1,4 [0,7; NE]	14/23 (60,9 %)	1,4 [0,6; NE]	1,05 [0,49; 2,26]	0,9035
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	29/42 (69,0 %)	1,0 [0,7; 1,6]	36/45 (80,0 %)	1,3 [0,7; 1,5]	0,89 [0,54; 1,47]	0,6413
$> 5 \times 10^9/l$	9/17 (52,9 %)	1,4 [0,5; NE]	13/21 (61,9 %)	0,8 [0,5; NE]	0,62 [0,25; 1,56]	0,3071
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	13/23 (56,5 %)	1,4 [0,5; NE]	28/36 (77,8 %)	1,2 [0,7; 1,7]	0,72 [0,37; 1,42]	0,3411

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	24/35 (68,6 %)	1,1 [0,7; 2,1]	21/30 (70,0 %)	0,9 [0,5; 1,4]	0,82 [0,45; 1,51]	0,5228
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-19: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	34/56 (60,7 %)	1,0 [0,7; 2,0]	39/55 (70,9 %)	1,1 [0,8; 1,5]	0,85 [0,53; 1,36]	0,4859
nein	9/16 (56,3 %)	0,7 [0,5; NE]	11/19 (57,9 %)	1,0 [0,6; 1,9]	1,07 [0,43; 2,64]	0,8902
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	34/54 (63,0 %)	1,0 [0,6; 1,9]	38/53 (71,7 %)	1,1 [0,7; 1,5]	0,90 [0,55; 1,45]	0,6561
nein	9/18 (50,0 %)	1,7 [0,5; NE]	12/21 (57,1 %)	1,1 [0,7; NE]	0,84 [0,35; 2,01]	0,6929
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	25/48 (52,1 %)	1,0 [0,7; NE]	31/50 (62,0 %)	1,0 [0,7; 1,5]	0,77 [0,45; 1,32]	0,3403
Japan / Rest der Welt	18/24 (75,0 %)	1,0 [0,5; 1,7]	19/24 (79,2 %)	1,4 [0,8; 1,6]	1,22 [0,62; 2,38]	0,5653
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/33 (57,6 %)	1,0 [0,6; NE]	22/31 (71,0 %)	1,0 [0,7; 1,5]	0,86 [0,46; 1,63]	0,6481
≥ 75 Jahre	24/39 (61,5 %)	1,0 [0,6; 9,2]	28/43 (65,1 %)	1,1 [0,7; 1,8]	0,88 [0,50; 1,56]	0,6684
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	28/46 (60,9 %)	1,0 [0,7; 9,2]	32/50 (64,0 %)	1,2 [0,9; 1,6]	0,89 [0,53; 1,51]	0,6733
≥ 2	15/26 (57,7 %)	0,7 [0,5; NE]	18/24 (75,0 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,86 [0,41; 1,78]	0,6858
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	21/30 (70,0 %)	1,0 [0,5; 2,0]	25/36 (69,4 %)	1,2 [1,0; 1,5]	1,10 [0,60; 2,02]	0,7649

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	22/42 (52,4 %)	1,5 [0,6; NE]	25/38 (65,8 %)	1,0 [0,7; 1,9]	0,76 [0,42; 1,37]	0,3631
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/12 (58,3 %)	0,6 [0,5; NE]	10/12 (83,3 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,87 [0,32; 2,42]	0,7941
Asiatisch	12/15 (80,0 %)	1,0 [0,5; 1,7]	15/19 (78,9 %)	1,4 [0,7; 2,3]	1,24 [0,56; 2,74]	0,5977
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	24/45 (53,3 %)	1,5 [0,7; NE]	25/43 (58,1 %)	1,1 [0,7; 1,9]	0,85 [0,48; 1,51]	0,5895
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	30/51 (58,8 %)	1,0 [0,6; 9,2]	33/51 (64,7 %)	1,4 [1,0; 1,9]	1,00 [0,60; 1,68]	0,9885
Hohes Risiko	11/16 (68,8 %)	1,0 [0,5; 1,7]	14/20 (70,0 %)	0,9 [0,5; 1,2]	0,75 [0,33; 1,69]	0,4827
Anderes	2/5 (40,0 %)	NE [0,5; NE]	3/3 (100,0 %)	1,0 [0,8; NE]	0,38 [0,06; 2,52]	0,3021
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/16 (62,5 %)	1,2 [0,5; NE]	18/24 (75,0 %)	1,0 [0,7; 1,5]	0,80 [0,36; 1,77]	0,5731
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	16/28 (57,1 %)	1,0 [0,5; NE]	18/26 (69,2 %)	1,2 [0,7; 1,5]	0,74 [0,37; 1,47]	0,3837
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	17/28 (60,7 %)	1,0 [0,6; 9,2]	14/24 (58,3 %)	1,2 [0,5; NE]	1,16 [0,55; 2,45]	0,6954
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	32/51 (62,7 %)	1,0 [0,6; 2,0]	33/49 (67,3 %)	1,3 [0,9; 1,8]	0,97 [0,59; 1,61]	0,9207
$> 5 \times 10^9/l$	11/21 (52,4 %)	1,0 [0,5; NE]	17/25 (68,0 %)	1,0 [0,7; 1,3]	0,74 [0,34; 1,62]	0,4486
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	16/30 (53,3 %)	1,7 [0,5; NE]	25/40 (62,5 %)	1,2 [0,9; 2,3]	0,83 [0,44; 1,59]	0,5835
$> 50 \%$	26/41 (63,4 %)	1,0 [0,6; 1,4]	25/34 (73,5 %)	1,0 [0,7; 1,5]	0,81 [0,46; 1,44]	0,4744

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	28/45 (62,2 %)	1,0 [0,6; 2,0]	33/48 (68,8 %)	1,1 [0,8; 1,8]	0,94 [0,56; 1,58]	0,8163
nein	8/14 (57,1 %)	0,7 [0,5; NE]	10/18 (55,6 %)	1,1 [0,7; NE]	1,18 [0,45; 3,09]	0,7330
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	28/43 (65,1 %)	1,0 [0,6; 1,9]	32/46 (69,6 %)	1,1 [0,7; 1,8]	1,02 [0,60; 1,72]	0,9533
nein	8/16 (50,0 %)	1,7 [0,5; NE]	11/20 (55,0 %)	1,1 [0,7; NE]	0,89 [0,35; 2,23]	0,7974
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	20/39 (51,3 %)	1,0 [0,6; NE]	26/44 (59,1 %)	1,1 [0,7; 1,9]	0,83 [0,45; 1,52]	0,5477
Japan / Rest der Welt	16/20 (80,0 %)	0,8 [0,5; 1,7]	17/22 (77,3 %)	1,4 [0,7; 2,3]	1,34 [0,66; 2,71]	0,4183
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	12/20 (60,0 %)	1,0 [0,5; NE]	15/23 (65,2 %)	1,4 [0,7; 5,5]	1,13 [0,51; 2,49]	0,7640
≥ 75 Jahre	24/39 (61,5 %)	1,0 [0,6; 9,2]	28/43 (65,1 %)	1,1 [0,7; 1,8]	0,88 [0,50; 1,56]	0,6684
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	22/37 (59,5 %)	1,4 [0,7; NE]	27/44 (61,4 %)	1,3 [1,0; 1,9]	0,92 [0,51; 1,65]	0,7761
≥ 2	14/22 (63,6 %)	0,7 [0,5; 1,5]	16/22 (72,7 %)	1,0 [0,5; 2,3]	1,11 [0,50; 2,45]	0,7983
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	18/25 (72,0 %)	0,7 [0,5; 2,0]	23/33 (69,7 %)	1,2 [1,0; 1,6]	1,14 [0,60; 2,19]	0,6862
Männlich	18/34 (52,9 %)	1,0 [0,6; NE]	20/33 (60,6 %)	1,0 [0,7; 5,5]	0,86 [0,45; 1,66]	0,6612

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/10 (60,0 %)	0,5 [0,2; NE]	9/11 (81,8 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,90 [0,30; 2,73]	0,8558
Asiatisch	10/12 (83,3 %)	0,8 [0,5; NE]	13/17 (76,5 %)	1,4 [0,5; 5,5]	1,33 [0,56; 3,15]	0,5166
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	20/37 (54,1 %)	1,0 [0,6; NE]	21/38 (55,3 %)	1,2 [0,8; NE]	0,97 [0,52; 1,81]	0,9179
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	25/42 (59,5 %)	1,0 [0,6; 9,2]	28/46 (60,9 %)	1,5 [1,0; 5,5]	1,13 [0,65; 1,99]	0,6608
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	0,7 [0,5; 1,7]	12/17 (70,6 %)	0,8 [0,5; 1,2]	0,84 [0,35; 2,01]	0,6940
Anderes	1/3 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	3/3 (100,0 %)	1,0 [0,8; NE]	0,30 [0,03; 2,98]	0,2769
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/14 (64,3 %)	1,2 [0,5; NE]	14/20 (70,0 %)	1,0 [0,5; 5,5]	0,95 [0,39; 2,28]	0,9001
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	12/21 (57,1 %)	1,5 [0,5; NE]	16/23 (69,6 %)	1,2 [0,7; 1,6]	0,74 [0,34; 1,62]	0,4537
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/24 (62,5 %)	0,7 [0,6; 9,2]	13/23 (56,5 %)	1,3 [0,5; NE]	1,27 [0,58; 2,80]	0,5480
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	25/42 (59,5 %)	1,4 [0,6; 9,2]	29/45 (64,4 %)	1,4 [1,0; 1,9]	0,94 [0,54; 1,64]	0,8301
$> 5 \times 10^9/l$	11/17 (64,7 %)	0,7 [0,5; NE]	14/21 (66,7 %)	1,0 [0,5; 1,5]	1,13 [0,49; 2,58]	0,7749
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	12/23 (52,2 %)	1,9 [0,5; NE]	21/36 (58,3 %)	1,4 [0,9; 5,5]	0,88 [0,42; 1,84]	0,7407

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	23/35 (65,7 %)	0,7 [0,6; 1,4]	22/30 (73,3 %)	1,0 [0,7; 1,6]	0,91 [0,49; 1,69]	0,7690
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-20: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	28/56 (50,0 %)	2,1 [1,0; NE]	37/55 (67,3 %)	1,3 [0,9; 2,2]	0,64 [0,39; 1,07]	0,0877
nein	8/16 (50,0 %)	4,2 [0,6; NE]	13/19 (68,4 %)	1,2 [0,7; 1,6]	0,52 [0,21; 1,28]	0,1493
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	27/54 (50,0 %)	2,1 [1,0; NE]	36/53 (67,9 %)	1,1 [0,8; 1,6]	0,63 [0,38; 1,06]	0,0771
nein	9/18 (50,0 %)	6,3 [0,7; NE]	14/21 (66,7 %)	1,2 [0,7; 2,2]	0,55 [0,23; 1,28]	0,1593
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: Alter						
< 75 Jahre	16/33 (48,5 %)	8,1 [1,0; NE]	22/31 (71,0 %)	1,0 [0,7; 1,6]	0,60 [0,31; 1,16]	0,1232
≥ 75 Jahre	20/39 (51,3 %)	2,1 [1,0; NE]	28/43 (65,1 %)	1,2 [0,9; 2,2]	0,62 [0,34; 1,11]	0,1052
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
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	17/30 (56,7 %)	1,8 [1,0; NE]	26/36 (72,2 %)	1,1 [0,7; 1,6]	0,67 [0,36; 1,26]	0,2077

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	19/42 (45,2 %)	6,3 [1,0; NE]	24/38 (63,2 %)	1,2 [0,8; 2,5]	0,55 [0,29; 1,02]	0,0551
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/12 (66,7 %)	1,4 [0,5; NE]	8/12 (66,7 %)	1,0 [0,5; NE]	0,81 [0,28; 2,31]	0,6903
Asiatisch	9/15 (60,0 %)	1,4 [0,5; NE]	12/19 (63,2 %)	1,5 [0,9; NE]	1,01 [0,41; 2,50]	0,9778
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	19/45 (42,2 %)	6,3 [1,0; NE]	30/43 (69,8 %)	1,1 [0,7; 1,4]	0,44 [0,24; 0,79]	0,0047
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	25/51 (49,0 %)	2,1 [1,0; NE]	33/51 (64,7 %)	1,4 [1,0; 2,5]	0,77 [0,45; 1,31]	0,3325
Hohes Risiko	7/16 (43,8 %)	6,3 [1,0; NE]	15/20 (75,0 %)	0,9 [0,5; 1,2]	0,17 [0,06; 0,51]	0,0005
Anderes	4/5 (80,0 %)	1,4 [1,0; NE]	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,8; NE]	0,84 [0,15; 4,65]	0,8409
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/16 (50,0 %)	2,1 [0,5; NE]	15/24 (62,5 %)	1,1 [0,7; 3,8]	0,72 [0,30; 1,75]	0,4681
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	12/28 (42,9 %)	6,3 [1,6; NE]	20/26 (76,9 %)	1,2 [0,7; 2,2]	0,33 [0,16; 0,70]	0,0023
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	16/28 (57,1 %)	1,0 [0,7; NE]	15/24 (62,5 %)	1,1 [0,5; 2,5]	0,97 [0,47; 2,01]	0,9315
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	27/51 (52,9 %)	2,1 [1,0; NE]	35/49 (71,4 %)	1,2 [0,8; 1,6]	0,63 [0,38; 1,06]	0,0786
$> 5 \times 10^9/l$	9/21 (42,9 %)	6,3 [0,9; NE]	15/25 (60,0 %)	1,3 [0,8; 3,8]	0,58 [0,25; 1,34]	0,1986
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	15/30 (50,0 %)	2,1 [1,0; NE]	27/40 (67,5 %)	1,4 [1,0; 2,5]	0,66 [0,35; 1,26]	0,2071
$> 50 \%$	20/41 (48,8 %)	2,1 [1,0; NE]	23/34 (67,6 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,50 [0,27; 0,92]	0,0246

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	21/45 (46,7 %)	2,1 [1,0; NE]	31/48 (64,6 %)	1,3 [0,9; 2,5]	0,70 [0,40; 1,24]	0,2211
nein	7/14 (50,0 %)	2,1 [0,7; NE]	12/18 (66,7 %)	1,1 [0,7; 1,6]	0,49 [0,19; 1,26]	0,1317
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	20/43 (46,5 %)	2,1 [1,0; NE]	30/46 (65,2 %)	1,1 [0,9; 2,5]	0,69 [0,38; 1,23]	0,2041
nein	8/16 (50,0 %)	6,3 [0,7; NE]	13/20 (65,0 %)	1,2 [0,7; 2,2]	0,52 [0,21; 1,28]	0,1510
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	15/39 (38,5 %)	6,3 [1,0; NE]	28/44 (63,6 %)	1,1 [0,7; 2,2]	0,45 [0,24; 0,85]	0,0125
Japan / Rest der Welt	13/20 (65,0 %)	1,2 [0,5; NE]	15/22 (68,2 %)	1,5 [0,9; 5,7]	1,12 [0,52; 2,42]	0,7740
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/20 (40,0 %)	NE [0,5; NE]	15/23 (65,2 %)	1,0 [0,7; NE]	0,59 [0,24; 1,45]	0,2476
≥ 75 Jahre	20/39 (51,3 %)	2,1 [1,0; NE]	28/43 (65,1 %)	1,2 [0,9; 2,2]	0,62 [0,34; 1,11]	0,1052
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
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	13/25 (52,0 %)	2,1 [0,7; NE]	23/33 (69,7 %)	1,2 [0,9; 2,2]	0,69 [0,34; 1,40]	0,2998
Männlich	15/34 (44,1 %)	6,3 [1,0; NE]	20/33 (60,6 %)	1,2 [0,8; 2,5]	0,60 [0,31; 1,20]	0,1446

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Emotionale Funktion; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/10 (60,0 %)	1,4 [0,2; NE]	7/11 (63,6 %)	1,0 [0,5; NE]	0,80 [0,26; 2,51]	0,7076
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	1,0 [0,5; NE]	11/17 (64,7 %)	1,6 [0,7; NE]	1,08 [0,40; 2,95]	0,8771
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	15/37 (40,5 %)	6,3 [1,0; NE]	25/38 (65,8 %)	1,2 [0,8; 2,5]	0,48 [0,25; 0,92]	0,0230
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	20/42 (47,6 %)	2,1 [0,7; NE]	28/46 (60,9 %)	1,6 [1,0; 3,7]	0,84 [0,46; 1,51]	0,5573
Hohes Risiko	6/14 (42,9 %)	6,3 [1,0; NE]	13/17 (76,5 %)	0,9 [0,5; 1,2]	0,17 [0,05; 0,55]	0,0011
Anderes	2/3 (66,7 %)	1,4 [1,2; NE]	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,8; NE]	0,58 [0,08; 4,26]	0,5860
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	7/14 (50,0 %)	2,1 [0,5; NE]	12/20 (60,0 %)	1,0 [0,5; NE]	0,78 [0,29; 2,07]	0,6110
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	7/21 (33,3 %)	6,3 [1,4; NE]	17/23 (73,9 %)	1,2 [0,7; 2,2]	0,31 [0,13; 0,76]	0,0066
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/24 (58,3 %)	1,0 [0,7; NE]	14/23 (60,9 %)	1,1 [0,5; NE]	1,06 [0,49; 2,30]	0,8783
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	20/42 (47,6 %)	2,1 [1,0; NE]	31/45 (68,9 %)	1,2 [0,9; 2,2]	0,62 [0,35; 1,11]	0,1080
$> 5 \times 10^9/l$	8/17 (47,1 %)	6,3 [0,7; NE]	12/21 (57,1 %)	1,1 [0,7; NE]	0,69 [0,28; 1,70]	0,4133
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	11/23 (47,8 %)	2,1 [0,6; NE]	23/36 (63,9 %)	1,5 [1,0; 3,7]	0,72 [0,34; 1,51]	0,3828

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	16/35 (45,7 %)	2,1 [1,0; NE]	20/30 (66,7 %)	1,1 [0,7; 1,4]	0,51 [0,26; 1,02]	0,0519
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-21: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	35/56 (62,5 %)	1,0 [0,6; 2,0]	40/55 (72,7 %)	1,1 [0,7; 1,4]	0,94 [0,59; 1,51]	0,8091
nein	13/16 (81,3 %)	0,6 [0,5; 1,0]	13/19 (68,4 %)	0,8 [0,5; 1,2]	1,31 [0,57; 3,01]	0,5212
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	33/54 (61,1 %)	1,0 [0,7; 2,1]	38/53 (71,7 %)	1,1 [0,7; 1,4]	0,90 [0,56; 1,47]	0,6814
nein	15/18 (83,3 %)	0,6 [0,5; 1,0]	15/21 (71,4 %)	1,0 [0,5; 1,2]	1,55 [0,71; 3,38]	0,2714
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	33/48 (68,8 %)	0,7 [0,6; 1,1]	35/50 (70,0 %)	1,0 [0,6; 1,4]	1,08 [0,66; 1,77]	0,7702
Japan / Rest der Welt	15/24 (62,5 %)	1,0 [0,5; NE]	18/24 (75,0 %)	1,0 [0,7; 1,5]	0,88 [0,43; 1,80]	0,7308
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	23/33 (69,7 %)	0,6 [0,5; 1,4]	21/31 (67,7 %)	1,0 [0,7; 2,5]	1,31 [0,71; 2,44]	0,3909
≥ 75 Jahre	25/39 (64,1 %)	1,0 [0,7; 2,1]	32/43 (74,4 %)	1,0 [0,6; 1,2]	0,81 [0,47; 1,39]	0,4390
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	28/46 (60,9 %)	1,0 [0,6; 2,0]	38/50 (76,0 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,78 [0,47; 1,29]	0,3282
≥ 2	20/26 (76,9 %)	0,6 [0,5; 1,0]	15/24 (62,5 %)	1,0 [0,5; NE]	1,64 [0,81; 3,36]	0,1694
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	22/30 (73,3 %)	1,0 [0,5; 1,4]	26/36 (72,2 %)	1,1 [0,6; 1,5]	1,24 [0,68; 2,26]	0,4778

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	26/42 (61,9 %)	0,9 [0,5; 2,1]	27/38 (71,1 %)	0,9 [0,7; 1,4]	0,87 [0,50; 1,52]	0,6164
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/12 (58,3 %)	1,2 [0,5; NE]	7/12 (58,3 %)	1,4 [0,5; NE]	1,16 [0,38; 3,56]	0,7946
Asiatisch	9/15 (60,0 %)	1,0 [0,5; NE]	15/19 (78,9 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,79 [0,33; 1,89]	0,6010
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	32/45 (71,1 %)	0,7 [0,6; 1,1]	31/43 (72,1 %)	1,0 [0,7; 1,2]	1,07 [0,64; 1,79]	0,7908
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	32/51 (62,7 %)	1,0 [0,6; 2,0]	35/51 (68,6 %)	1,0 [0,6; 2,3]	1,02 [0,61; 1,68]	0,9531
Hohes Risiko	12/16 (75,0 %)	0,6 [0,5; 1,6]	15/20 (75,0 %)	1,0 [0,7; 1,3]	1,00 [0,45; 2,22]	0,9967
Anderes	4/5 (80,0 %)	1,1 [0,4; NE]	3/3 (100,0 %)	0,8 [0,5; NE]	0,88 [0,19; 4,02]	0,8674
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/16 (62,5 %)	0,9 [0,5; NE]	19/24 (79,2 %)	0,8 [0,5; 1,1]	0,71 [0,32; 1,59]	0,4052
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/28 (71,4 %)	0,6 [0,5; 1,4]	20/26 (76,9 %)	1,1 [0,7; 1,4]	1,10 [0,58; 2,09]	0,7740
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	18/28 (64,3 %)	1,0 [0,6; 2,1]	14/24 (58,3 %)	1,4 [0,5; NE]	1,26 [0,61; 2,60]	0,5401
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	35/51 (68,6 %)	1,0 [0,6; 1,5]	36/49 (73,5 %)	1,1 [0,7; 1,4]	1,04 [0,64; 1,68]	0,8827
$> 5 \times 10^9/l$	13/21 (61,9 %)	0,7 [0,5; NE]	17/25 (68,0 %)	1,0 [0,5; 1,4]	0,99 [0,46; 2,10]	0,9767
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	20/30 (66,7 %)	1,0 [0,5; 2,0]	27/40 (67,5 %)	1,2 [0,9; 2,3]	1,18 [0,65; 2,15]	0,5782
$> 50 \%$	27/41 (65,9 %)	0,7 [0,5; 1,0]	26/34 (76,5 %)	0,7 [0,5; 1,1]	0,81 [0,46; 1,42]	0,4567

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	27/45 (60,0 %)	1,0 [0,6; 2,1]	34/48 (70,8 %)	1,1 [0,7; 2,2]	0,95 [0,56; 1,60]	0,8340
nein	11/14 (78,6 %)	0,6 [0,5; 1,2]	13/18 (72,2 %)	0,8 [0,5; 1,2]	0,99 [0,41; 2,38]	0,9800
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	25/43 (58,1 %)	1,0 [0,6; 2,1]	32/46 (69,6 %)	1,1 [0,7; 2,3]	0,89 [0,52; 1,54]	0,6871
nein	13/16 (81,3 %)	0,6 [0,5; 1,0]	15/20 (75,0 %)	0,9 [0,5; 1,2]	1,24 [0,55; 2,79]	0,6095
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	25/39 (64,1 %)	0,7 [0,5; 2,0]	31/44 (70,5 %)	1,1 [0,5; 1,4]	0,91 [0,52; 1,58]	0,7343
Japan / Rest der Welt	13/20 (65,0 %)	1,0 [0,5; NE]	16/22 (72,7 %)	1,0 [0,7; 2,3]	0,96 [0,45; 2,08]	0,9238
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	13/20 (65,0 %)	0,6 [0,5; NE]	15/23 (65,2 %)	1,2 [0,7; NE]	1,23 [0,56; 2,73]	0,6030
≥ 75 Jahre	25/39 (64,1 %)	1,0 [0,7; 2,1]	32/43 (74,4 %)	1,0 [0,6; 1,2]	0,81 [0,47; 1,39]	0,4390
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	22/37 (59,5 %)	1,0 [0,6; NE]	34/44 (77,3 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,74 [0,43; 1,29]	0,2915
≥ 2	16/22 (72,7 %)	0,7 [0,5; 2,1]	13/22 (59,1 %)	1,0 [0,5; NE]	1,51 [0,69; 3,31]	0,2967
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	17/25 (68,0 %)	1,0 [0,5; 2,0]	23/33 (69,7 %)	1,2 [1,0; 2,2]	1,20 [0,61; 2,32]	0,5989
Männlich	21/34 (61,8 %)	0,9 [0,5; 2,1]	24/33 (72,7 %)	0,8 [0,5; 1,4]	0,76 [0,41; 1,41]	0,3876

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Soziale Funktion; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/10 (50,0 %)	2,1 [0,2; NE]	7/11 (63,6 %)	1,0 [0,5; NE]	0,81 [0,24; 2,72]	0,7281
Asiatisch	8/12 (66,7 %)	0,9 [0,5; NE]	13/17 (76,5 %)	1,0 [0,7; 2,3]	1,02 [0,39; 2,63]	0,9686
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	25/37 (67,6 %)	0,9 [0,5; 1,6]	27/38 (71,1 %)	1,1 [0,7; 1,4]	0,98 [0,56; 1,73]	0,9475
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	26/42 (61,9 %)	1,0 [0,6; 2,1]	31/46 (67,4 %)	1,1 [0,6; 2,3]	1,06 [0,61; 1,83]	0,8482
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	0,6 [0,5; 2,1]	13/17 (76,5 %)	1,0 [0,7; 1,2]	0,81 [0,33; 1,98]	0,6472
Anderes	2/3 (66,7 %)	1,2 [1,1; NE]	3/3 (100,0 %)	0,8 [0,5; NE]	0,42 [0,07; 2,63]	0,3430
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/14 (57,1 %)	1,5 [0,5; NE]	15/20 (75,0 %)	0,8 [0,5; 1,4]	0,67 [0,27; 1,64]	0,3740
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	13/21 (61,9 %)	1,0 [0,5; NE]	19/23 (82,6 %)	1,0 [0,7; 1,4]	0,68 [0,32; 1,42]	0,2998
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	17/24 (70,8 %)	0,9 [0,5; 1,1]	13/23 (56,5 %)	1,4 [0,5; NE]	1,63 [0,76; 3,51]	0,2060
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	28/42 (66,7 %)	1,0 [0,5; 2,0]	33/45 (73,3 %)	1,1 [0,7; 1,5]	1,00 [0,59; 1,70]	0,9966
$> 5 \times 10^9/l$	10/17 (58,8 %)	0,9 [0,5; NE]	14/21 (66,7 %)	0,8 [0,5; 1,4]	0,87 [0,37; 2,02]	0,7451
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	15/23 (65,2 %)	1,0 [0,5; 2,1]	24/36 (66,7 %)	1,4 [0,9; 2,5]	1,17 [0,60; 2,29]	0,6403

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	22/35 (62,9 %)	0,9 [0,5; 2,1]	23/30 (76,7 %)	0,7 [0,5; 1,1]	0,72 [0,38; 1,33]	0,2909
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-22: Subgruppenergebnisse für EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	33/56 (58,9 %)	1,1 [0,7; 2,1]	35/55 (63,6 %)	1,5 [1,0; 2,5]	0,98 [0,60; 1,60]	0,9426
nein	13/16 (81,3 %)	1,0 [0,5; 1,3]	11/19 (57,9 %)	0,7 [0,5; 1,2]	1,10 [0,48; 2,52]	0,8130
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	33/54 (61,1 %)	1,1 [0,7; 2,1]	34/53 (64,2 %)	1,5 [1,0; 2,5]	1,05 [0,64; 1,71]	0,8593
nein	13/18 (72,2 %)	1,2 [0,5; 2,1]	12/21 (57,1 %)	0,7 [0,5; NE]	0,91 [0,41; 2,05]	0,8245
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	30/48 (62,5 %)	1,3 [0,7; 2,1]	31/50 (62,0 %)	1,1 [0,7; 1,9]	0,83 [0,50; 1,40]	0,4905
Japan / Rest der Welt	16/24 (66,7 %)	0,8 [0,5; 2,1]	15/24 (62,5 %)	1,5 [0,7; NE]	1,47 [0,71; 3,06]	0,2976
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/33 (57,6 %)	1,2 [0,5; NE]	19/31 (61,3 %)	1,1 [0,7; NE]	1,01 [0,52; 1,94]	0,9801
≥ 75 Jahre	27/39 (69,2 %)	1,0 [0,7; 1,8]	27/43 (62,8 %)	1,1 [0,7; 1,9]	1,05 [0,61; 1,82]	0,8615
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	31/46 (67,4 %)	1,1 [0,7; 1,8]	33/50 (66,0 %)	1,1 [0,7; 1,9]	0,96 [0,58; 1,60]	0,8780
≥ 2	15/26 (57,7 %)	1,4 [0,6; NE]	13/24 (54,2 %)	1,5 [0,7; NE]	1,19 [0,56; 2,55]	0,6495
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	21/30 (70,0 %)	1,2 [0,7; 1,8]	22/36 (61,1 %)	1,2 [0,6; 3,8]	1,24 [0,67; 2,30]	0,4923

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	25/42 (59,5 %)	1,1 [0,6; 2,1]	24/38 (63,2 %)	1,0 [0,7; 2,5]	0,89 [0,50; 1,59]	0,6997
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/12 (50,0 %)	1,4 [0,5; NE]	7/12 (58,3 %)	1,5 [0,5; NE]	1,13 [0,35; 3,69]	0,8388
Asiatisch	11/15 (73,3 %)	0,6 [0,5; 2,1]	11/19 (57,9 %)	1,5 [0,5; NE]	1,88 [0,78; 4,56]	0,1574
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	29/45 (64,4 %)	1,2 [0,7; 2,1]	28/43 (65,1 %)	1,1 [0,7; 1,9]	0,82 [0,48; 1,39]	0,4521
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	30/51 (58,8 %)	1,0 [0,7; NE]	31/51 (60,8 %)	1,5 [0,7; 3,8]	1,04 [0,62; 1,75]	0,8844
Hohes Risiko	13/16 (81,3 %)	1,3 [0,5; 2,1]	13/20 (65,0 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,85 [0,38; 1,92]	0,7013
Anderes	3/5 (60,0 %)	1,2 [0,4; NE]	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,8; NE]	0,83 [0,14; 5,06]	0,8410
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	7/16 (43,8 %)	NE [0,6; NE]	16/24 (66,7 %)	1,0 [0,7; 3,8]	0,58 [0,23; 1,44]	0,2330
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	19/28 (67,9 %)	1,1 [0,5; 2,1]	16/26 (61,5 %)	1,2 [0,6; 2,3]	1,11 [0,56; 2,20]	0,7594
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	20/28 (71,4 %)	0,7 [0,5; 1,8]	14/24 (58,3 %)	1,3 [0,5; 7,5]	1,39 [0,68; 2,83]	0,3639
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	35/51 (68,6 %)	1,1 [0,7; 1,6]	33/49 (67,3 %)	1,2 [0,6; 1,9]	1,00 [0,61; 1,64]	0,9866
$> 5 \times 10^9/l$	11/21 (52,4 %)	1,2 [0,5; NE]	13/25 (52,0 %)	1,1 [0,7; NE]	1,05 [0,46; 2,40]	0,8988
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	17/30 (56,7 %)	1,4 [0,9; NE]	24/40 (60,0 %)	1,5 [0,8; 3,8]	0,89 [0,47; 1,70]	0,7326
$> 50 \%$	28/41 (68,3 %)	0,7 [0,6; 1,8]	22/34 (64,7 %)	1,0 [0,7; 1,9]	1,09 [0,61; 1,94]	0,7719

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

Endpunkt Subgruppe	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						
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	27/45 (60,0 %)	1,4 [0,6; 2,1]	28/48 (58,3 %)	1,9 [1,1; 7,5]	1,22 [0,70; 2,11]	0,4798
nein	12/14 (85,7 %)	1,0 [0,5; 1,3]	11/18 (61,1 %)	0,7 [0,5; 1,2]	1,01 [0,43; 2,35]	0,9825
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	27/43 (62,8 %)	1,1 [0,6; 2,1]	27/46 (58,7 %)	1,9 [1,1; 7,5]	1,32 [0,76; 2,30]	0,3190
nein	12/16 (75,0 %)	1,2 [0,5; 1,6]	12/20 (60,0 %)	0,7 [0,5; 1,2]	0,81 [0,35; 1,88]	0,6283
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	25/39 (64,1 %)	1,4 [0,7; 2,1]	26/44 (59,1 %)	1,1 [0,7; 2,5]	0,94 [0,53; 1,65]	0,8183
Japan / Rest der Welt	14/20 (70,0 %)	0,6 [0,5; 2,1]	13/22 (59,1 %)	1,9 [0,7; NE]	1,89 [0,84; 4,24]	0,1165
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	12/20 (60,0 %)	1,2 [0,5; NE]	12/23 (52,2 %)	2,5 [0,6; NE]	1,48 [0,63; 3,46]	0,3650
≥ 75 Jahre	27/39 (69,2 %)	1,0 [0,7; 1,8]	27/43 (62,8 %)	1,1 [0,7; 1,9]	1,05 [0,61; 1,82]	0,8615
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	25/37 (67,6 %)	1,2 [0,6; 1,8]	28/44 (63,6 %)	1,1 [0,7; 2,5]	1,04 [0,60; 1,83]	0,8821
≥ 2	14/22 (63,6 %)	1,0 [0,5; NE]	11/22 (50,0 %)	1,9 [0,7; NE]	1,56 [0,69; 3,52]	0,2833
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	18/25 (72,0 %)	1,3 [0,7; 1,8]	19/33 (57,6 %)	1,5 [1,0; NE]	1,42 [0,73; 2,78]	0,2994
Männlich	21/34 (61,8 %)	1,0 [0,5; 2,1]	20/33 (60,6 %)	1,0 [0,5; 2,5]	1,03 [0,54; 1,95]	0,9329

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

Endpunkt Subgruppe	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 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/10 (50,0 %)	1,4 [0,2; NE]	7/11 (63,6 %)	1,3 [0,5; NE]	0,94 [0,27; 3,31]	0,9248
Asiatisch	9/12 (75,0 %)	0,5 [0,5; NE]	9/17 (52,9 %)	2,3 [0,5; NE]	2,44 [0,88; 6,74]	0,0787
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	25/37 (67,6 %)	1,2 [0,7; 1,8]	23/38 (60,5 %)	1,2 [0,7; 2,5]	1,00 [0,56; 1,79]	0,9899
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	25/42 (59,5 %)	1,0 [0,6; NE]	27/46 (58,7 %)	1,9 [0,8; 3,8]	1,20 [0,68; 2,12]	0,5354
Hohes Risiko	12/14 (85,7 %)	1,3 [0,5; 2,1]	10/17 (58,8 %)	0,9 [0,5; NE]	1,06 [0,44; 2,57]	0,8928
Anderes	2/3 (66,7 %)	1,2 [1,1; NE]	2/3 (66,7 %)	1,0 [0,8; NE]	0,58 [0,08; 4,26]	0,5860
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/14 (42,9 %)	NE [0,5; NE]	12/20 (60,0 %)	1,9 [0,5; NE]	0,69 [0,25; 1,93]	0,4802
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	15/21 (71,4 %)	1,2 [0,5; 2,1]	14/23 (60,9 %)	1,2 [0,5; 2,3]	1,16 [0,54; 2,49]	0,6970
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	18/24 (75,0 %)	0,7 [0,5; 1,4]	13/23 (56,5 %)	1,5 [0,5; NE]	1,70 [0,80; 3,59]	0,1617
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	29/42 (69,0 %)	1,2 [0,7; 1,8]	29/45 (64,4 %)	1,2 [0,6; 2,3]	1,13 [0,66; 1,93]	0,6669
$> 5 \times 10^9/l$	10/17 (58,8 %)	1,0 [0,5; NE]	10/21 (47,6 %)	1,5 [0,7; NE]	1,41 [0,57; 3,48]	0,4498
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	14/23 (60,9 %)	1,4 [0,6; NE]	21/36 (58,3 %)	1,5 [0,8; 7,5]	1,15 [0,56; 2,33]	0,7080

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	24/35 (68,6 %)	0,7 [0,5; 1,8]	18/30 (60,0 %)	1,1 [0,6; 1,9]	1,21 [0,64; 2,29]	0,5556
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; 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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-23: Subgruppenergebnisse für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	24/56 (42,9 %)	4,3 [2,4; NE]	8/55 (14,5 %)	NE [NE; NE]	3,18 [1,43; 7,08]	0,0028
nein	2/16 (12,5 %)	NE [NE; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,15; 7,70]	0,9366
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	23/54 (42,6 %)	4,6 [2,4; NE]	8/53 (15,1 %)	NE [NE; NE]	2,96 [1,32; 6,63]	0,0056
nein	3/18 (16,7 %)	NE [2,8; NE]	2/21 (9,5 %)	NE [NE; NE]	1,52 [0,25; 9,15]	0,6425
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	17/48 (35,4 %)	NE [2,2; NE]	7/50 (14,0 %)	NE [NE; NE]	2,46 [1,02; 5,95]	0,0392
Japan / Rest der Welt	9/24 (37,5 %)	5,0 [2,7; NE]	3/24 (12,5 %)	NE [NE; NE]	3,13 [0,85; 11,60]	0,0716
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	11/33 (33,3 %)	NE [2,4; NE]	7/31 (22,6 %)	NE [3,6; NE]	1,52 [0,58; 3,93]	0,3896
≥ 75 Jahre	15/39 (38,5 %)	5,9 [2,4; NE]	3/43 (7,0 %)	NE [NE; NE]	4,76 [1,37; 16,50]	0,0066
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	19/46 (41,3 %)	5,0 [2,4; NE]	8/50 (16,0 %)	NE [NE; NE]	2,38 [1,04; 5,44]	0,0350
≥ 2	7/26 (26,9 %)	5,9 [2,4; NE]	2/24 (8,3 %)	NE [NE; NE]	3,65 [0,76; 17,65]	0,0846
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	13/30 (43,3 %)	2,2 [2,0; NE]	4/36 (11,1 %)	NE [NE; NE]	5,40 [1,75; 16,67]	0,0011

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	13/42 (31,0 %)	NE [3,7; NE]	6/38 (15,8 %)	NE [NE; NE]	1,29 [0,48; 3,43]	0,6125
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/12 (41,7 %)	2,8 [1,3; NE]	4/12 (33,3 %)	NE [0,1; NE]	0,97 [0,24; 3,94]	0,9710
Asiatisch	6/15 (40,0 %)	4,6 [2,4; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	7,38 [0,88; 61,96]	0,0314
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	15/45 (33,3 %)	NE [2,2; NE]	5/43 (11,6 %)	NE [NE; NE]	3,00 [1,09; 8,27]	0,0261
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	21/51 (41,2 %)	5,0 [2,4; NE]	9/51 (17,6 %)	NE [NE; NE]	2,14 [0,98; 4,70]	0,0512
Hohes Risiko	3/16 (18,8 %)	NE [1,9; NE]	1/20 (5,0 %)	NE [NE; NE]	3,73 [0,39; 36,11]	0,2222
Anderes	2/5 (40,0 %)	2,6 [2,4; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/16 (18,8 %)	NE [5,9; NE]	3/24 (12,5 %)	NE [2,3; NE]	1,09 [0,22; 5,46]	0,9120
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	7/28 (25,0 %)	NE [2,8; NE]	2/26 (7,7 %)	NE [NE; NE]	3,39 [0,70; 16,38]	0,1061
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	16/28 (57,1 %)	2,7 [2,0; 4,6]	5/24 (20,8 %)	NE [3,6; NE]	3,14 [1,14; 8,59]	0,0191
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	23/51 (45,1 %)	2,8 [2,1; 5,9]	8/49 (16,3 %)	NE [NE; NE]	3,21 [1,43; 7,19]	0,0028
$> 5 \times 10^9/l$	3/21 (14,3 %)	NE [5,0; NE]	2/25 (8,0 %)	NE [NE; NE]	1,20 [0,20; 7,40]	0,8429
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	12/30 (40,0 %)	5,9 [2,1; NE]	5/40 (12,5 %)	NE [NE; NE]	3,23 [1,13; 9,19]	0,0205
$> 50 \%$	14/41 (34,1 %)	5,0 [2,7; NE]	5/34 (14,7 %)	NE [NE; NE]	1,79 [0,64; 5,02]	0,2620

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

Endpunkt Subgruppe	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						
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	30/57 (52,6 %)	2,8 [2,1; 4,9]	14/55 (25,5 %)	NE [3,6; NE]	2,30 [1,22; 4,35]	0,0084
nein	4/16 (25,0 %)	NE [1,5; NE]	2/20 (10,0 %)	NE [NE; NE]	2,58 [0,47; 14,10]	0,2576
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	29/55 (52,7 %)	2,7 [2,0; 4,9]	14/53 (26,4 %)	NE [3,6; NE]	2,15 [1,13; 4,07]	0,0168
nein	5/18 (27,8 %)	NE [1,8; NE]	2/22 (9,1 %)	NE [NE; NE]	3,06 [0,59; 15,79]	0,1601
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	23/49 (46,9 %)	2,4 [1,9; NE]	9/51 (17,6 %)	NE [NE; NE]	2,95 [1,36; 6,41]	0,0042
Japan / Rest der Welt	11/24 (45,8 %)	4,6 [2,4; 5,9]	7/24 (29,2 %)	NE [2,0; NE]	1,45 [0,56; 3,76]	0,4468
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/34 (44,1 %)	3,7 [2,0; NE]	9/31 (29,0 %)	NE [2,3; NE]	1,77 [0,77; 4,07]	0,1725
≥ 75 Jahre	19/39 (48,7 %)	2,8 [2,0; NE]	7/44 (15,9 %)	NE [4,6; NE]	2,73 [1,14; 6,53]	0,0191
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	24/46 (52,2 %)	2,8 [2,0; NE]	12/51 (23,5 %)	NE [4,6; NE]	2,11 [1,05; 4,24]	0,0323
≥ 2	10/27 (37,0 %)	4,6 [2,1; NE]	4/24 (16,7 %)	NE [2,3; NE]	2,57 [0,80; 8,23]	0,0987
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	15/31 (48,4 %)	2,1 [1,8; 5,9]	9/37 (24,3 %)	NE [3,6; NE]	2,63 [1,14; 6,07]	0,0190
Männlich	19/42 (45,2 %)	4,9 [2,7; NE]	7/38 (18,4 %)	NE [2,9; NE]	1,95 [0,81; 4,66]	0,1280

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/12 (41,7 %)	2,8 [1,3; NE]	4/12 (33,3 %)	NE [0,1; NE]	1,19 [0,32; 4,47]	0,7995
Asiatisch	8/15 (53,3 %)	4,6 [2,4; 5,0]	4/19 (21,1 %)	NE [2,0; NE]	2,15 [0,64; 7,21]	0,2034
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	21/46 (45,7 %)	3,4 [2,0; NE]	8/44 (18,2 %)	NE [4,6; NE]	2,94 [1,29; 6,68]	0,0070
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	29/52 (55,8 %)	3,4 [2,0; 5,0]	13/52 (25,0 %)	NE [3,6; NE]	2,23 [1,15; 4,31]	0,0146
Hohes Risiko	3/16 (18,8 %)	NE [1,9; NE]	2/20 (10,0 %)	NE [4,6; NE]	1,94 [0,32; 11,71]	0,4613
Anderes	2/5 (40,0 %)	2,6 [2,4; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,7; NE]	1,41 [0,12; 15,84]	0,7822
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/16 (37,5 %)	5,9 [1,5; NE]	4/24 (16,7 %)	NE [2,3; NE]	1,97 [0,55; 7,01]	0,2888
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	9/28 (32,1 %)	NE [1,9; NE]	6/27 (22,2 %)	NE [4,6; NE]	1,50 [0,53; 4,25]	0,4427
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	19/29 (65,5 %)	2,4 [2,0; 4,3]	6/24 (25,0 %)	NE [2,9; NE]	3,13 [1,24; 7,88]	0,0107
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	27/52 (51,9 %)	2,7 [2,0; 4,6]	13/50 (26,0 %)	NE [3,6; NE]	2,47 [1,27; 4,81]	0,0062
$> 5 \times 10^9/l$	7/21 (33,3 %)	NE [2,2; NE]	3/25 (12,0 %)	NE [NE; NE]	1,89 [0,48; 7,39]	0,3534
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	17/31 (54,8 %)	2,1 [1,5; NE]	11/40 (27,5 %)	NE [3,6; NE]	2,15 [1,00; 4,61]	0,0453
$> 50 \%$	17/41 (41,5 %)	4,3 [2,4; NE]	5/35 (14,3 %)	NE [NE; NE]	2,64 [0,97; 7,19]	0,0484

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

Endpunkt Subgruppe	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						
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	23/45 (51,1 %)	3,4 [2,1; 5,9]	13/48 (27,1 %)	NE [3,6; NE]	1,87 [0,95; 3,71]	0,0677
nein	3/14 (21,4 %)	NE [1,5; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	4,34 [0,45; 42,00]	0,1663
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	22/43 (51,2 %)	3,4 [2,1; 5,9]	13/46 (28,3 %)	NE [2,9; NE]	1,72 [0,86; 3,42]	0,1183
nein	4/16 (25,0 %)	NE [1,8; NE]	1/21 (4,8 %)	NE [NE; NE]	5,34 [0,60; 47,95]	0,0935
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	17/39 (43,6 %)	4,3 [2,0; NE]	7/45 (15,6 %)	NE [NE; NE]	2,73 [1,13; 6,62]	0,0202
Japan / Rest der Welt	9/20 (45,0 %)	4,6 [2,4; NE]	7/22 (31,8 %)	NE [2,0; NE]	1,35 [0,50; 3,65]	0,5549
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/20 (35,0 %)	5,0 [2,1; NE]	7/23 (30,4 %)	NE [2,3; NE]	1,15 [0,40; 3,30]	0,7907
≥ 75 Jahre	19/39 (48,7 %)	2,8 [2,0; NE]	7/44 (15,9 %)	NE [4,6; NE]	2,73 [1,14; 6,53]	0,0191
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	19/37 (51,4 %)	2,8 [2,0; NE]	10/45 (22,2 %)	NE [4,6; NE]	2,05 [0,95; 4,43]	0,0630
≥ 2	7/22 (31,8 %)	5,9 [2,1; NE]	4/22 (18,2 %)	NE [2,3; NE]	1,91 [0,56; 6,55]	0,2964
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	13/25 (52,0 %)	2,1 [1,8; 5,9]	9/34 (26,5 %)	NE [3,6; NE]	2,27 [0,96; 5,35]	0,0542
Männlich	13/34 (38,2 %)	NE [2,7; NE]	5/33 (15,2 %)	NE [2,9; NE]	1,85 [0,65; 5,22]	0,2394

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/10 (40,0 %)	4,3 [1,4; NE]	3/11 (27,3 %)	NE [0,1; NE]	1,30 [0,29; 5,93]	0,7298
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	4,6 [2,0; NE]	4/17 (23,5 %)	NE [2,0; NE]	1,89 [0,53; 6,75]	0,3165
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	16/37 (43,2 %)	4,3 [2,0; NE]	7/39 (17,9 %)	NE [4,6; NE]	2,46 [1,01; 5,99]	0,0416
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	21/42 (50,0 %)	4,3 [2,0; NE]	11/47 (23,4 %)	NE [3,6; NE]	2,00 [0,96; 4,16]	0,0594
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	NE [1,9; NE]	2/17 (11,8 %)	NE [4,6; NE]	1,76 [0,29; 10,63]	0,5300
Anderes	2/3 (66,7 %)	2,6 [2,4; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,7; NE]	1,62 [0,14; 18,31]	0,6949
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/14 (35,7 %)	NE [1,5; NE]	3/20 (15,0 %)	NE [2,3; NE]	1,91 [0,45; 8,07]	0,3704
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	6/21 (28,6 %)	NE [2,0; NE]	5/24 (20,8 %)	NE [4,6; NE]	1,22 [0,37; 4,03]	0,7428
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/24 (62,5 %)	2,4 [1,8; 4,3]	6/23 (26,1 %)	NE [2,9; NE]	2,89 [1,12; 7,49]	0,0223
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	21/42 (50,0 %)	2,8 [2,0; 5,9]	12/46 (26,1 %)	NE [3,6; NE]	2,08 [1,02; 4,25]	0,0398
$> 5 \times 10^9/l$	5/17 (29,4 %)	NE [1,8; NE]	2/21 (9,5 %)	NE [2,3; NE]	2,07 [0,40; 10,71]	0,3758
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	10/23 (43,5 %)	5,9 [1,5; NE]	10/36 (27,8 %)	NE [3,6; NE]	1,50 [0,62; 3,61]	0,3675

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	16/35 (45,7 %)	4,3 [2,2; NE]	4/31 (12,9 %)	NE [NE; NE]	2,96 [0,99; 8,89]	0,0425
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-24: Subgruppenergebnisse für keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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
Gesamtpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	27/56 (48,2 %)	16/55 (29,1 %)	2,27 [1,04; 4,97]	1,66 [1,01; 2,72]	0,19 [0,01; 0,37]	0,0395
nein	7/16 (43,8 %)	2/19 (10,5 %)	6,61 [1,13; 38,70]	4,16 [1,00; 17,26]	0,33 [0,05; 0,61]	0,0272
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	27/54 (50,0 %)	15/53 (28,3 %)	2,53 [1,14; 5,64]	1,77 [1,07; 2,93]	0,22 [0,04; 0,40]	0,0222
nein	7/18 (38,9 %)	3/21 (14,3 %)	3,82 [0,81; 17,93]	2,72 [0,82; 9,01]	0,25 [-0,02; 0,52]	0,0834
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	24/48 (50,0 %)	10/50 (20,0 %)	4,00 [1,64; 9,79]	2,50 [1,34; 4,66]	0,30 [0,12; 0,48]	0,0019
Japan / Rest der Welt	10/24 (41,7 %)	8/24 (33,3 %)	1,43 [0,44; 4,62]	1,25 [0,60; 2,61]	0,08 [-0,19; 0,36]	0,5552
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/33 (45,5 %)	12/31 (38,7 %)	1,32 [0,49; 3,57]	1,17 [0,66; 2,10]	0,07 [-0,17; 0,31]	0,5880
≥ 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
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	25/46 (54,3 %)	13/50 (26,0 %)	3,39 [1,44; 7,99]	2,09 [1,22; 3,58]	0,28 [0,10; 0,47]	0,0048
≥ 2	9/26 (34,6 %)	5/24 (20,8 %)	2,01 [0,56; 7,19]	1,66 [0,65; 4,26]	0,14 [-0,11; 0,38]	0,2831

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

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	15/30 (50,0 %)	12/36 (33,3 %)	2,00 [0,74; 5,42]	1,50 [0,84; 2,69]	0,17 [-0,07; 0,40]	0,1736
Männlich	19/42 (45,2 %)	6/38 (15,8 %)	4,41 [1,52; 12,75]	2,87 [1,28; 6,42]	0,29 [0,10; 0,48]	0,0048
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/12 (41,7 %)	4/12 (33,3 %)	1,43 [0,27; 7,52]	1,25 [0,44; 3,55]	0,08 [-0,30; 0,47]	0,6798
Asiatisch	7/15 (46,7 %)	5/19 (26,3 %)	2,45 [0,58; 10,33]	1,77 [0,70; 4,48]	0,20 [-0,12; 0,52]	0,2245
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikani- sche Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	22/45 (48,9 %)	9/43 (20,9 %)	3,61 [1,41; 9,24]	2,34 [1,22; 4,49]	0,28 [0,09; 0,47]	0,0064
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	27/51 (52,9 %)	13/51 (25,5 %)	3,29 [1,43; 7,59]	2,08 [1,22; 3,55]	0,27 [0,09; 0,46]	0,0047
Hohes Risiko	5/16 (31,3 %)	4/20 (20,0 %)	1,82 [0,40; 8,33]	1,56 [0,50; 4,88]	0,11 [-0,17; 0,40]	0,4450
Anderes	2/5 (40,0 %)	1/3 (33,3 %)	1,33 [0,07; 26,62]	1,20 [0,17; 8,24]	0,07 [-0,62; 0,75]	0,8600
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/16 (25,0 %)	6/24 (25,0 %)	1,00 [0,23; 4,31]	1,00 [0,33; 2,99]	0,00 [-0,27; 0,27]	1,0000
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	13/28 (46,4 %)	5/26 (19,2 %)	3,64 [1,07; 12,40]	2,41 [1,00; 5,84]	0,27 [0,03; 0,51]	0,0358
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	17/28 (60,7 %)	7/24 (29,2 %)	3,75 [1,17; 12,00]	2,08 [1,04; 4,15]	0,32 [0,06; 0,57]	0,0243
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	26/51 (51,0 %)	14/49 (28,6 %)	2,60 [1,14; 5,95]	1,78 [1,06; 3,00]	0,22 [0,04; 0,41]	0,0229
> 5 × 10 ⁹ /l	8/21 (38,1 %)	4/25 (16,0 %)	3,23 [0,81; 12,91]	2,38 [0,83; 6,81]	0,22 [-0,03; 0,47]	0,0927

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

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	15/30 (50,0 %)	12/40 (30,0 %)	2,33 [0,87; 6,25]	1,67 [0,92; 3,02]	0,20 [-0,03; 0,43]	0,0912
> 50 %	19/41 (46,3 %)	6/34 (17,6 %)	4,03 [1,38; 11,80]	2,63 [1,18; 5,83]	0,29 [0,09; 0,49]	0,0091
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	31/57 (54,4 %)	20/55 (36,4 %)	2,09 [0,98; 4,45]	1,50 [0,98; 2,28]	0,18 [-0,00; 0,36]	0,0566
nein	9/16 (56,3 %)	2/20 (10,0 %)	11,57 [1,98; 67,49]	5,63 [1,41; 22,45]	0,46 [0,19; 0,74]	0,0032
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	31/55 (56,4 %)	19/53 (35,8 %)	2,31 [1,07; 5,01]	1,57 [1,02; 2,41]	0,21 [0,02; 0,39]	0,0334
nein	9/18 (50,0 %)	3/22 (13,6 %)	6,33 [1,37; 29,20]	3,67 [1,16; 11,56]	0,36 [0,09; 0,64]	0,0137
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	29/49 (59,2 %)	12/51 (23,5 %)	4,71 [1,99; 11,16]	2,52 [1,46; 4,35]	0,36 [0,18; 0,54]	0,0003
Japan / Rest der Welt	11/24 (45,8 %)	10/24 (41,7 %)	1,18 [0,38; 3,71]	1,10 [0,58; 2,09]	0,04 [-0,24; 0,32]	0,7734
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	17/34 (50,0 %)	13/31 (41,9 %)	1,38 [0,52; 3,69]	1,19 [0,70; 2,03]	0,08 [-0,16; 0,32]	0,5180
≥ 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
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	28/46 (60,9 %)	15/51 (29,4 %)	3,73 [1,60; 8,69]	2,07 [1,28; 3,36]	0,31 [0,13; 0,50]	0,0019
≥ 2	12/27 (44,4 %)	7/24 (29,2 %)	1,94 [0,61; 6,21]	1,52 [0,72; 3,23]	0,15 [-0,11; 0,41]	0,2647

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

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	16/31 (51,6 %)	15/37 (40,5 %)	1,56 [0,60; 4,10]	1,27 [0,76; 2,14]	0,11 [-0,13; 0,35]	0,3648
Männlich	24/42 (57,1 %)	7/38 (18,4 %)	5,90 [2,12; 16,42]	3,10 [1,51; 6,36]	0,39 [0,19; 0,58]	0,0004
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/12 (41,7 %)	4/12 (33,3 %)	1,43 [0,27; 7,52]	1,25 [0,44; 3,55]	0,08 [-0,30; 0,47]	0,6798
Asiatisch	8/15 (53,3 %)	7/19 (36,8 %)	1,96 [0,49; 7,77]	1,45 [0,68; 3,08]	0,16 [-0,17; 0,50]	0,3435
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikani- sche Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	27/46 (58,7 %)	11/44 (25,0 %)	4,26 [1,73; 10,49]	2,35 [1,33; 4,14]	0,34 [0,15; 0,53]	0,0013
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	33/52 (63,5 %)	17/52 (32,7 %)	3,58 [1,59; 8,03]	1,94 [1,25; 3,02]	0,31 [0,12; 0,49]	0,0018
Hohes Risiko	5/16 (31,3 %)	4/20 (20,0 %)	1,82 [0,40; 8,33]	1,56 [0,50; 4,88]	0,11 [-0,17; 0,40]	0,4450
Anderes	2/5 (40,0 %)	1/3 (33,3 %)	1,33 [0,07; 26,62]	1,20 [0,17; 8,24]	0,07 [-0,62; 0,75]	0,8600
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/16 (37,5 %)	7/24 (29,2 %)	1,46 [0,38; 5,57]	1,29 [0,53; 3,13]	0,08 [-0,22; 0,38]	0,5862
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	14/28 (50,0 %)	7/27 (25,9 %)	2,86 [0,92; 8,89]	1,93 [0,92; 4,03]	0,24 [-0,01; 0,49]	0,0687
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	20/29 (69,0 %)	8/24 (33,3 %)	4,44 [1,40; 14,14]	2,07 [1,12; 3,83]	0,36 [0,10; 0,61]	0,0104
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	30/52 (57,7 %)	17/50 (34,0 %)	2,65 [1,19; 5,91]	1,70 [1,08; 2,66]	0,24 [0,05; 0,42]	0,0169
> 5 × 10 ⁹ /l	10/21 (47,6 %)	5/25 (20,0 %)	3,64 [0,99; 13,36]	2,38 [0,96; 5,88]	0,28 [0,01; 0,54]	0,0490

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

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	20/31 (64,5 %)	16/40 (40,0 %)	2,73 [1,03; 7,20]	1,61 [1,02; 2,56]	0,25 [0,02; 0,47]	0,0419
> 50 %	20/41 (48,8 %)	6/35 (17,1 %)	4,60 [1,58; 13,44]	2,85 [1,29; 6,29]	0,32 [0,12; 0,51]	0,0040
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	21/45 (46,7 %)	15/48 (31,3 %)	1,93 [0,83; 4,49]	1,49 [0,89; 2,52]	0,15 [-0,04; 0,35]	0,1292
nein	6/14 (42,9 %)	1/18 (5,6 %)	12,75 [1,31; 124,36]	7,71 [1,05; 56,91]	0,37 [0,09; 0,65]	0,0127
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	21/43 (48,8 %)	14/46 (30,4 %)	2,18 [0,92; 5,19]	1,60 [0,94; 2,74]	0,18 [-0,02; 0,38]	0,0774
nein	6/16 (37,5 %)	2/20 (10,0 %)	5,40 [0,91; 31,93]	3,75 [0,87; 16,13]	0,28 [0,00; 0,55]	0,0518
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	19/39 (48,7 %)	8/44 (18,2 %)	4,28 [1,59; 11,51]	2,68 [1,32; 5,42]	0,31 [0,11; 0,50]	0,0032
Japan / Rest der Welt	8/20 (40,0 %)	8/22 (36,4 %)	1,17 [0,34; 4,06]	1,10 [0,51; 2,38]	0,04 [-0,26; 0,33]	0,8107
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
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	20/37 (54,1 %)	11/44 (25,0 %)	3,53 [1,38; 9,04]	2,16 [1,20; 3,91]	0,29 [0,09; 0,50]	0,0077

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 2	7/22 (31,8 %)	5/22 (22,7 %)	1,59 [0,41; 6,07]	1,40 [0,52; 3,74]	0,09 [-0,17; 0,35]	0,5033
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	14/25 (56,0 %)	12/33 (36,4 %)	2,23 [0,77; 6,44]	1,54 [0,87; 2,72]	0,20 [-0,06; 0,45]	0,1399
Männlich	13/34 (38,2 %)	4/33 (12,1 %)	4,49 [1,28; 15,72]	3,15 [1,15; 8,69]	0,26 [0,06; 0,46]	0,0148
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/10 (40,0 %)	3/11 (27,3 %)	1,78 [0,28; 11,12]	1,47 [0,43; 5,01]	0,13 [-0,27; 0,53]	0,5465
Asiatisch	5/12 (41,7 %)	5/17 (29,4 %)	1,71 [0,36; 8,08]	1,42 [0,52; 3,83]	0,12 [-0,23; 0,48]	0,5016
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikani- sche Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	18/37 (48,6 %)	8/38 (21,1 %)	3,55 [1,29; 9,77]	2,31 [1,15; 4,65]	0,28 [0,07; 0,48]	0,0126
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	21/42 (50,0 %)	11/46 (23,9 %)	3,18 [1,28; 7,89]	2,09 [1,15; 3,80]	0,26 [0,07; 0,46]	0,0115
Hohes Risiko	4/14 (28,6 %)	4/17 (23,5 %)	1,30 [0,26; 6,52]	1,21 [0,37; 4,00]	0,05 [-0,26; 0,36]	0,7535
Anderes	2/3 (66,7 %)	1/3 (33,3 %)	4,00 [0,13; 119,23]	2,00 [0,33; 11,97]	0,33 [-0,42; 1,00]	0,4561
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/14 (21,4 %)	5/20 (25,0 %)	0,82 [0,16; 4,17]	0,86 [0,24; 3,02]	-0,04 [-0,32; 0,25]	0,8119
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	4/23 (17,4 %)	4,32 [1,09; 17,11]	2,74 [1,01; 7,42]	0,30 [0,04; 0,57]	0,0335
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/24 (58,3 %)	7/23 (30,4 %)	3,20 [0,96; 10,66]	1,92 [0,95; 3,88]	0,28 [0,01; 0,55]	0,0571

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

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	22/42 (52,4 %)	13/45 (28,9 %)	2,71 [1,12; 6,56]	1,81 [1,05; 3,12]	0,23 [0,03; 0,44]	0,0264
> 5 × 10 ⁹ /l	5/17 (29,4 %)	3/21 (14,3 %)	2,50 [0,50; 12,47]	2,06 [0,57; 7,41]	0,15 [-0,11; 0,41]	0,2618
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	10/23 (43,5 %)	11/36 (30,6 %)	1,75 [0,59; 5,19]	1,42 [0,72; 2,80]	0,13 [-0,12; 0,38]	0,3161
> 50 %	17/35 (48,6 %)	5/30 (16,7 %)	4,72 [1,47; 15,17]	2,91 [1,22; 6,95]	0,32 [0,11; 0,53]	0,0072
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	24/45 (53,3 %)	19/48 (39,6 %)	1,74 [0,77; 3,97]	1,35 [0,86; 2,10]	0,14 [-0,06; 0,34]	0,1862
nein	7/14 (50,0 %)	1/19 (5,3 %)	18,00 [1,86; 174,21]	9,50 [1,31; 68,69]	0,45 [0,17; 0,73]	0,0035
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	24/43 (55,8 %)	18/46 (39,1 %)	1,96 [0,84; 4,57]	1,43 [0,91; 2,23]	0,17 [-0,04; 0,37]	0,1172
nein	7/16 (43,8 %)	2/21 (9,5 %)	7,39 [1,27; 42,96]	4,59 [1,10; 19,21]	0,34 [0,07; 0,62]	0,0177
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	22/39 (56,4 %)	10/45 (22,2 %)	4,53 [1,76; 11,66]	2,54 [1,38; 4,68]	0,34 [0,14; 0,54]	0,0014
Japan / Rest der Welt	9/20 (45,0 %)	10/22 (45,5 %)	0,98 [0,29; 3,31]	0,99 [0,51; 1,93]	-0,00 [-0,31; 0,30]	0,9767
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
≥ 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

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

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	23/37 (62,2 %)	13/45 (28,9 %)	4,04 [1,60; 10,21]	2,15 [1,28; 3,63]	0,33 [0,13; 0,54]	0,0027
≥ 2	8/22 (36,4 %)	7/22 (31,8 %)	1,22 [0,35; 4,27]	1,14 [0,50; 2,61]	0,05 [-0,23; 0,33]	0,7532
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	14/25 (56,0 %)	15/34 (44,1 %)	1,61 [0,57; 4,56]	1,27 [0,76; 2,12]	0,12 [-0,14; 0,38]	0,3711
Männlich	17/34 (50,0 %)	5/33 (15,2 %)	5,60 [1,75; 17,95]	3,30 [1,38; 7,91]	0,35 [0,14; 0,56]	0,0026
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/10 (40,0 %)	3/11 (27,3 %)	1,78 [0,28; 11,12]	1,47 [0,43; 5,01]	0,13 [-0,27; 0,53]	0,5465
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	7/17 (41,2 %)	1,43 [0,32; 6,32]	1,21 [0,54; 2,71]	0,09 [-0,28; 0,46]	0,6438
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikani- sche Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	21/37 (56,8 %)	10/39 (25,6 %)	3,81 [1,44; 10,03]	2,21 [1,21; 4,05]	0,31 [0,10; 0,52]	0,0061
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	25/42 (59,5 %)	15/47 (31,9 %)	3,14 [1,32; 7,48]	1,87 [1,15; 3,03]	0,28 [0,08; 0,48]	0,0093
Hohes Risiko	4/14 (28,6 %)	4/17 (23,5 %)	1,30 [0,26; 6,52]	1,21 [0,37; 4,00]	0,05 [-0,26; 0,36]	0,7535
Anderes	2/3 (66,7 %)	1/3 (33,3 %)	4,00 [0,13; 119,23]	2,00 [0,33; 11,97]	0,33 [-0,42; 1,00]	0,4561
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/14 (35,7 %)	6/20 (30,0 %)	1,30 [0,30; 5,54]	1,19 [0,45; 3,14]	0,06 [-0,26; 0,38]	0,7298
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	6/24 (25,0 %)	2,73 [0,77; 9,61]	1,90 [0,83; 4,35]	0,23 [-0,05; 0,50]	0,1179
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	16/24 (66,7 %)	8/23 (34,8 %)	3,75 [1,12; 12,54]	1,92 [1,02; 3,59]	0,32 [0,05; 0,59]	0,0306

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

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	24/42 (57,1)	16/46 (34,8)	2,50 [1,06; 5,91]	1,64 [1,02; 2,64]	0,22 [0,02; 0,43]	0,0364
> 5 × 10 ⁹ /l	7/17 (41,2)	4/21 (19,0)	2,98 [0,69; 12,76]	2,16 [0,76; 6,17]	0,22 [-0,07; 0,51]	0,1400
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	13/23 (56,5 %)	15/36 (41,7 %)	1,82 [0,63; 5,24]	1,36 [0,80; 2,30]	0,15 [-0,11; 0,41]	0,2692
> 50 %	18/35 (51,4 %)	5/31 (16,1 %)	5,51 [1,72; 17,64]	3,19 [1,34; 7,57]	0,35 [0,14; 0,56]	0,0029
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; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: World Health Organization						

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

Tabelle 4G-25: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	54/55 (98,2 %)	0,1 [0,0; 0,1]	55/55 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,00 [0,64; 1,56]	0,9895
nein	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	18/18 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,18 [0,55; 2,53]	0,6787
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	52/53 (98,1 %)	0,1 [0,0; 0,1]	53/53 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,93 [0,59; 1,47]	0,7557
nein	18/18 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	20/20 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,35 [0,65; 2,79]	0,4217
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	47/48 (97,9 %)	0,1 [0,0; 0,1]	49/49 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,96 [0,61; 1,52]	0,8610
Japan / Rest der Welt	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	24/24 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,14 [0,56; 2,33]	0,7181
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); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	45/45 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	50/50 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,26 [0,77; 2,05]	0,3642
≥ 2	25/26 (96,2 %)	0,1 [0,1; 0,2]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,69 [0,36; 1,32]	0,2610
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	29/30 (96,7 %)	0,1 [0,0; 0,1]	36/36 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,77 [0,43; 1,38]	0,3799

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

Endpunkt Subgruppe	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
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); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	11/11 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	12/12 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,2]	1,33 [0,50; 3,55]	0,5699
Asiatisch	15/15 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	19/19 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	1,48 [0,57; 3,84]	0,4239
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	44/45 (97,8 %)	0,1 [0,0; 0,1]	42/42 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,98 [0,60; 1,58]	0,9213
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	49/50 (98,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	51/51 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,87 [0,54; 1,38]	0,5467
Hohes Risiko	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,58 [0,72; 3,47]	0,2514
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,1 [0,0; NE]	3/3 (100,0 %)	0,1 [0,1; NE]	0,77 [0,15; 4,03]	0,7544
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	24/24 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	0,90 [0,42; 1,92]	0,7860
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	28/28 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	25/25 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,16 [0,62; 2,16]	0,6492
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	26/27 (96,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	24/24 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,03 [0,54; 1,96]	0,9290
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	49/50 (98,0 %)	0,1 [0,1; 0,1]	48/48 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,06 [0,67; 1,67]	0,8099
$> 5 \times 10^9/l$	21/21 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	25/25 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,08 [0,52; 2,24]	0,8431
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	29/30 (96,7 %)	0,1 [0,0; 0,2]	39/39 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,77 [0,44; 1,33]	0,3447
$> 50 \%$	40/40 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	34/34 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	1,47 [0,83; 2,60]	0,1850

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

Endpunkt Subgruppe	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						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	55/56 (98,2 %)	0,1 [0,0; 0,1]	55/55 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,92 [0,59; 1,44]	0,7187
nein	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,13 [0,53; 2,41]	0,7487
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	53/54 (98,1 %)	0,1 [0,0; 0,1]	53/53 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,86 [0,54; 1,36]	0,5182
nein	18/18 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	1,30 [0,63; 2,66]	0,4748
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	48/49 (98,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	50/50 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,89 [0,56; 1,41]	0,6218
Japan / Rest der Welt	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	24/24 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,14 [0,56; 2,33]	0,7181
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: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	45/45 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	51/51 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,25 [0,77; 2,04]	0,3659
≥ 2	26/27 (96,3 %)	0,2 [0,1; 0,2]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,63 [0,33; 1,19]	0,1544
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

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

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	11/11 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	12/12 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,2]	1,33 [0,50; 3,55]	0,5699
Asiatisch	15/15 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	19/19 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	1,48 [0,57; 3,84]	0,4239
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	45/46 (97,8 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,90 [0,56; 1,46]	0,6762
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	50/51 (98,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	52/52 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,80 [0,50; 1,27]	0,3388
Hohes Risiko	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,58 [0,72; 3,47]	0,2514
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,1 [0,0; NE]	3/3 (100,0 %)	0,1 [0,1; NE]	0,77 [0,15; 4,03]	0,7544
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	24/24 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	0,90 [0,42; 1,92]	0,7860
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	28/28 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	26/26 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,14 [0,61; 2,11]	0,6835
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	27/28 (96,4 %)	0,1 [0,0; 0,1]	24/24 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,90 [0,47; 1,71]	0,7496
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	50/51 (98,0 %)	0,1 [0,1; 0,1]	49/49 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,97 [0,61; 1,52]	0,8795
$> 5 \times 10^9/l$	21/21 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	25/25 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,08 [0,52; 2,24]	0,8431
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	30/31 (96,8 %)	0,1 [0,0; 0,2]	39/39 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,70 [0,40; 1,21]	0,1947
$> 50 \%$	40/40 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	35/35 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,45 [0,83; 2,55]	0,1921

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

Endpunkt Subgruppe	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						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	43/44 (97,7 %)	0,1 [0,0; 0,1]	48/48 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,06 [0,65; 1,73]	0,8035
nein	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	17/17 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,18 [0,53; 2,63]	0,6763
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	41/42 (97,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	46/46 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,98 [0,60; 1,62]	0,9442
nein	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	19/19 (100,0 %)	0,2 [0,1; 0,3]	1,37 [0,64; 2,90]	0,4150
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	38/39 (97,4 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,04 [0,63; 1,71]	0,8728
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	22/22 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,13 [0,54; 2,39]	0,7401
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); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	36/36 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	44/44 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,35 [0,80; 2,30]	0,2639
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,1 [0,0; 0,2]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,74 [0,38; 1,47]	0,3956
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	33/33 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,79 [0,43; 1,45]	0,4416
Männlich	33/33 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	32/32 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,44 [0,81; 2,57]	0,2132

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

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/9 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	11/11 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,42 [0,49; 4,07]	0,5152
Asiatisch	12/12 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	17/17 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,37 [0,51; 3,68]	0,5328
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	36/37 (97,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	37/37 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	1,05 [0,63; 1,77]	0,8463
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	40/41 (97,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	46/46 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,96 [0,58; 1,59]	0,8843
Hohes Risiko	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,55 [0,68; 3,54]	0,2975
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,1 [0,1; NE]	3/3 (100,0 %)	0,1 [0,1; NE]	0,55 [0,08; 3,59]	0,5291
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	20/20 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	1,12 [0,49; 2,56]	0,7853
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	22/22 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,45 [0,72; 2,91]	0,2960
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	22/23 (95,7 %)	0,1 [0,0; 0,2]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,95 [0,49; 1,84]	0,8677
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	40/41 (97,6 %)	0,1 [0,1; 0,1]	44/44 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,13 [0,69; 1,84]	0,6360
$> 5 \times 10^9/l$	17/17 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,12 [0,50; 2,50]	0,7871
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	22/23 (95,7 %)	0,1 [0,0; 0,2]	35/35 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	0,87 [0,48; 1,59]	0,6470
$> 50 \%$	34/34 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	30/30 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	1,27 [0,69; 2,32]	0,4375

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

Endpunkt Subgruppe	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						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	43/44 (97,7 %)	0,1 [0,0; 0,1]	48/48 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,06 [0,65; 1,73]	0,8035
nein	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	18/18 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	1,14 [0,52; 2,49]	0,7477
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	41/42 (97,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	46/46 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,98 [0,60; 1,62]	0,9442
nein	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	20/20 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,3]	1,31 [0,63; 2,76]	0,4682
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	38/39 (97,4 %)	0,1 [0,0; 0,1]	44/44 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,03 [0,63; 1,69]	0,8972
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	22/22 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,13 [0,54; 2,39]	0,7401
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); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	36/36 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	45/45 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,35 [0,79; 2,29]	0,2675
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,1 [0,0; 0,2]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,74 [0,38; 1,47]	0,3956
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	34/34 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,78 [0,43; 1,44]	0,4318
Männlich	33/33 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	32/32 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,44 [0,81; 2,57]	0,2132

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

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/9 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	11/11 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,42 [0,49; 4,07]	0,5152
Asiatisch	12/12 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	17/17 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,37 [0,51; 3,68]	0,5328
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	36/37 (97,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	1,04 [0,62; 1,74]	0,8790
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	40/41 (97,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	47/47 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,96 [0,58; 1,58]	0,8678
Hohes Risiko	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,55 [0,68; 3,54]	0,2975
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,1 [0,1; NE]	3/3 (100,0 %)	0,1 [0,1; NE]	0,55 [0,08; 3,59]	0,5291
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	20/20 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	1,12 [0,49; 2,56]	0,7853
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,42 [0,71; 2,83]	0,3203
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	22/23 (95,7 %)	0,1 [0,0; 0,2]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,95 [0,49; 1,84]	0,8677
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	40/41 (97,6 %)	0,1 [0,1; 0,1]	45/45 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,12 [0,69; 1,82]	0,6556
$> 5 \times 10^9/l$	17/17 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,12 [0,50; 2,50]	0,7871
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	22/23 (95,7 %)	0,1 [0,0; 0,2]	35/35 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	0,87 [0,48; 1,59]	0,6470

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	34/34 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	31/31 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,26 [0,69; 2,29]	0,4481
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-26: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	36/55 (65,5 %)	2,2 [0,5; 6,0]	47/55 (85,5 %)	1,3 [0,9; 1,9]	0,67 [0,43; 1,05]	0,0773
nein	13/16 (81,3 %)	0,9 [0,7; 2,3]	13/18 (72,2 %)	1,7 [0,7; 1,8]	1,07 [0,48; 2,40]	0,8636
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	35/53 (66,0 %)	1,7 [0,5; 6,0]	45/53 (84,9 %)	1,4 [1,0; 2,1]	0,70 [0,45; 1,11]	0,1260
nein	14/18 (77,8 %)	0,9 [0,7; 2,6]	15/20 (75,0 %)	1,6 [0,2; 1,8]	0,84 [0,39; 1,80]	0,6558
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	33/48 (68,8 %)	1,0 [0,5; 3,7]	43/49 (87,8 %)	1,4 [0,7; 1,7]	0,64 [0,40; 1,04]	0,0696
Japan / Rest der Welt	16/23 (69,6 %)	2,2 [0,5; 7,1]	17/24 (70,8 %)	1,5 [0,9; 4,9]	0,93 [0,47; 1,86]	0,8439
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	21/33 (63,6 %)	1,6 [0,6; NE]	24/31 (77,4 %)	1,5 [1,1; 3,5]	0,87 [0,48; 1,57]	0,6427
≥ 75 Jahre	28/38 (73,7 %)	1,1 [0,5; 3,7]	36/42 (85,7 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,63 [0,37; 1,06]	0,0796
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	30/45 (66,7 %)	2,3 [0,7; 5,3]	43/50 (86,0 %)	1,4 [0,9; 1,7]	0,61 [0,38; 0,99]	0,0445
≥ 2	19/26 (73,1 %)	0,6 [0,4; 2,8]	17/23 (73,9 %)	1,4 [0,7; 2,2]	1,08 [0,55; 2,11]	0,8279
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	23/30 (76,7 %)	0,6 [0,3; 2,3]	32/36 (88,9 %)	1,3 [0,7; 1,5]	0,85 [0,49; 1,49]	0,5780

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	26/41 (63,4 %)	2,3 [0,7; 6,0]	28/37 (75,7 %)	1,7 [0,9; 3,3]	0,73 [0,42; 1,25]	0,2448
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	10/11 (90,9 %)	0,8 [0,2; 7,1]	8/12 (66,7 %)	1,3 [0,1; NE]	1,32 [0,50; 3,50]	0,5766
Asiatisch	9/15 (60,0 %)	2,3 [0,4; NE]	13/19 (68,4 %)	1,9 [0,6; 4,9]	0,78 [0,33; 1,83]	0,5657
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	30/45 (66,7 %)	1,1 [0,5; 3,7]	39/42 (92,9 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,60 [0,37; 0,99]	0,0435
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	32/50 (64,0 %)	2,2 [0,7; 7,1]	44/51 (86,3 %)	1,4 [1,0; 1,7]	0,59 [0,37; 0,95]	0,0295
Hohes Risiko	12/16 (75,0 %)	1,3 [0,1; 5,3]	13/19 (68,4 %)	1,6 [0,5; 5,8]	1,13 [0,51; 2,49]	0,7692
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,3 [0,0; NE]	3/3 (100,0 %)	1,5 [0,8; NE]	3,23 [0,60; 17,45]	0,1538
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/16 (62,5 %)	2,3 [0,3; NE]	19/24 (79,2 %)	1,5 [0,7; 2,2]	0,65 [0,30; 1,43]	0,2828
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	25/28 (89,3 %)	0,8 [0,6; 1,6]	20/25 (80,0 %)	1,2 [0,5; 3,5]	0,97 [0,52; 1,80]	0,9281
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/27 (51,9 %)	3,2 [0,4; NE]	21/24 (87,5 %)	1,4 [1,1; 1,8]	0,51 [0,25; 1,03]	0,0574
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	35/50 (70,0 %)	1,6 [0,6; 2,6]	41/48 (85,4 %)	1,3 [0,9; 1,7]	0,75 [0,47; 1,19]	0,2255
$> 5 \times 10^9/l$	14/21 (66,7 %)	1,1 [0,3; 7,1]	19/25 (76,0 %)	1,5 [0,5; 2,2]	0,70 [0,33; 1,47]	0,3450
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	16/30 (53,3 %)	6,0 [0,9; NE]	32/39 (82,1 %)	1,5 [1,1; 2,1]	0,44 [0,23; 0,82]	0,0088
$> 50 \%$	32/40 (80,0 %)	0,6 [0,3; 1,7]	28/34 (82,4 %)	1,3 [0,5; 1,7]	0,98 [0,58; 1,65]	0,9390

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

Endpunkt Subgruppe	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						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	37/56 (66,1 %)	2,2 [0,5; 6,0]	47/55 (85,5 %)	1,3 [0,9; 1,9]	0,67 [0,43; 1,04]	0,0702
nein	14/16 (87,5 %)	1,0 [0,7; 2,3]	15/19 (78,9 %)	1,6 [0,5; 1,8]	0,87 [0,40; 1,91]	0,7341
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	36/54 (66,7 %)	1,7 [0,5; 6,0]	45/53 (84,9 %)	1,4 [1,0; 2,1]	0,70 [0,44; 1,09]	0,1139
nein	15/18 (83,3 %)	1,0 [0,7; 2,6]	17/21 (81,0 %)	1,5 [0,5; 1,7]	0,72 [0,34; 1,52]	0,3871
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	34/49 (69,4 %)	1,1 [0,6; 5,3]	45/50 (90,0 %)	1,2 [0,7; 1,7]	0,61 [0,38; 0,97]	0,0349
Japan / Rest der Welt	17/23 (73,9 %)	2,2 [0,5; 7,1]	17/24 (70,8 %)	1,5 [0,9; 4,9]	0,97 [0,49; 1,91]	0,9235
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	21/34 (61,8 %)	1,6 [0,6; NE]	25/31 (80,6 %)	1,4 [1,0; 2,1]	0,81 [0,45; 1,45]	0,4679
≥ 75 Jahre	30/38 (78,9 %)	1,7 [0,5; 5,3]	37/43 (86,0 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,62 [0,37; 1,05]	0,0708
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	31/45 (68,9 %)	2,3 [0,7; 6,0]	45/51 (88,2 %)	1,4 [0,8; 1,7]	0,59 [0,36; 0,94]	0,0263
≥ 2	20/27 (74,1 %)	0,6 [0,4; 2,8]	17/23 (73,9 %)	1,4 [0,7; 2,2]	1,01 [0,52; 1,95]	0,9840
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	23/31 (74,2 %)	0,7 [0,3; 2,3]	33/37 (89,2 %)	1,3 [0,7; 1,5]	0,81 [0,47; 1,40]	0,4490
Männlich	28/41 (68,3 %)	2,6 [0,7; 7,1]	29/37 (78,4 %)	1,7 [0,9; 2,7]	0,70 [0,41; 1,19]	0,1883

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

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	10/11 (90,9 %)	0,8 [0,2; 7,1]	8/12 (66,7 %)	1,3 [0,1; NE]	1,39 [0,53; 3,66]	0,5000
Asiatisch	10/15 (66,7 %)	2,3 [0,4; NE]	13/19 (68,4 %)	1,9 [0,6; 4,9]	0,81 [0,35; 1,87]	0,6168
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	31/46 (67,4 %)	1,1 [0,5; 5,3]	41/43 (95,3 %)	1,2 [0,7; 1,7]	0,54 [0,33; 0,89]	0,0136
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	34/51 (66,7 %)	2,3 [0,7; 8,5]	45/52 (86,5 %)	1,4 [1,0; 1,7]	0,58 [0,37; 0,93]	0,0218
Hohes Risiko	12/16 (75,0 %)	1,3 [0,1; 5,3]	14/19 (73,7 %)	1,2 [0,5; 3,5]	1,05 [0,48; 2,31]	0,8943
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,3 [0,0; NE]	3/3 (100,0 %)	1,5 [0,8; NE]	3,23 [0,60; 17,45]	0,1538
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	11/16 (68,8 %)	2,3 [0,3; NE]	19/24 (79,2 %)	1,5 [0,7; 2,2]	0,65 [0,30; 1,42]	0,2780
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	25/28 (89,3 %)	0,8 [0,6; 1,6]	21/26 (80,8 %)	1,1 [0,5; 3,5]	1,05 [0,58; 1,90]	0,8820
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/28 (53,6 %)	8,5 [0,5; NE]	22/24 (91,7 %)	1,4 [1,0; 1,8]	0,45 [0,23; 0,91]	0,0229
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	36/51 (70,6 %)	1,7 [0,6; 3,2]	43/49 (87,8 %)	1,3 [0,9; 1,6]	0,71 [0,45; 1,12]	0,1352
$> 5 \times 10^9/l$	15/21 (71,4 %)	1,1 [0,3; 8,5]	19/25 (76,0 %)	1,5 [0,5; 2,2]	0,72 [0,35; 1,49]	0,3739
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	18/31 (58,1 %)	7,1 [0,9; NE]	33/39 (84,6 %)	1,5 [1,0; 1,9]	0,42 [0,23; 0,77]	0,0039
$> 50 \%$	32/40 (80,0 %)	0,6 [0,3; 1,7]	29/35 (82,9 %)	1,3 [0,5; 1,7]	1,00 [0,60; 1,67]	0,9876

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

Endpunkt Subgruppe	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						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	31/44 (70,5 %)	1,7 [0,5; 3,7]	41/48 (85,4 %)	1,3 [0,8; 1,9]	0,72 [0,44; 1,16]	0,1696
nein	12/14 (85,7 %)	0,9 [0,7; 2,1]	12/17 (70,6 %)	1,7 [0,7; NE]	1,25 [0,54; 2,90]	0,6009
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	30/42 (71,4 %)	1,6 [0,5; 3,7]	39/46 (84,8 %)	1,3 [0,9; 2,1]	0,76 [0,47; 1,24]	0,2733
nein	13/16 (81,3 %)	0,9 [0,7; 2,6]	14/19 (73,7 %)	1,6 [0,7; 1,8]	0,93 [0,42; 2,04]	0,8479
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	29/39 (74,4 %)	1,0 [0,4; 2,8]	37/43 (86,0 %)	1,4 [0,7; 1,7]	0,72 [0,43; 1,21]	0,2160
Japan / Rest der Welt	14/19 (73,7 %)	2,2 [0,5; 3,2]	16/22 (72,7 %)	1,5 [0,8; 4,9]	0,94 [0,46; 1,94]	0,8700
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/20 (75,0 %)	1,3 [0,4; 2,2]	17/23 (73,9 %)	1,4 [1,0; 3,8]	1,14 [0,57; 2,28]	0,7177
≥ 75 Jahre	28/38 (73,7 %)	1,1 [0,5; 3,7]	36/42 (85,7 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,63 [0,37; 1,06]	0,0796
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	26/36 (72,2 %)	2,2 [0,7; 5,3]	37/44 (84,1 %)	1,4 [0,8; 1,8]	0,69 [0,41; 1,14]	0,1467
≥ 2	17/22 (77,3 %)	0,6 [0,4; 2,1]	16/21 (76,2 %)	1,4 [0,5; 2,2]	1,11 [0,55; 2,23]	0,7786
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	19/25 (76,0 %)	0,9 [0,4; 3,7]	29/33 (87,9 %)	1,3 [0,7; 1,6]	0,80 [0,44; 1,45]	0,4581
Männlich	24/33 (72,7 %)	2,2 [0,6; 3,2]	24/32 (75,0 %)	1,7 [0,8; 2,7]	0,91 [0,51; 1,61]	0,7437

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

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/9 (88,9 %)	0,9 [0,0; NE]	7/11 (63,6 %)	1,4 [0,2; NE]	1,23 [0,42; 3,63]	0,7045
Asiatisch	8/12 (66,7 %)	2,2 [0,4; NE]	12/17 (70,6 %)	1,9 [0,5; 4,9]	0,86 [0,35; 2,13]	0,7489
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	27/37 (73,0 %)	1,0 [0,5; 2,8]	34/37 (91,9 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,68 [0,40; 1,15]	0,1467
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	30/41 (73,2 %)	1,1 [0,5; 2,8]	39/46 (84,8 %)	1,4 [1,0; 1,9]	0,76 [0,46; 1,24]	0,2729
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	1,9 [0,1; 5,3]	11/16 (68,8 %)	1,2 [0,3; 5,8]	0,94 [0,39; 2,26]	0,8988
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,3 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	1,5 [0,8; NE]	2,36 [0,38; 14,71]	0,3430
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/14 (64,3 %)	2,3 [0,3; NE]	16/20 (80,0 %)	1,2 [0,4; 2,1]	0,61 [0,26; 1,41]	0,2419
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,9 [0,6; 2,1]	17/22 (77,3 %)	1,4 [0,2; 4,3]	1,01 [0,51; 2,01]	0,9772
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/23 (60,9 %)	1,7 [0,4; NE]	20/23 (87,0 %)	1,4 [1,1; 2,1]	0,67 [0,33; 1,36]	0,2629
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	31/41 (75,6 %)	1,6 [0,5; 2,3]	37/44 (84,1 %)	1,3 [0,8; 1,7]	0,82 [0,50; 1,33]	0,4233
$> 5 \times 10^9/l$	12/17 (70,6 %)	1,1 [0,3; 7,1]	16/21 (76,2 %)	1,7 [0,3; 2,2]	0,72 [0,32; 1,62]	0,4304
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	15/23 (65,2 %)	3,7 [0,7; NE]	28/35 (80,0 %)	1,6 [1,1; 2,7]	0,62 [0,32; 1,20]	0,1533
$> 50 \%$	27/34 (79,4 %)	0,9 [0,4; 2,3]	25/30 (83,3 %)	1,3 [0,3; 1,7]	0,82 [0,47; 1,44]	0,4941

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

Endpunkt Subgruppe	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						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	32/44 (72,7 %)	1,7 [0,5; 3,7]	41/48 (85,4 %)	1,3 [0,8; 1,9]	0,74 [0,46; 1,18]	0,2061
nein	13/14 (92,9 %)	1,0 [0,7; 2,3]	14/18 (77,8 %)	1,6 [0,7; 1,8]	0,97 [0,43; 2,18]	0,9405
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	31/42 (73,8 %)	1,6 [0,5; 3,7]	39/46 (84,8 %)	1,3 [0,9; 2,1]	0,78 [0,48; 1,27]	0,3214
nein	14/16 (87,5 %)	1,0 [0,7; 2,6]	16/20 (80,0 %)	1,5 [0,5; 1,7]	0,77 [0,36; 1,67]	0,5084
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	30/39 (76,9 %)	1,0 [0,4; 3,7]	39/44 (88,6 %)	1,2 [0,7; 1,7]	0,70 [0,43; 1,16]	0,1661
Japan / Rest der Welt	15/19 (78,9 %)	2,2 [0,5; 7,1]	16/22 (72,7 %)	1,5 [0,8; 4,9]	0,98 [0,48; 2,01]	0,9667
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/20 (75,0 %)	1,3 [0,4; 2,2]	18/23 (78,3 %)	1,4 [1,0; 2,1]	1,10 [0,55; 2,19]	0,7860
≥ 75 Jahre	30/38 (78,9 %)	1,7 [0,5; 5,3]	37/43 (86,0 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,62 [0,37; 1,05]	0,0708
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	27/36 (75,0 %)	2,2 [0,7; 5,3]	39/45 (86,7 %)	1,3 [0,8; 1,7]	0,64 [0,39; 1,07]	0,0874
≥ 2	18/22 (81,8 %)	0,6 [0,4; 2,8]	16/21 (76,2 %)	1,4 [0,5; 2,2]	1,11 [0,56; 2,21]	0,7649
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	19/25 (76,0 %)	0,9 [0,4; 3,7]	30/34 (88,2 %)	1,3 [0,7; 1,6]	0,81 [0,45; 1,47]	0,4890
Männlich	26/33 (78,8 %)	2,2 [0,6; 5,3]	25/32 (78,1 %)	1,6 [0,7; 2,1]	0,87 [0,50; 1,52]	0,6200

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

Endpunkt Subgruppe	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); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/9 (88,9 %)	0,9 [0,0; NE]	7/11 (63,6 %)	1,4 [0,2; NE]	1,32 [0,45; 3,83]	0,6104
Asiatisch	9/12 (75,0 %)	2,2 [0,4; 12,2]	12/17 (70,6 %)	1,9 [0,5; 4,9]	0,90 [0,38; 2,16]	0,8162
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	28/37 (75,7 %)	1,0 [0,5; 2,8]	36/38 (94,7 %)	1,2 [0,7; 1,7]	0,62 [0,37; 1,05]	0,0754
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	32/41 (78,0 %)	1,1 [0,5; 3,7]	40/47 (85,1 %)	1,4 [1,0; 1,8]	0,77 [0,48; 1,25]	0,2862
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	1,9 [0,1; 5,3]	12/16 (75,0 %)	1,1 [0,3; 5,8]	0,87 [0,37; 2,05]	0,7542
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,3 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	1,5 [0,8; NE]	2,36 [0,38; 14,71]	0,3430
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/14 (71,4 %)	2,3 [0,3; 12,2]	16/20 (80,0 %)	1,2 [0,4; 2,1]	0,61 [0,27; 1,42]	0,2491
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,9 [0,6; 2,1]	18/23 (78,3 %)	1,2 [0,5; 4,3]	1,16 [0,60; 2,22]	0,6589
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/23 (65,2 %)	1,7 [0,4; 20,5]	21/23 (91,3 %)	1,4 [1,1; 1,8]	0,62 [0,31; 1,25]	0,1815
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	32/41 (78,0 %)	1,6 [0,5; 2,3]	39/45 (86,7 %)	1,3 [0,8; 1,6]	0,80 [0,50; 1,29]	0,3624
$> 5 \times 10^9/l$	13/17 (76,5 %)	1,1 [0,3; 7,1]	16/21 (76,2 %)	1,7 [0,3; 2,2]	0,76 [0,35; 1,64]	0,4779
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	17/23 (73,9 %)	3,7 [0,7; 12,2]	29/35 (82,9 %)	1,6 [1,1; 2,2]	0,62 [0,33; 1,15]	0,1274
$> 50 \%$	27/34 (79,4 %)	0,9 [0,4; 2,3]	26/31 (83,9 %)	1,3 [0,3; 1,5]	0,85 [0,49; 1,47]	0,5653

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

Endpunkt Subgruppe	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
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-27: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	50/55 (90,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	53/55 (96,4 %)	0,5 [0,2; 0,8]	0,76 [0,51; 1,14]	0,1875
nein	16/16 (100,0 %)	0,6 [0,2; 0,8]	16/18 (88,9 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,24 [0,60; 2,56]	0,5599
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	48/53 (90,6 %)	0,5 [0,3; 0,8]	51/53 (96,2 %)	0,5 [0,2; 0,8]	0,77 [0,51; 1,17]	0,2239
nein	18/18 (100,0 %)	0,7 [0,3; 0,8]	18/20 (90,0 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,08 [0,55; 2,13]	0,8197
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	44/48 (91,7 %)	0,6 [0,3; 0,9]	46/49 (93,9 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,74 [0,48; 1,15]	0,1775
Japan / Rest der Welt	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,1; 0,5]	23/24 (95,8 %)	0,2 [0,1; 0,9]	1,11 [0,61; 2,04]	0,7268
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	28/33 (84,8 %)	0,6 [0,4; 0,9]	29/31 (93,5 %)	0,7 [0,2; 1,0]	0,76 [0,44; 1,30]	0,3181
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,7]	40/42 (95,2 %)	0,3 [0,2; 0,6]	1,03 [0,65; 1,64]	0,8887
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	42/45 (93,3 %)	0,7 [0,3; 0,9]	46/50 (92,0 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,84 [0,54; 1,30]	0,4344
≥ 2	24/26 (92,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	23/23 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,7]	0,79 [0,43; 1,46]	0,4531

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

Endpunkt Subgruppe	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	29/30 (96,7 %)	0,3 [0,2; 0,6]	35/36 (97,2 %)	0,5 [0,2; 0,8]	0,97 [0,58; 1,63]	0,9093
Männlich	37/41 (90,2 %)	0,7 [0,4; 0,9]	34/37 (91,9 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,79 [0,49; 1,28]	0,3433
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	11/11 (100,0 %)	0,4 [0,0; 0,8]	11/12 (91,7 %)	0,4 [0,0; 0,8]	1,13 [0,47; 2,68]	0,7880
Asiatisch	14/15 (93,3 %)	0,4 [0,1; 0,7]	19/19 (100,0 %)	0,2 [0,1; 0,9]	0,98 [0,48; 2,01]	0,9571
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	41/45 (91,1 %)	0,5 [0,4; 0,9]	39/42 (92,9 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,77 [0,48; 1,21]	0,2541
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	47/50 (94,0 %)	0,5 [0,4; 0,8]	48/51 (94,1 %)	0,5 [0,3; 0,9]	0,81 [0,53; 1,24]	0,3295
Hohes Risiko	14/16 (87,5 %)	0,5 [0,1; 0,9]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	0,94 [0,46; 1,95]	0,8764
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,3 [0,0; NE]	3/3 (100,0 %)	0,2 [0,1; NE]	0,38 [0,06; 2,52]	0,3021
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	15/16 (93,8 %)	0,3 [0,1; 2,1]	23/24 (95,8 %)	0,3 [0,1; 0,5]	0,71 [0,35; 1,44]	0,3422
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	27/28 (96,4 %)	0,7 [0,3; 0,8]	24/25 (96,0 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,82 [0,46; 1,46]	0,5054
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	24/27 (88,9 %)	0,5 [0,3; 1,2]	22/24 (91,7 %)	0,8 [0,3; 1,4]	0,97 [0,53; 1,77]	0,9159
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	47/50 (94,0 %)	0,5 [0,3; 0,7]	44/48 (91,7 %)	0,5 [0,3; 0,9]	0,90 [0,59; 1,39]	0,6480
> 5 × 10 ⁹ /l	19/21 (90,5 %)	0,5 [0,2; 0,8]	25/25 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	0,75 [0,40; 1,41]	0,3736

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

Endpunkt Subgruppe	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	26/30 (86,7 %)	0,8 [0,5; 2,8]	35/39 (89,7 %)	0,6 [0,3; 1,4]	0,62 [0,37; 1,07]	0,0824
> 50 %	39/40 (97,5 %)	0,3 [0,2; 0,5]	34/34 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,8]	1,00 [0,62; 1,61]	0,9868
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	50/56 (89,3 %)	0,5 [0,3; 0,8]	53/55 (96,4 %)	0,5 [0,2; 0,8]	0,73 [0,49; 1,10]	0,1286
nein	16/16 (100,0 %)	0,6 [0,2; 0,8]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,21 [0,60; 2,46]	0,5946
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	48/54 (88,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	51/53 (96,2 %)	0,5 [0,2; 0,8]	0,74 [0,49; 1,12]	0,1553
nein	18/18 (100,0 %)	0,7 [0,3; 0,8]	20/21 (95,2 %)	0,5 [0,2; 0,9]	1,06 [0,55; 2,06]	0,8576
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	44/49 (89,8 %)	0,6 [0,4; 0,9]	48/50 (96,0 %)	0,5 [0,3; 0,9]	0,70 [0,45; 1,08]	0,1057
Japan / Rest der Welt	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,1; 0,5]	23/24 (95,8 %)	0,2 [0,1; 0,9]	1,11 [0,61; 2,04]	0,7268
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	28/34 (82,4 %)	0,7 [0,4; 0,9]	30/31 (96,8 %)	0,5 [0,2; 0,9]	0,70 [0,41; 1,19]	0,1829
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,7]	41/43 (95,3 %)	0,4 [0,2; 0,8]	1,04 [0,65; 1,65]	0,8712
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	42/45 (93,3 %)	0,7 [0,3; 0,9]	48/51 (94,1 %)	0,5 [0,3; 0,9]	0,83 [0,54; 1,28]	0,4004
≥ 2	24/27 (88,9 %)	0,4 [0,1; 0,5]	23/23 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,7]	0,72 [0,39; 1,33]	0,2990

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

Endpunkt Subgruppe	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	29/31 (93,5 %)	0,4 [0,2; 0,6]	36/37 (97,3 %)	0,5 [0,2; 0,8]	0,89 [0,53; 1,50]	0,6693
Männlich	37/41 (90,2 %)	0,7 [0,4; 0,9]	35/37 (94,6 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,78 [0,48; 1,25]	0,2956
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	11/11 (100,0 %)	0,4 [0,0; 0,8]	11/12 (91,7 %)	0,4 [0,0; 0,8]	1,13 [0,47; 2,68]	0,7880
Asiatisch	14/15 (93,3 %)	0,4 [0,1; 0,7]	19/19 (100,0 %)	0,2 [0,1; 0,9]	0,98 [0,48; 2,01]	0,9571
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	41/46 (89,1 %)	0,6 [0,4; 1,0]	41/43 (95,3 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,72 [0,46; 1,14]	0,1562
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	47/51 (92,2 %)	0,5 [0,4; 0,8]	49/52 (94,2 %)	0,5 [0,3; 0,9]	0,78 [0,51; 1,18]	0,2412
Hohes Risiko	14/16 (87,5 %)	0,5 [0,1; 0,9]	19/19 (100,0 %)	0,5 [0,2; 1,0]	0,90 [0,44; 1,86]	0,7805
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,3 [0,0; NE]	3/3 (100,0 %)	0,2 [0,1; NE]	0,38 [0,06; 2,52]	0,3021
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	15/16 (93,8 %)	0,3 [0,1; 2,1]	23/24 (95,8 %)	0,3 [0,1; 0,5]	0,71 [0,35; 1,44]	0,3422
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	27/28 (96,4 %)	0,7 [0,3; 0,8]	25/26 (96,2 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,85 [0,48; 1,50]	0,5758
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	24/28 (85,7 %)	0,5 [0,3; 1,2]	23/24 (95,8 %)	0,8 [0,3; 1,4]	0,87 [0,48; 1,58]	0,6421
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	47/51 (92,2 %)	0,5 [0,3; 0,8]	46/49 (93,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,85 [0,56; 1,30]	0,4575
> 5 × 10 ⁹ /l	19/21 (90,5 %)	0,5 [0,2; 0,8]	25/25 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	0,75 [0,40; 1,41]	0,3736

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

Endpunkt Subgruppe	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	26/31 (83,9 %)	0,8 [0,5; 2,8]	36/39 (92,3 %)	0,5 [0,3; 1,4]	0,57 [0,34; 0,98]	0,0394
> 50 %	39/40 (97,5 %)	0,3 [0,2; 0,5]	35/35 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,8]	1,01 [0,63; 1,63]	0,9614
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	41/44 (93,2 %)	0,4 [0,2; 0,7]	46/48 (95,8 %)	0,4 [0,2; 0,8]	0,88 [0,57; 1,36]	0,5690
nein	14/14 (100,0 %)	0,6 [0,2; 0,8]	15/17 (88,2 %)	0,6 [0,2; 1,0]	1,35 [0,62; 2,92]	0,4514
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	39/42 (92,9 %)	0,4 [0,2; 0,5]	44/46 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,90 [0,58; 1,41]	0,6491
nein	16/16 (100,0 %)	0,7 [0,3; 0,8]	17/19 (89,5 %)	0,6 [0,2; 1,0]	1,14 [0,56; 2,33]	0,7193
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	36/39 (92,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	40/43 (93,0 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,84 [0,52; 1,34]	0,4529
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/22 (95,5 %)	0,3 [0,1; 0,9]	1,41 [0,73; 2,72]	0,3081
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	17/20 (85,0 %)	0,5 [0,2; 0,9]	21/23 (91,3 %)	0,8 [0,2; 1,1]	0,98 [0,51; 1,88]	0,9433
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,7]	40/42 (95,2 %)	0,3 [0,2; 0,6]	1,03 [0,65; 1,64]	0,8887
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	34/36 (94,4 %)	0,6 [0,3; 0,9]	40/44 (90,9 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,98 [0,61; 1,56]	0,9263
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,8]	0,85 [0,44; 1,62]	0,6173

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

Endpunkt Subgruppe	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,4 [0,2; 0,6]	32/33 (97,0 %)	0,5 [0,2; 0,8]	1,02 [0,58; 1,77]	0,9499
Männlich	31/33 (93,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	29/32 (90,6 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,97 [0,57; 1,62]	0,8953
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/9 (100,0 %)	0,4 [0,0; 1,5]	10/11 (90,9 %)	0,6 [0,0; 0,8]	1,18 [0,46; 3,00]	0,7293
Asiatisch	12/12 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,7]	17/17 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	1,44 [0,65; 3,19]	0,3720
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	34/37 (91,9 %)	0,5 [0,3; 0,9]	34/37 (91,9 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,85 [0,52; 1,40]	0,5285
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	40/41 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,7]	43/46 (93,5 %)	0,5 [0,3; 1,0]	1,03 [0,66; 1,61]	0,8993
Hohes Risiko	12/14 (85,7 %)	0,5 [0,1; 1,0]	15/16 (93,8 %)	0,3 [0,2; 1,0]	0,89 [0,40; 1,97]	0,7749
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	0,2 [0,1; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0295
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	14/14 (100,0 %)	0,3 [0,0; 2,1]	19/20 (95,0 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,82 [0,38; 1,75]	0,6097
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,6 [0,3; 0,8]	21/22 (95,5 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,86 [0,45; 1,62]	0,6310
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	21/23 (91,3 %)	0,4 [0,2; 0,5]	21/23 (91,3 %)	1,0 [0,3; 1,4]	1,16 [0,62; 2,16]	0,6365
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	39/41 (95,1 %)	0,5 [0,2; 0,7]	40/44 (90,9 %)	0,5 [0,3; 0,9]	1,06 [0,67; 1,67]	0,8028
> 5 × 10 ⁹ /l	16/17 (94,1 %)	0,5 [0,2; 0,9]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	0,81 [0,41; 1,60]	0,5514

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

Endpunkt Subgruppe	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	21/23 (91,3 %)	0,7 [0,4; 1,4]	31/35 (88,6 %)	0,6 [0,3; 1,4]	0,84 [0,47; 1,49]	0,5497
> 50 %	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,2; 0,5]	30/30 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,92 [0,55; 1,55]	0,7651
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	41/44 (93,2 %)	0,4 [0,2; 0,7]	46/48 (95,8 %)	0,4 [0,2; 0,8]	0,88 [0,57; 1,36]	0,5690
nein	14/14 (100,0 %)	0,6 [0,2; 0,8]	17/18 (94,4 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,32 [0,62; 2,81]	0,4712
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	39/42 (92,9 %)	0,4 [0,2; 0,5]	44/46 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,90 [0,58; 1,41]	0,6491
nein	16/16 (100,0 %)	0,7 [0,3; 0,8]	19/20 (95,0 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,12 [0,56; 2,26]	0,7454
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	36/39 (92,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	42/44 (95,5 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,82 [0,52; 1,31]	0,4156
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/22 (95,5 %)	0,3 [0,1; 0,9]	1,41 [0,73; 2,72]	0,3081
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	17/20 (85,0 %)	0,5 [0,2; 0,9]	22/23 (95,7 %)	0,7 [0,2; 1,0]	0,95 [0,49; 1,81]	0,8642
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,7]	41/43 (95,3 %)	0,4 [0,2; 0,8]	1,04 [0,65; 1,65]	0,8712
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	34/36 (94,4 %)	0,6 [0,3; 0,9]	42/45 (93,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	0,96 [0,60; 1,53]	0,8730
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,8]	0,85 [0,44; 1,62]	0,6173

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

Endpunkt Subgruppe	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,4 [0,2; 0,6]	33/34 (97,1 %)	0,5 [0,2; 0,9]	1,03 [0,59; 1,78]	0,9221
Männlich	31/33 (93,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	30/32 (93,8 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,94 [0,56; 1,57]	0,8174
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/9 (100,0 %)	0,4 [0,0; 1,5]	10/11 (90,9 %)	0,6 [0,0; 0,8]	1,18 [0,46; 3,00]	0,7293
Asiatisch	12/12 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,7]	17/17 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	1,44 [0,65; 3,19]	0,3720
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	34/37 (91,9 %)	0,5 [0,3; 0,9]	36/38 (94,7 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,84 [0,52; 1,37]	0,4856
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	40/41 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,7]	44/47 (93,6 %)	0,6 [0,3; 0,9]	1,04 [0,66; 1,61]	0,8788
Hohes Risiko	12/14 (85,7 %)	0,5 [0,1; 1,0]	16/16 (100,0 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,84 [0,38; 1,85]	0,6684
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	0,2 [0,1; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0295
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	14/14 (100,0 %)	0,3 [0,0; 2,1]	19/20 (95,0 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,82 [0,38; 1,75]	0,6097
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,6 [0,3; 0,8]	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,89 [0,47; 1,68]	0,7218
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	21/23 (91,3 %)	0,4 [0,2; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,8 [0,3; 1,4]	1,14 [0,62; 2,10]	0,6822
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	39/41 (95,1 %)	0,5 [0,2; 0,7]	42/45 (93,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	1,05 [0,67; 1,64]	0,8473
> 5 × 10 ⁹ /l	16/17 (94,1 %)	0,5 [0,2; 0,9]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	0,81 [0,41; 1,60]	0,5514

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

Endpunkt Subgruppe	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	21/23 (91,3 %)	0,7 [0,4; 1,4]	32/35 (91,4 %)	0,5 [0,3; 1,4]	0,82 [0,46; 1,45]	0,4924
> 50 %	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,2; 0,5]	31/31 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,94 [0,56; 1,56]	0,8085
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-28: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	18/55 (32,7 %)	20,7 [20,6; NE]	16/55 (29,1 %)	NE [9,8; NE]	0,90 [0,45; 1,80]	0,7602
nein	5/16 (31,3 %)	17,0 [8,3; NE]	4/18 (22,2 %)	NE [2,9; NE]	1,13 [0,30; 4,32]	0,8531
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	17/53 (32,1 %)	20,7 [20,6; NE]	16/53 (30,2 %)	NE [9,8; NE]	0,80 [0,39; 1,62]	0,5269
nein	6/18 (33,3 %)	17,0 [1,8; NE]	4/20 (20,0 %)	NE [2,9; NE]	1,49 [0,41; 5,39]	0,5391
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	15/48 (31,3 %)	20,6 [17,0; NE]	12/49 (24,5 %)	NE [9,8; NE]	0,97 [0,45; 2,12]	0,9424
Japan / Rest der Welt	8/23 (34,8 %)	20,7 [2,2; NE]	8/24 (33,3 %)	10,8 [2,9; NE]	0,89 [0,32; 2,49]	0,8305
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	9/33 (27,3 %)	NE [20,7; NE]	7/31 (22,6 %)	NE [10,8; NE]	1,06 [0,38; 2,94]	0,9076
≥ 75 Jahre	14/38 (36,8 %)	20,6 [6,5; NE]	13/42 (31,0 %)	NE [9,8; NE]	0,84 [0,38; 1,83]	0,6576
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/45 (24,4 %)	NE [17,0; NE]	15/50 (30,0 %)	NE [9,8; NE]	0,64 [0,29; 1,41]	0,2673
≥ 2	12/26 (46,2 %)	20,6 [2,8; NE]	5/23 (21,7 %)	10,8 [2,9; NE]	1,73 [0,59; 5,12]	0,3139
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	12/30 (40,0 %)	20,6 [1,1; NE]	9/36 (25,0 %)	NE [9,8; NE]	1,45 [0,60; 3,54]	0,4106

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	11/41 (26,8 %)	NE [17,0; NE]	11/37 (29,7 %)	NE [2,9; NE]	0,63 [0,27; 1,50]	0,2912
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/11 (45,5 %)	20,6 [0,6; NE]	4/12 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	1,14 [0,28; 4,61]	0,8521
Asiatisch	4/15 (26,7 %)	20,7 [3,6; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [1,6; NE]	0,56 [0,14; 2,25]	0,4073
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	14/45 (31,1 %)	NE [8,3; NE]	10/42 (23,8 %)	NE [9,8; NE]	1,09 [0,48; 2,47]	0,8336
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	17/50 (34,0 %)	20,7 [17,0; NE]	14/51 (27,5 %)	NE [10,8; NE]	0,92 [0,44; 1,92]	0,8184
Hohes Risiko	5/16 (31,3 %)	NE [1,3; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [9,8; NE]	1,14 [0,32; 4,00]	0,8438
Anderes	1/5 (20,0 %)	NE [0,5; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,9; NE]	0,77 [0,05; 12,67]	0,8575
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/16 (37,5 %)	NE [2,2; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [1,5; NE]	1,02 [0,35; 2,94]	0,9752
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/28 (39,3 %)	17,0 [5,7; NE]	4/25 (16,0 %)	NE [NE; NE]	2,03 [0,63; 6,48]	0,2242
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/27 (22,2 %)	20,7 [20,6; NE]	8/24 (33,3 %)	10,8 [2,9; NE]	0,38 [0,11; 1,29]	0,1071
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	17/50 (34,0 %)	20,7 [17,0; NE]	15/48 (31,3 %)	NE [9,8; NE]	0,84 [0,41; 1,74]	0,6452
$> 5 \times 10^9/l$	6/21 (28,6 %)	NE [2,8; NE]	5/25 (20,0 %)	NE [NE; NE]	1,15 [0,35; 3,80]	0,8172
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	9/30 (30,0 %)	NE [6,5; NE]	9/39 (23,1 %)	NE [9,8; NE]	1,04 [0,40; 2,71]	0,9372
$> 50 \%$	13/40 (32,5 %)	20,7 [8,3; NE]	11/34 (32,4 %)	NE [2,9; NE]	0,73 [0,32; 1,67]	0,4509

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

Endpunkt Subgruppe	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						
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	20/56 (35,7 %)	NE [19,2; NE]	16/55 (29,1 %)	NE [10,8; NE]	0,90 [0,45; 1,79]	0,7567
nein	6/16 (37,5 %)	17,0 [8,3; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [2,9; NE]	1,03 [0,30; 3,50]	0,9600
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	19/54 (35,2 %)	NE [19,2; NE]	16/53 (30,2 %)	NE [9,8; NE]	0,80 [0,40; 1,63]	0,5456
nein	7/18 (38,9 %)	NE [1,8; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [2,9; NE]	1,38 [0,43; 4,46]	0,5863
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	16/49 (32,7 %)	NE [17,0; NE]	13/50 (26,0 %)	NE [9,8; NE]	0,92 [0,43; 1,96]	0,8364
Japan / Rest der Welt	10/23 (43,5 %)	28,5 [2,2; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [2,9; NE]	0,92 [0,34; 2,52]	0,8747
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/34 (29,4 %)	NE [20,7; NE]	8/31 (25,8 %)	NE [10,8; NE]	0,92 [0,34; 2,46]	0,8644
≥ 75 Jahre	16/38 (42,1 %)	20,6 [8,3; NE]	13/43 (30,2 %)	NE [9,8; NE]	0,90 [0,42; 1,94]	0,7933
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	13/45 (28,9 %)	NE [19,2; NE]	16/51 (31,4 %)	NE [9,8; NE]	0,64 [0,30; 1,38]	0,2534
≥ 2	13/27 (48,1 %)	20,6 [2,8; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [10,8; NE]	1,69 [0,58; 4,96]	0,3323
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	12/31 (38,7 %)	NE [5,7; NE]	9/37 (24,3 %)	NE [9,8; NE]	1,46 [0,60; 3,55]	0,3981
Männlich	14/41 (34,1 %)	28,5 [17,0; NE]	12/37 (32,4 %)	NE [2,9; NE]	0,65 [0,29; 1,45]	0,2858

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

Endpunkt Subgruppe	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
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/11 (45,5 %)	20,6 [0,6; NE]	4/12 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	1,17 [0,29; 4,69]	0,8297
Asiatisch	6/15 (40,0 %)	28,5 [3,6; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [1,6; NE]	0,57 [0,14; 2,28]	0,4215
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	15/46 (32,6 %)	NE [11,9; NE]	11/43 (25,6 %)	NE [9,8; NE]	0,99 [0,45; 2,19]	0,9883
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	19/51 (37,3 %)	NE [20,6; NE]	14/52 (26,9 %)	NE [10,8; NE]	0,93 [0,45; 1,93]	0,8412
Hohes Risiko	6/16 (37,5 %)	19,2 [1,3; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [2,7; NE]	1,09 [0,35; 3,43]	0,8801
Anderes	1/5 (20,0 %)	NE [0,5; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,9; NE]	0,77 [0,05; 12,67]	0,8575
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/16 (37,5 %)	NE [2,2; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [1,5; NE]	1,02 [0,35; 2,94]	0,9757
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/28 (39,3 %)	NE [5,7; NE]	4/26 (15,4 %)	NE [NE; NE]	2,25 [0,71; 7,13]	0,1580
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	9/28 (32,1 %)	NE [20,6; NE]	9/24 (37,5 %)	10,8 [2,7; NE]	0,38 [0,13; 1,14]	0,0740
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	18/51 (35,3 %)	NE [19,2; NE]	16/49 (32,7 %)	NE [9,8; NE]	0,84 [0,42; 1,70]	0,6297
$> 5 \times 10^9/l$	8/21 (38,1 %)	28,5 [5,1; NE]	5/25 (20,0 %)	NE [NE; NE]	1,20 [0,37; 3,87]	0,7564
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	10/31 (32,3 %)	NE [11,9; NE]	10/39 (25,6 %)	NE [9,8; NE]	0,96 [0,38; 2,38]	0,9239
$> 50 \%$	15/40 (37,5 %)	28,5 [17,0; NE]	11/35 (31,4 %)	NE [2,9; NE]	0,76 [0,33; 1,74]	0,5184

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

Endpunkt Subgruppe	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						
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	16/44 (36,4 %)	20,6 [5,7; NE]	14/48 (29,2 %)	NE [9,8; NE]	0,94 [0,45; 1,99]	0,8801
nein	5/14 (35,7 %)	17,0 [0,9; NE]	4/17 (23,5 %)	NE [2,9; NE]	1,17 [0,30; 4,53]	0,8182
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	15/42 (35,7 %)	20,6 [6,5; NE]	14/46 (30,4 %)	NE [9,8; NE]	0,83 [0,39; 1,77]	0,6225
nein	6/16 (37,5 %)	17,0 [0,9; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [2,9; NE]	1,61 [0,44; 5,82]	0,4643
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	13/39 (33,3 %)	20,6 [8,3; NE]	11/43 (25,6 %)	NE [9,8; NE]	0,93 [0,40; 2,12]	0,8553
Japan / Rest der Welt	8/19 (42,1 %)	20,7 [0,9; NE]	7/22 (31,8 %)	10,8 [2,9; NE]	1,15 [0,40; 3,31]	0,7937
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/20 (35,0 %)	20,7 [2,2; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [10,8; NE]	1,26 [0,38; 4,15]	0,7050
≥ 75 Jahre	14/38 (36,8 %)	20,6 [6,5; NE]	13/42 (31,0 %)	NE [9,8; NE]	0,84 [0,38; 1,83]	0,6576
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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	10/25 (40,0 %)	20,6 [1,0; NE]	7/33 (21,2 %)	NE [9,8; NE]	1,57 [0,58; 4,26]	0,3735
Männlich	11/33 (33,3 %)	20,7 [6,5; NE]	11/32 (34,4 %)	NE [1,7; NE]	0,67 [0,28; 1,58]	0,3524

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

Endpunkt Subgruppe	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
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	20,6 [0,5; NE]	4/11 (36,4 %)	10,8 [1,1; NE]	1,23 [0,30; 4,99]	0,7699
Asiatisch	4/12 (33,3 %)	20,7 [2,2; NE]	5/17 (29,4 %)	NE [1,6; NE]	0,77 [0,18; 3,25]	0,7268
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	12/37 (32,4 %)	NE [8,3; NE]	9/37 (24,3 %)	NE [9,8; NE]	1,06 [0,44; 2,53]	0,8959
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	16/41 (39,0 %)	20,6 [6,5; NE]	12/46 (26,1 %)	NE [10,8; NE]	1,08 [0,50; 2,36]	0,8435
Hohes Risiko	4/14 (28,6 %)	NE [1,3; NE]	5/16 (31,3 %)	9,8 [0,9; NE]	0,85 [0,22; 3,25]	0,8168
Anderes	1/3 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,9; NE]	1,00 [0,06; 15,99]	1,0000
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/14 (35,7 %)	NE [2,2; NE]	7/20 (35,0 %)	NE [0,7; NE]	0,88 [0,28; 2,78]	0,8241
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	17,0 [3,6; NE]	4/22 (18,2 %)	NE [NE; NE]	2,03 [0,62; 6,64]	0,2312
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/23 (26,1 %)	20,7 [20,6; NE]	7/23 (30,4 %)	10,8 [9,8; NE]	0,49 [0,14; 1,71]	0,2535
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	15/41 (36,6 %)	20,6 [8,3; NE]	13/44 (29,5 %)	NE [9,8; NE]	0,91 [0,42; 1,98]	0,8125
$> 5 \times 10^9/l$	6/17 (35,3 %)	NE [1,8; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [2,9; NE]	1,20 [0,36; 3,95]	0,7648
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	9/23 (39,1 %)	20,6 [2,2; NE]	7/35 (20,0 %)	NE [9,8; NE]	1,61 [0,58; 4,47]	0,3540
$> 50 \%$	11/34 (32,4 %)	20,7 [8,3; NE]	11/30 (36,7 %)	10,8 [1,7; NE]	0,56 [0,23; 1,35]	0,1918

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

Endpunkt Subgruppe	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						
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	18/44 (40,9 %)	28,5 [6,5; NE]	14/48 (29,2 %)	NE [9,8; NE]	0,98 [0,47; 2,06]	0,9648
nein	6/14 (42,9 %)	17,0 [0,9; NE]	5/18 (27,8 %)	NE [2,7; NE]	1,03 [0,30; 3,57]	0,9668
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	17/42 (40,5 %)	28,5 [8,3; NE]	14/46 (30,4 %)	NE [9,8; NE]	0,88 [0,41; 1,86]	0,7359
nein	7/16 (43,8 %)	17,0 [0,9; NE]	5/20 (25,0 %)	NE [2,9; NE]	1,43 [0,44; 4,69]	0,5517
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	14/39 (35,9 %)	NE [11,9; NE]	12/44 (27,3 %)	NE [9,8; NE]	0,91 [0,41; 2,01]	0,8122
Japan / Rest der Welt	10/19 (52,6 %)	20,7 [0,9; NE]	7/22 (31,8 %)	NE [2,9; NE]	1,21 [0,43; 3,43]	0,7172
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/20 (40,0 %)	28,5 [2,2; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [10,8; NE]	1,15 [0,37; 3,58]	0,8096
≥ 75 Jahre	16/38 (42,1 %)	20,6 [8,3; NE]	13/43 (30,2 %)	NE [9,8; NE]	0,90 [0,42; 1,94]	0,7933
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
≥ 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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	10/25 (40,0 %)	NE [1,0; NE]	7/34 (20,6 %)	NE [10,8; NE]	1,68 [0,62; 4,55]	0,3015
Männlich	14/33 (42,4 %)	20,7 [6,5; NE]	12/32 (37,5 %)	NE [1,7; NE]	0,69 [0,31; 1,53]	0,3558

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

Endpunkt Subgruppe	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
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	20,6 [0,5; NE]	4/11 (36,4 %)	10,8 [1,1; NE]	1,29 [0,32; 5,23]	0,7204
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	20,7 [2,2; NE]	5/17 (29,4 %)	NE [1,6; NE]	0,79 [0,19; 3,30]	0,7426
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	13/37 (35,1 %)	NE [8,3; NE]	10/38 (26,3 %)	NE [9,8; NE]	1,00 [0,43; 2,30]	0,9938
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	18/41 (43,9 %)	28,5 [11,9; NE]	12/47 (25,5 %)	NE [10,8; NE]	1,12 [0,51; 2,42]	0,7795
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	19,2 [1,3; NE]	6/16 (37,5 %)	NE [0,9; NE]	0,87 [0,26; 2,88]	0,8144
Anderes	1/3 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,9; NE]	1,00 [0,06; 15,99]	1,0000
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/14 (35,7 %)	NE [2,2; NE]	7/20 (35,0 %)	NE [0,7; NE]	0,88 [0,28; 2,77]	0,8219
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	17,0 [3,6; NE]	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	2,34 [0,72; 7,57]	0,1454
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	9/23 (39,1 %)	28,5 [19,2; NE]	8/23 (34,8 %)	10,8 [2,9; NE]	0,51 [0,16; 1,55]	0,2262
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	16/41 (39,0 %)	20,7 [8,3; NE]	14/45 (31,1 %)	NE [9,8; NE]	0,94 [0,45; 1,99]	0,8735
$> 5 \times 10^9/l$	8/17 (47,1 %)	28,5 [1,8; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [2,9; NE]	1,23 [0,38; 3,97]	0,7313
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	10/23 (43,5 %)	20,6 [5,7; NE]	8/35 (22,9 %)	NE [9,8; NE]	1,52 [0,58; 3,97]	0,3919
$> 50 \%$	13/34 (38,2 %)	28,5 [17,0; NE]	11/31 (35,5 %)	10,8 [2,9; NE]	0,61 [0,26; 1,45]	0,2594

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

Endpunkt Subgruppe	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
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-29: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	54/55 (98,2 %)	0,1 [0,0; 0,1]	55/55 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,00 [0,64; 1,56]	0,9895
nein	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	18/18 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,18 [0,55; 2,53]	0,6787
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	52/53 (98,1 %)	0,1 [0,0; 0,1]	53/53 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,93 [0,59; 1,47]	0,7557
nein	18/18 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	20/20 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,35 [0,65; 2,79]	0,4217
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	47/48 (97,9 %)	0,1 [0,0; 0,1]	49/49 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,96 [0,61; 1,52]	0,8610
Japan / Rest der Welt	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	24/24 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,14 [0,56; 2,33]	0,7181
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
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	45/45 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	50/50 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,26 [0,77; 2,05]	0,3642
≥ 2	25/26 (96,2 %)	0,1 [0,1; 0,2]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,69 [0,36; 1,32]	0,2610

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	29/30 (96,7 %)	0,1 [0,0; 0,1]	36/36 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,77 [0,43; 1,38]	0,3799
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: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	11/11 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	12/12 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,2]	1,33 [0,50; 3,55]	0,5699
Asiatisch	15/15 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	19/19 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	1,48 [0,57; 3,84]	0,4239
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	44/45 (97,8 %)	0,1 [0,0; 0,1]	42/42 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,98 [0,60; 1,58]	0,9213
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	49/50 (98,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	51/51 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,87 [0,54; 1,38]	0,5467
Hohes Risiko	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,58 [0,72; 3,47]	0,2514
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,1 [0,0; NE]	3/3 (100,0 %)	0,1 [0,1; NE]	0,77 [0,15; 4,03]	0,7544
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	24/24 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	0,90 [0,42; 1,92]	0,7860
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	28/28 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	25/25 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,16 [0,62; 2,16]	0,6492
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	26/27 (96,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	24/24 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,03 [0,54; 1,96]	0,9290
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	49/50 (98,0 %)	0,1 [0,1; 0,1]	48/48 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,06 [0,67; 1,67]	0,8099
$> 5 \times 10^9/l$	21/21 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	25/25 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,08 [0,52; 2,24]	0,8431

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	29/30 (96,7 %)	0,1 [0,0; 0,2]	39/39 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,77 [0,44; 1,33]	0,3447
> 50 %	40/40 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	34/34 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	1,47 [0,83; 2,60]	0,1850
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	55/56 (98,2 %)	0,1 [0,0; 0,1]	55/55 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,92 [0,59; 1,44]	0,7187
nein	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,13 [0,53; 2,41]	0,7487
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	53/54 (98,1 %)	0,1 [0,0; 0,1]	53/53 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,86 [0,54; 1,36]	0,5182
nein	18/18 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	1,30 [0,63; 2,66]	0,4748
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	48/49 (98,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	50/50 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,89 [0,56; 1,41]	0,6218
Japan / Rest der Welt	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	24/24 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,14 [0,56; 2,33]	0,7181
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: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	45/45 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	51/51 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,25 [0,77; 2,04]	0,3659
≥ 2	26/27 (96,3 %)	0,2 [0,1; 0,2]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,63 [0,33; 1,19]	0,1544

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

Endpunkt Subgruppe	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; 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: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	11/11 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	12/12 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,2]	1,33 [0,50; 3,55]	0,5699
Asiatisch	15/15 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	19/19 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	1,48 [0,57; 3,84]	0,4239
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	45/46 (97,8 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,90 [0,56; 1,46]	0,6762
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	50/51 (98,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	52/52 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,80 [0,50; 1,27]	0,3388
Hohes Risiko	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,58 [0,72; 3,47]	0,2514
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,1 [0,0; NE]	3/3 (100,0 %)	0,1 [0,1; NE]	0,77 [0,15; 4,03]	0,7544
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	24/24 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	0,90 [0,42; 1,92]	0,7860
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	28/28 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	26/26 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,14 [0,61; 2,11]	0,6835
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	27/28 (96,4 %)	0,1 [0,0; 0,1]	24/24 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,90 [0,47; 1,71]	0,7496
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	50/51 (98,0 %)	0,1 [0,1; 0,1]	49/49 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,97 [0,61; 1,52]	0,8795
$> 5 \times 10^9/l$	21/21 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	25/25 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,08 [0,52; 2,24]	0,8431

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	30/31 (96,8 %)	0,1 [0,0; 0,2]	39/39 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,70 [0,40; 1,21]	0,1947
> 50 %	40/40 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	35/35 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,45 [0,83; 2,55]	0,1921
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	43/44 (97,7 %)	0,1 [0,0; 0,1]	48/48 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,06 [0,65; 1,73]	0,8035
nein	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	17/17 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,18 [0,53; 2,63]	0,6763
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	41/42 (97,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	46/46 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,98 [0,60; 1,62]	0,9442
nein	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	19/19 (100,0 %)	0,2 [0,1; 0,3]	1,37 [0,64; 2,90]	0,4150
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	38/39 (97,4 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,04 [0,63; 1,71]	0,8728
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	22/22 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,13 [0,54; 2,39]	0,7401
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
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	36/36 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	44/44 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,35 [0,80; 2,30]	0,2639
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,1 [0,0; 0,2]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,74 [0,38; 1,47]	0,3956

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	33/33 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,79 [0,43; 1,45]	0,4416
Männlich	33/33 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	32/32 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,44 [0,81; 2,57]	0,2132
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/9 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	11/11 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,42 [0,49; 4,07]	0,5152
Asiatisch	12/12 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	17/17 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,37 [0,51; 3,68]	0,5328
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	36/37 (97,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	37/37 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	1,05 [0,63; 1,77]	0,8463
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	40/41 (97,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	46/46 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,96 [0,58; 1,59]	0,8843
Hohes Risiko	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,55 [0,68; 3,54]	0,2975
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,1 [0,1; NE]	3/3 (100,0 %)	0,1 [0,1; NE]	0,55 [0,08; 3,59]	0,5291
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	20/20 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	1,12 [0,49; 2,56]	0,7853
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	22/22 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,45 [0,72; 2,91]	0,2960
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	22/23 (95,7 %)	0,1 [0,0; 0,2]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,95 [0,49; 1,84]	0,8677
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	40/41 (97,6 %)	0,1 [0,1; 0,1]	44/44 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,13 [0,69; 1,84]	0,6360
$> 5 \times 10^9/l$	17/17 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,12 [0,50; 2,50]	0,7871

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	22/23 (95,7 %)	0,1 [0,0; 0,2]	35/35 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	0,87 [0,48; 1,59]	0,6470
> 50 %	34/34 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	30/30 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	1,27 [0,69; 2,32]	0,4375
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	43/44 (97,7 %)	0,1 [0,0; 0,1]	48/48 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,06 [0,65; 1,73]	0,8035
nein	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	18/18 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	1,14 [0,52; 2,49]	0,7477
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	41/42 (97,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	46/46 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,98 [0,60; 1,62]	0,9442
nein	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	20/20 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,3]	1,31 [0,63; 2,76]	0,4682
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	38/39 (97,4 %)	0,1 [0,0; 0,1]	44/44 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,03 [0,63; 1,69]	0,8972
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	22/22 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,13 [0,54; 2,39]	0,7401
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
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	36/36 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	45/45 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,35 [0,79; 2,29]	0,2675
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,1 [0,0; 0,2]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,74 [0,38; 1,47]	0,3956

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	34/34 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,78 [0,43; 1,44]	0,4318
Männlich	33/33 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	32/32 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,44 [0,81; 2,57]	0,2132
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/9 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	11/11 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,42 [0,49; 4,07]	0,5152
Asiatisch	12/12 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	17/17 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,37 [0,51; 3,68]	0,5328
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	36/37 (97,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	1,04 [0,62; 1,74]	0,8790
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	40/41 (97,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	47/47 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,96 [0,58; 1,58]	0,8678
Hohes Risiko	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,55 [0,68; 3,54]	0,2975
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,1 [0,1; NE]	3/3 (100,0 %)	0,1 [0,1; NE]	0,55 [0,08; 3,59]	0,5291
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	20/20 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	1,12 [0,49; 2,56]	0,7853
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,42 [0,71; 2,83]	0,3203
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	22/23 (95,7 %)	0,1 [0,0; 0,2]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	0,95 [0,49; 1,84]	0,8677
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	40/41 (97,6 %)	0,1 [0,1; 0,1]	45/45 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,12 [0,69; 1,82]	0,6556
$> 5 \times 10^9/l$	17/17 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,12 [0,50; 2,50]	0,7871

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	22/23 (95,7 %)	0,1 [0,0; 0,2]	35/35 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	0,87 [0,48; 1,59]	0,6470
> 50 %	34/34 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	31/31 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,26 [0,69; 2,29]	0,4481
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-30: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	36/55 (65,5 %)	2,2 [0,5; 6,0]	47/55 (85,5 %)	1,3 [0,9; 1,9]	0,67 [0,43; 1,05]	0,0773
nein	13/16 (81,3 %)	0,9 [0,7; 2,3]	13/18 (72,2 %)	1,7 [0,7; 1,8]	1,07 [0,48; 2,40]	0,8636
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	35/53 (66,0 %)	1,7 [0,5; 6,0]	45/53 (84,9 %)	1,4 [1,0; 2,1]	0,70 [0,45; 1,11]	0,1260
nein	14/18 (77,8 %)	0,9 [0,7; 2,6]	15/20 (75,0 %)	1,6 [0,2; 1,8]	0,84 [0,39; 1,80]	0,6558
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	33/48 (68,8 %)	1,0 [0,5; 3,7]	43/49 (87,8 %)	1,4 [0,7; 1,7]	0,64 [0,40; 1,04]	0,0696
Japan / Rest der Welt	16/23 (69,6 %)	2,2 [0,5; 7,1]	17/24 (70,8 %)	1,5 [0,9; 4,9]	0,93 [0,47; 1,86]	0,8439
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	21/33 (63,6 %)	1,6 [0,6; NE]	24/31 (77,4 %)	1,5 [1,1; 3,5]	0,87 [0,48; 1,57]	0,6427
≥ 75 Jahre	28/38 (73,7 %)	1,1 [0,5; 3,7]	36/42 (85,7 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,63 [0,37; 1,06]	0,0796
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	30/45 (66,7 %)	2,3 [0,7; 5,3]	43/50 (86,0 %)	1,4 [0,9; 1,7]	0,61 [0,38; 0,99]	0,0445
≥ 2	19/26 (73,1 %)	0,6 [0,4; 2,8]	17/23 (73,9 %)	1,4 [0,7; 2,2]	1,08 [0,55; 2,11]	0,8279

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

Endpunkt Subgruppe	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) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	23/30 (76,7 %)	0,6 [0,3; 2,3]	32/36 (88,9 %)	1,3 [0,7; 1,5]	0,85 [0,49; 1,49]	0,5780
Männlich	26/41 (63,4 %)	2,3 [0,7; 6,0]	28/37 (75,7 %)	1,7 [0,9; 3,3]	0,73 [0,42; 1,25]	0,2448
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	10/11 (90,9 %)	0,8 [0,2; 7,1]	8/12 (66,7 %)	1,3 [0,1; NE]	1,32 [0,50; 3,50]	0,5766
Asiatisch	9/15 (60,0 %)	2,3 [0,4; NE]	13/19 (68,4 %)	1,9 [0,6; 4,9]	0,78 [0,33; 1,83]	0,5657
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	30/45 (66,7 %)	1,1 [0,5; 3,7]	39/42 (92,9 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,60 [0,37; 0,99]	0,0435
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	32/50 (64,0 %)	2,2 [0,7; 7,1]	44/51 (86,3 %)	1,4 [1,0; 1,7]	0,59 [0,37; 0,95]	0,0295
Hohes Risiko	12/16 (75,0 %)	1,3 [0,1; 5,3]	13/19 (68,4 %)	1,6 [0,5; 5,8]	1,13 [0,51; 2,49]	0,7692
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,3 [0,0; NE]	3/3 (100,0 %)	1,5 [0,8; NE]	3,23 [0,60; 17,45]	0,1538
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/16 (62,5 %)	2,3 [0,3; NE]	19/24 (79,2 %)	1,5 [0,7; 2,2]	0,65 [0,30; 1,43]	0,2828
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	25/28 (89,3 %)	0,8 [0,6; 1,6]	20/25 (80,0 %)	1,2 [0,5; 3,5]	0,97 [0,52; 1,80]	0,9281
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/27 (51,9 %)	3,2 [0,4; NE]	21/24 (87,5 %)	1,4 [1,1; 1,8]	0,51 [0,25; 1,03]	0,0574
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	35/50 (70,0 %)	1,6 [0,6; 2,6]	41/48 (85,4 %)	1,3 [0,9; 1,7]	0,75 [0,47; 1,19]	0,2255
$> 5 \times 10^9/l$	14/21 (66,7 %)	1,1 [0,3; 7,1]	19/25 (76,0 %)	1,5 [0,5; 2,2]	0,70 [0,33; 1,47]	0,3450

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

Endpunkt Subgruppe	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) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	16/30 (53,3 %)	6,0 [0,9; NE]	32/39 (82,1 %)	1,5 [1,1; 2,1]	0,44 [0,23; 0,82]	0,0088
> 50 %	32/40 (80,0 %)	0,6 [0,3; 1,7]	28/34 (82,4 %)	1,3 [0,5; 1,7]	0,98 [0,58; 1,65]	0,9390
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	37/56 (66,1 %)	2,2 [0,5; 6,0]	47/55 (85,5 %)	1,3 [0,9; 1,9]	0,67 [0,43; 1,04]	0,0702
nein	14/16 (87,5 %)	1,0 [0,7; 2,3]	15/19 (78,9 %)	1,6 [0,5; 1,8]	0,87 [0,40; 1,91]	0,7341
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	36/54 (66,7 %)	1,7 [0,5; 6,0]	45/53 (84,9 %)	1,4 [1,0; 2,1]	0,70 [0,44; 1,09]	0,1139
nein	15/18 (83,3 %)	1,0 [0,7; 2,6]	17/21 (81,0 %)	1,5 [0,5; 1,7]	0,72 [0,34; 1,52]	0,3871
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	34/49 (69,4 %)	1,1 [0,6; 5,3]	45/50 (90,0 %)	1,2 [0,7; 1,7]	0,61 [0,38; 0,97]	0,0349
Japan / Rest der Welt	17/23 (73,9 %)	2,2 [0,5; 7,1]	17/24 (70,8 %)	1,5 [0,9; 4,9]	0,97 [0,49; 1,91]	0,9235
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	21/34 (61,8 %)	1,6 [0,6; NE]	25/31 (80,6 %)	1,4 [1,0; 2,1]	0,81 [0,45; 1,45]	0,4679
≥ 75 Jahre	30/38 (78,9 %)	1,7 [0,5; 5,3]	37/43 (86,0 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,62 [0,37; 1,05]	0,0708
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	31/45 (68,9 %)	2,3 [0,7; 6,0]	45/51 (88,2 %)	1,4 [0,8; 1,7]	0,59 [0,36; 0,94]	0,0263

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 2	20/27 (74,1 %)	0,6 [0,4; 2,8]	17/23 (73,9 %)	1,4 [0,7; 2,2]	1,01 [0,52; 1,95]	0,9840
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	23/31 (74,2 %)	0,7 [0,3; 2,3]	33/37 (89,2 %)	1,3 [0,7; 1,5]	0,81 [0,47; 1,40]	0,4490
Männlich	28/41 (68,3 %)	2,6 [0,7; 7,1]	29/37 (78,4 %)	1,7 [0,9; 2,7]	0,70 [0,41; 1,19]	0,1883
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	10/11 (90,9 %)	0,8 [0,2; 7,1]	8/12 (66,7 %)	1,3 [0,1; NE]	1,39 [0,53; 3,66]	0,5000
Asiatisch	10/15 (66,7 %)	2,3 [0,4; NE]	13/19 (68,4 %)	1,9 [0,6; 4,9]	0,81 [0,35; 1,87]	0,6168
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	31/46 (67,4 %)	1,1 [0,5; 5,3]	41/43 (95,3 %)	1,2 [0,7; 1,7]	0,54 [0,33; 0,89]	0,0136
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	34/51 (66,7 %)	2,3 [0,7; 8,5]	45/52 (86,5 %)	1,4 [1,0; 1,7]	0,58 [0,37; 0,93]	0,0218
Hohes Risiko	12/16 (75,0 %)	1,3 [0,1; 5,3]	14/19 (73,7 %)	1,2 [0,5; 3,5]	1,05 [0,48; 2,31]	0,8943
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,3 [0,0; NE]	3/3 (100,0 %)	1,5 [0,8; NE]	3,23 [0,60; 17,45]	0,1538
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	11/16 (68,8 %)	2,3 [0,3; NE]	19/24 (79,2 %)	1,5 [0,7; 2,2]	0,65 [0,30; 1,42]	0,2780
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	25/28 (89,3 %)	0,8 [0,6; 1,6]	21/26 (80,8 %)	1,1 [0,5; 3,5]	1,05 [0,58; 1,90]	0,8820
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/28 (53,6 %)	8,5 [0,5; NE]	22/24 (91,7 %)	1,4 [1,0; 1,8]	0,45 [0,23; 0,91]	0,0229
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	36/51 (70,6 %)	1,7 [0,6; 3,2]	43/49 (87,8 %)	1,3 [0,9; 1,6]	0,71 [0,45; 1,12]	0,1352
> 5 × 10 ⁹ /l	15/21 (71,4 %)	1,1 [0,3; 8,5]	19/25 (76,0 %)	1,5 [0,5; 2,2]	0,72 [0,35; 1,49]	0,3739

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

Endpunkt Subgruppe	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) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	18/31 (58,1 %)	7,1 [0,9; NE]	33/39 (84,6 %)	1,5 [1,0; 1,9]	0,42 [0,23; 0,77]	0,0039
> 50 %	32/40 (80,0 %)	0,6 [0,3; 1,7]	29/35 (82,9 %)	1,3 [0,5; 1,7]	1,00 [0,60; 1,67]	0,9876
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	31/44 (70,5 %)	1,7 [0,5; 3,7]	41/48 (85,4 %)	1,3 [0,8; 1,9]	0,72 [0,44; 1,16]	0,1696
nein	12/14 (85,7 %)	0,9 [0,7; 2,1]	12/17 (70,6 %)	1,7 [0,7; NE]	1,25 [0,54; 2,90]	0,6009
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	30/42 (71,4 %)	1,6 [0,5; 3,7]	39/46 (84,8 %)	1,3 [0,9; 2,1]	0,76 [0,47; 1,24]	0,2733
nein	13/16 (81,3 %)	0,9 [0,7; 2,6]	14/19 (73,7 %)	1,6 [0,7; 1,8]	0,93 [0,42; 2,04]	0,8479
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	29/39 (74,4 %)	1,0 [0,4; 2,8]	37/43 (86,0 %)	1,4 [0,7; 1,7]	0,72 [0,43; 1,21]	0,2160
Japan / Rest der Welt	14/19 (73,7 %)	2,2 [0,5; 3,2]	16/22 (72,7 %)	1,5 [0,8; 4,9]	0,94 [0,46; 1,94]	0,8700
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/20 (75,0 %)	1,3 [0,4; 2,2]	17/23 (73,9 %)	1,4 [1,0; 3,8]	1,14 [0,57; 2,28]	0,7177
≥ 75 Jahre	28/38 (73,7 %)	1,1 [0,5; 3,7]	36/42 (85,7 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,63 [0,37; 1,06]	0,0796

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

Endpunkt Subgruppe	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) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	26/36 (72,2 %)	2,2 [0,7; 5,3]	37/44 (84,1 %)	1,4 [0,8; 1,8]	0,69 [0,41; 1,14]	0,1467
≥ 2	17/22 (77,3 %)	0,6 [0,4; 2,1]	16/21 (76,2 %)	1,4 [0,5; 2,2]	1,11 [0,55; 2,23]	0,7786
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	19/25 (76,0 %)	0,9 [0,4; 3,7]	29/33 (87,9 %)	1,3 [0,7; 1,6]	0,80 [0,44; 1,45]	0,4581
Männlich	24/33 (72,7 %)	2,2 [0,6; 3,2]	24/32 (75,0 %)	1,7 [0,8; 2,7]	0,91 [0,51; 1,61]	0,7437
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/9 (88,9 %)	0,9 [0,0; NE]	7/11 (63,6 %)	1,4 [0,2; NE]	1,23 [0,42; 3,63]	0,7045
Asiatisch	8/12 (66,7 %)	2,2 [0,4; NE]	12/17 (70,6 %)	1,9 [0,5; 4,9]	0,86 [0,35; 2,13]	0,7489
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	27/37 (73,0 %)	1,0 [0,5; 2,8]	34/37 (91,9 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,68 [0,40; 1,15]	0,1467
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	30/41 (73,2 %)	1,1 [0,5; 2,8]	39/46 (84,8 %)	1,4 [1,0; 1,9]	0,76 [0,46; 1,24]	0,2729
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	1,9 [0,1; 5,3]	11/16 (68,8 %)	1,2 [0,3; 5,8]	0,94 [0,39; 2,26]	0,8988
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,3 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	1,5 [0,8; NE]	2,36 [0,38; 14,71]	0,3430
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/14 (64,3 %)	2,3 [0,3; NE]	16/20 (80,0 %)	1,2 [0,4; 2,1]	0,61 [0,26; 1,41]	0,2419
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,9 [0,6; 2,1]	17/22 (77,3 %)	1,4 [0,2; 4,3]	1,01 [0,51; 2,01]	0,9772
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/23 (60,9 %)	1,7 [0,4; NE]	20/23 (87,0 %)	1,4 [1,1; 2,1]	0,67 [0,33; 1,36]	0,2629

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

Endpunkt Subgruppe	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) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	31/41 (75,6 %)	1,6 [0,5; 2,3]	37/44 (84,1 %)	1,3 [0,8; 1,7]	0,82 [0,50; 1,33]	0,4233
> 5 × 10 ⁹ /l	12/17 (70,6 %)	1,1 [0,3; 7,1]	16/21 (76,2 %)	1,7 [0,3; 2,2]	0,72 [0,32; 1,62]	0,4304
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	15/23 (65,2 %)	3,7 [0,7; NE]	28/35 (80,0 %)	1,6 [1,1; 2,7]	0,62 [0,32; 1,20]	0,1533
> 50 %	27/34 (79,4 %)	0,9 [0,4; 2,3]	25/30 (83,3 %)	1,3 [0,3; 1,7]	0,82 [0,47; 1,44]	0,4941
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	32/44 (72,7 %)	1,7 [0,5; 3,7]	41/48 (85,4 %)	1,3 [0,8; 1,9]	0,74 [0,46; 1,18]	0,2061
nein	13/14 (92,9 %)	1,0 [0,7; 2,3]	14/18 (77,8 %)	1,6 [0,7; 1,8]	0,97 [0,43; 2,18]	0,9405
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	31/42 (73,8 %)	1,6 [0,5; 3,7]	39/46 (84,8 %)	1,3 [0,9; 2,1]	0,78 [0,48; 1,27]	0,3214
nein	14/16 (87,5 %)	1,0 [0,7; 2,6]	16/20 (80,0 %)	1,5 [0,5; 1,7]	0,77 [0,36; 1,67]	0,5084
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	30/39 (76,9 %)	1,0 [0,4; 3,7]	39/44 (88,6 %)	1,2 [0,7; 1,7]	0,70 [0,43; 1,16]	0,1661
Japan / Rest der Welt	15/19 (78,9 %)	2,2 [0,5; 7,1]	16/22 (72,7 %)	1,5 [0,8; 4,9]	0,98 [0,48; 2,01]	0,9667
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/20 (75,0 %)	1,3 [0,4; 2,2]	18/23 (78,3 %)	1,4 [1,0; 2,1]	1,10 [0,55; 2,19]	0,7860

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 75 Jahre	30/38 (78,9 %)	1,7 [0,5; 5,3]	37/43 (86,0 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,62 [0,37; 1,05]	0,0708
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	27/36 (75,0 %)	2,2 [0,7; 5,3]	39/45 (86,7 %)	1,3 [0,8; 1,7]	0,64 [0,39; 1,07]	0,0874
≥ 2	18/22 (81,8 %)	0,6 [0,4; 2,8]	16/21 (76,2 %)	1,4 [0,5; 2,2]	1,11 [0,56; 2,21]	0,7649
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	19/25 (76,0 %)	0,9 [0,4; 3,7]	30/34 (88,2 %)	1,3 [0,7; 1,6]	0,81 [0,45; 1,47]	0,4890
Männlich	26/33 (78,8 %)	2,2 [0,6; 5,3]	25/32 (78,1 %)	1,6 [0,7; 2,1]	0,87 [0,50; 1,52]	0,6200
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/9 (88,9 %)	0,9 [0,0; NE]	7/11 (63,6 %)	1,4 [0,2; NE]	1,32 [0,45; 3,83]	0,6104
Asiatisch	9/12 (75,0 %)	2,2 [0,4; 12,2]	12/17 (70,6 %)	1,9 [0,5; 4,9]	0,90 [0,38; 2,16]	0,8162
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	28/37 (75,7 %)	1,0 [0,5; 2,8]	36/38 (94,7 %)	1,2 [0,7; 1,7]	0,62 [0,37; 1,05]	0,0754
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	32/41 (78,0 %)	1,1 [0,5; 3,7]	40/47 (85,1 %)	1,4 [1,0; 1,8]	0,77 [0,48; 1,25]	0,2862
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	1,9 [0,1; 5,3]	12/16 (75,0 %)	1,1 [0,3; 5,8]	0,87 [0,37; 2,05]	0,7542
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,3 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	1,5 [0,8; NE]	2,36 [0,38; 14,71]	0,3430
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/14 (71,4 %)	2,3 [0,3; 12,2]	16/20 (80,0 %)	1,2 [0,4; 2,1]	0,61 [0,27; 1,42]	0,2491
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,9 [0,6; 2,1]	18/23 (78,3 %)	1,2 [0,5; 4,3]	1,16 [0,60; 2,22]	0,6589
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/23 (65,2 %)	1,7 [0,4; 20,5]	21/23 (91,3 %)	1,4 [1,1; 1,8]	0,62 [0,31; 1,25]	0,1815

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

Endpunkt Subgruppe	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) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	32/41 (78,0 %)	1,6 [0,5; 2,3]	39/45 (86,7 %)	1,3 [0,8; 1,6]	0,80 [0,50; 1,29]	0,3624
> 5 × 10 ⁹ /l	13/17 (76,5 %)	1,1 [0,3; 7,1]	16/21 (76,2 %)	1,7 [0,3; 2,2]	0,76 [0,35; 1,64]	0,4779
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	17/23 (73,9 %)	3,7 [0,7; 12,2]	29/35 (82,9 %)	1,6 [1,1; 2,2]	0,62 [0,33; 1,15]	0,1274
> 50 %	27/34 (79,4 %)	0,9 [0,4; 2,3]	26/31 (83,9 %)	1,3 [0,3; 1,5]	0,85 [0,49; 1,47]	0,5653
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-31: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	50/55 (90,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	53/55 (96,4 %)	0,5 [0,2; 0,8]	0,76 [0,51; 1,14]	0,1875
nein	16/16 (100,0 %)	0,6 [0,2; 0,8]	16/18 (88,9 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,24 [0,60; 2,56]	0,5599
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	48/53 (90,6 %)	0,5 [0,3; 0,8]	51/53 (96,2 %)	0,5 [0,2; 0,8]	0,77 [0,51; 1,17]	0,2239
nein	18/18 (100,0 %)	0,7 [0,3; 0,8]	18/20 (90,0 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,08 [0,55; 2,13]	0,8197
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	44/48 (91,7 %)	0,6 [0,3; 0,9]	46/49 (93,9 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,74 [0,48; 1,15]	0,1775
Japan / Rest der Welt	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,1; 0,5]	23/24 (95,8 %)	0,2 [0,1; 0,9]	1,11 [0,61; 2,04]	0,7268
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	28/33 (84,8 %)	0,6 [0,4; 0,9]	29/31 (93,5 %)	0,7 [0,2; 1,0]	0,76 [0,44; 1,30]	0,3181
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,7]	40/42 (95,2 %)	0,3 [0,2; 0,6]	1,03 [0,65; 1,64]	0,8887
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	42/45 (93,3 %)	0,7 [0,3; 0,9]	46/50 (92,0 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,84 [0,54; 1,30]	0,4344
≥ 2	24/26 (92,3 %)	0,4 [0,1; 0,5]	23/23 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,7]	0,79 [0,43; 1,46]	0,4531

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

Endpunkt Subgruppe	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	29/30 (96,7 %)	0,3 [0,2; 0,6]	35/36 (97,2 %)	0,5 [0,2; 0,8]	0,97 [0,58; 1,63]	0,9093
Männlich	37/41 (90,2 %)	0,7 [0,4; 0,9]	34/37 (91,9 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,79 [0,49; 1,28]	0,3433
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	11/11 (100,0 %)	0,4 [0,0; 0,8]	11/12 (91,7 %)	0,4 [0,0; 0,8]	1,13 [0,47; 2,68]	0,7880
Asiatisch	14/15 (93,3 %)	0,4 [0,1; 0,7]	19/19 (100,0 %)	0,2 [0,1; 0,9]	0,98 [0,48; 2,01]	0,9571
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	41/45 (91,1 %)	0,5 [0,4; 0,9]	39/42 (92,9 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,77 [0,48; 1,21]	0,2541
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	47/50 (94,0 %)	0,5 [0,4; 0,8]	48/51 (94,1 %)	0,5 [0,3; 0,9]	0,81 [0,53; 1,24]	0,3295
Hohes Risiko	14/16 (87,5 %)	0,5 [0,1; 0,9]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	0,94 [0,46; 1,95]	0,8764
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,3 [0,0; NE]	3/3 (100,0 %)	0,2 [0,1; NE]	0,38 [0,06; 2,52]	0,3021
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	15/16 (93,8 %)	0,3 [0,1; 2,1]	23/24 (95,8 %)	0,3 [0,1; 0,5]	0,71 [0,35; 1,44]	0,3422
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	27/28 (96,4 %)	0,7 [0,3; 0,8]	24/25 (96,0 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,82 [0,46; 1,46]	0,5054
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	24/27 (88,9 %)	0,5 [0,3; 1,2]	22/24 (91,7 %)	0,8 [0,3; 1,4]	0,97 [0,53; 1,77]	0,9159
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	47/50 (94,0 %)	0,5 [0,3; 0,7]	44/48 (91,7 %)	0,5 [0,3; 0,9]	0,90 [0,59; 1,39]	0,6480
> 5 × 10 ⁹ /l	19/21 (90,5 %)	0,5 [0,2; 0,8]	25/25 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	0,75 [0,40; 1,41]	0,3736

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

Endpunkt Subgruppe	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	26/30 (86,7 %)	0,8 [0,5; 2,8]	35/39 (89,7 %)	0,6 [0,3; 1,4]	0,62 [0,37; 1,07]	0,0824
> 50 %	39/40 (97,5 %)	0,3 [0,2; 0,5]	34/34 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,8]	1,00 [0,62; 1,61]	0,9868
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	50/56 (89,3 %)	0,5 [0,3; 0,8]	53/55 (96,4 %)	0,5 [0,2; 0,8]	0,73 [0,49; 1,10]	0,1286
nein	16/16 (100,0 %)	0,6 [0,2; 0,8]	18/19 (94,7 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,21 [0,60; 2,46]	0,5946
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	48/54 (88,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	51/53 (96,2 %)	0,5 [0,2; 0,8]	0,74 [0,49; 1,12]	0,1553
nein	18/18 (100,0 %)	0,7 [0,3; 0,8]	20/21 (95,2 %)	0,5 [0,2; 0,9]	1,06 [0,55; 2,06]	0,8576
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	44/49 (89,8 %)	0,6 [0,4; 0,9]	48/50 (96,0 %)	0,5 [0,3; 0,9]	0,70 [0,45; 1,08]	0,1057
Japan / Rest der Welt	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,1; 0,5]	23/24 (95,8 %)	0,2 [0,1; 0,9]	1,11 [0,61; 2,04]	0,7268
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	28/34 (82,4 %)	0,7 [0,4; 0,9]	30/31 (96,8 %)	0,5 [0,2; 0,9]	0,70 [0,41; 1,19]	0,1829
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,7]	41/43 (95,3 %)	0,4 [0,2; 0,8]	1,04 [0,65; 1,65]	0,8712
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	42/45 (93,3 %)	0,7 [0,3; 0,9]	48/51 (94,1 %)	0,5 [0,3; 0,9]	0,83 [0,54; 1,28]	0,4004

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 2	24/27 (88,9 %)	0,4 [0,1; 0,5]	23/23 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,7]	0,72 [0,39; 1,33]	0,2990
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	29/31 (93,5 %)	0,4 [0,2; 0,6]	36/37 (97,3 %)	0,5 [0,2; 0,8]	0,89 [0,53; 1,50]	0,6693
Männlich	37/41 (90,2 %)	0,7 [0,4; 0,9]	35/37 (94,6 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,78 [0,48; 1,25]	0,2956
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	11/11 (100,0 %)	0,4 [0,0; 0,8]	11/12 (91,7 %)	0,4 [0,0; 0,8]	1,13 [0,47; 2,68]	0,7880
Asiatisch	14/15 (93,3 %)	0,4 [0,1; 0,7]	19/19 (100,0 %)	0,2 [0,1; 0,9]	0,98 [0,48; 2,01]	0,9571
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	41/46 (89,1 %)	0,6 [0,4; 1,0]	41/43 (95,3 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,72 [0,46; 1,14]	0,1562
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	47/51 (92,2 %)	0,5 [0,4; 0,8]	49/52 (94,2 %)	0,5 [0,3; 0,9]	0,78 [0,51; 1,18]	0,2412
Hohes Risiko	14/16 (87,5 %)	0,5 [0,1; 0,9]	19/19 (100,0 %)	0,5 [0,2; 1,0]	0,90 [0,44; 1,86]	0,7805
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,3 [0,0; NE]	3/3 (100,0 %)	0,2 [0,1; NE]	0,38 [0,06; 2,52]	0,3021
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	15/16 (93,8 %)	0,3 [0,1; 2,1]	23/24 (95,8 %)	0,3 [0,1; 0,5]	0,71 [0,35; 1,44]	0,3422
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	27/28 (96,4 %)	0,7 [0,3; 0,8]	25/26 (96,2 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,85 [0,48; 1,50]	0,5758
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	24/28 (85,7 %)	0,5 [0,3; 1,2]	23/24 (95,8 %)	0,8 [0,3; 1,4]	0,87 [0,48; 1,58]	0,6421
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	47/51 (92,2 %)	0,5 [0,3; 0,8]	46/49 (93,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,85 [0,56; 1,30]	0,4575

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 5 × 10 ⁹ /l	19/21 (90,5 %)	0,5 [0,2; 0,8]	25/25 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	0,75 [0,40; 1,41]	0,3736
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	26/31 (83,9 %)	0,8 [0,5; 2,8]	36/39 (92,3 %)	0,5 [0,3; 1,4]	0,57 [0,34; 0,98]	0,0394
> 50 %	39/40 (97,5 %)	0,3 [0,2; 0,5]	35/35 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,8]	1,01 [0,63; 1,63]	0,9614
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	41/44 (93,2 %)	0,4 [0,2; 0,7]	46/48 (95,8 %)	0,4 [0,2; 0,8]	0,88 [0,57; 1,36]	0,5690
nein	14/14 (100,0 %)	0,6 [0,2; 0,8]	15/17 (88,2 %)	0,6 [0,2; 1,0]	1,35 [0,62; 2,92]	0,4514
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	39/42 (92,9 %)	0,4 [0,2; 0,5]	44/46 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,90 [0,58; 1,41]	0,6491
nein	16/16 (100,0 %)	0,7 [0,3; 0,8]	17/19 (89,5 %)	0,6 [0,2; 1,0]	1,14 [0,56; 2,33]	0,7193
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	36/39 (92,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	40/43 (93,0 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,84 [0,52; 1,34]	0,4529
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/22 (95,5 %)	0,3 [0,1; 0,9]	1,41 [0,73; 2,72]	0,3081
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	17/20 (85,0 %)	0,5 [0,2; 0,9]	21/23 (91,3 %)	0,8 [0,2; 1,1]	0,98 [0,51; 1,88]	0,9433
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,7]	40/42 (95,2 %)	0,3 [0,2; 0,6]	1,03 [0,65; 1,64]	0,8887

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

Endpunkt Subgruppe	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	34/36 (94,4 %)	0,6 [0,3; 0,9]	40/44 (90,9 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,98 [0,61; 1,56]	0,9263
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,8]	0,85 [0,44; 1,62]	0,6173
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,4 [0,2; 0,6]	32/33 (97,0 %)	0,5 [0,2; 0,8]	1,02 [0,58; 1,77]	0,9499
Männlich	31/33 (93,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	29/32 (90,6 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,97 [0,57; 1,62]	0,8953
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/9 (100,0 %)	0,4 [0,0; 1,5]	10/11 (90,9 %)	0,6 [0,0; 0,8]	1,18 [0,46; 3,00]	0,7293
Asiatisch	12/12 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,7]	17/17 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	1,44 [0,65; 3,19]	0,3720
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	34/37 (91,9 %)	0,5 [0,3; 0,9]	34/37 (91,9 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,85 [0,52; 1,40]	0,5285
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	40/41 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,7]	43/46 (93,5 %)	0,5 [0,3; 1,0]	1,03 [0,66; 1,61]	0,8993
Hohes Risiko	12/14 (85,7 %)	0,5 [0,1; 1,0]	15/16 (93,8 %)	0,3 [0,2; 1,0]	0,89 [0,40; 1,97]	0,7749
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	0,2 [0,1; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0295
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	14/14 (100,0 %)	0,3 [0,0; 2,1]	19/20 (95,0 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,82 [0,38; 1,75]	0,6097
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,6 [0,3; 0,8]	21/22 (95,5 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,86 [0,45; 1,62]	0,6310
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	21/23 (91,3 %)	0,4 [0,2; 0,5]	21/23 (91,3 %)	1,0 [0,3; 1,4]	1,16 [0,62; 2,16]	0,6365

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

Endpunkt Subgruppe	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
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	39/41 (95,1 %)	0,5 [0,2; 0,7]	40/44 (90,9 %)	0,5 [0,3; 0,9]	1,06 [0,67; 1,67]	0,8028
> 5 × 10 ⁹ /l	16/17 (94,1 %)	0,5 [0,2; 0,9]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	0,81 [0,41; 1,60]	0,5514
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	21/23 (91,3 %)	0,7 [0,4; 1,4]	31/35 (88,6 %)	0,6 [0,3; 1,4]	0,84 [0,47; 1,49]	0,5497
> 50 %	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,2; 0,5]	30/30 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,92 [0,55; 1,55]	0,7651
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	41/44 (93,2 %)	0,4 [0,2; 0,7]	46/48 (95,8 %)	0,4 [0,2; 0,8]	0,88 [0,57; 1,36]	0,5690
nein	14/14 (100,0 %)	0,6 [0,2; 0,8]	17/18 (94,4 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,32 [0,62; 2,81]	0,4712
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	39/42 (92,9 %)	0,4 [0,2; 0,5]	44/46 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,90 [0,58; 1,41]	0,6491
nein	16/16 (100,0 %)	0,7 [0,3; 0,8]	19/20 (95,0 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,12 [0,56; 2,26]	0,7454
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	36/39 (92,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	42/44 (95,5 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,82 [0,52; 1,31]	0,4156
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/22 (95,5 %)	0,3 [0,1; 0,9]	1,41 [0,73; 2,72]	0,3081
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	17/20 (85,0 %)	0,5 [0,2; 0,9]	22/23 (95,7 %)	0,7 [0,2; 1,0]	0,95 [0,49; 1,81]	0,8642

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,7]	41/43 (95,3 %)	0,4 [0,2; 0,8]	1,04 [0,65; 1,65]	0,8712
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	34/36 (94,4 %)	0,6 [0,3; 0,9]	42/45 (93,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	0,96 [0,60; 1,53]	0,8730
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,8]	0,85 [0,44; 1,62]	0,6173
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,4 [0,2; 0,6]	33/34 (97,1 %)	0,5 [0,2; 0,9]	1,03 [0,59; 1,78]	0,9221
Männlich	31/33 (93,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	30/32 (93,8 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,94 [0,56; 1,57]	0,8174
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/9 (100,0 %)	0,4 [0,0; 1,5]	10/11 (90,9 %)	0,6 [0,0; 0,8]	1,18 [0,46; 3,00]	0,7293
Asiatisch	12/12 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,7]	17/17 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	1,44 [0,65; 3,19]	0,3720
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	34/37 (91,9 %)	0,5 [0,3; 0,9]	36/38 (94,7 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,84 [0,52; 1,37]	0,4856
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	40/41 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,7]	44/47 (93,6 %)	0,6 [0,3; 0,9]	1,04 [0,66; 1,61]	0,8788
Hohes Risiko	12/14 (85,7 %)	0,5 [0,1; 1,0]	16/16 (100,0 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,84 [0,38; 1,85]	0,6684
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	0,2 [0,1; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0295
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	14/14 (100,0 %)	0,3 [0,0; 2,1]	19/20 (95,0 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,82 [0,38; 1,75]	0,6097
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,6 [0,3; 0,8]	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,89 [0,47; 1,68]	0,7218

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

Endpunkt Subgruppe	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
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	21/23 (91,3 %)	0,4 [0,2; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,8 [0,3; 1,4]	1,14 [0,62; 2,10]	0,6822
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	39/41 (95,1 %)	0,5 [0,2; 0,7]	42/45 (93,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	1,05 [0,67; 1,64]	0,8473
$> 5 \times 10^9/l$	16/17 (94,1 %)	0,5 [0,2; 0,9]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	0,81 [0,41; 1,60]	0,5514
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	21/23 (91,3 %)	0,7 [0,4; 1,4]	32/35 (91,4 %)	0,5 [0,3; 1,4]	0,82 [0,46; 1,45]	0,4924
$> 50 \%$	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,2; 0,5]	31/31 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,94 [0,56; 1,56]	0,8085
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-32: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	18/55 (32,7 %)	20,7 [20,6; NE]	16/55 (29,1 %)	NE [9,8; NE]	0,90 [0,45; 1,80]	0,7602
nein	5/16 (31,3 %)	17,0 [8,3; NE]	4/18 (22,2 %)	NE [2,9; NE]	1,13 [0,30; 4,32]	0,8531
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	17/53 (32,1 %)	20,7 [20,6; NE]	16/53 (30,2 %)	NE [9,8; NE]	0,80 [0,39; 1,62]	0,5269
nein	6/18 (33,3 %)	17,0 [1,8; NE]	4/20 (20,0 %)	NE [2,9; NE]	1,49 [0,41; 5,39]	0,5391
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	15/48 (31,3 %)	20,6 [17,0; NE]	12/49 (24,5 %)	NE [9,8; NE]	0,97 [0,45; 2,12]	0,9424
Japan / Rest der Welt	8/23 (34,8 %)	20,7 [2,2; NE]	8/24 (33,3 %)	10,8 [2,9; NE]	0,89 [0,32; 2,49]	0,8305
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	9/33 (27,3 %)	NE [20,7; NE]	7/31 (22,6 %)	NE [10,8; NE]	1,06 [0,38; 2,94]	0,9076
≥ 75 Jahre	14/38 (36,8 %)	20,6 [6,5; NE]	13/42 (31,0 %)	NE [9,8; NE]	0,84 [0,38; 1,83]	0,6576
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/45 (24,4 %)	NE [17,0; NE]	15/50 (30,0 %)	NE [9,8; NE]	0,64 [0,29; 1,41]	0,2673
≥ 2	12/26 (46,2 %)	20,6 [2,8; NE]	5/23 (21,7 %)	10,8 [2,9; NE]	1,73 [0,59; 5,12]	0,3139

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

Endpunkt Subgruppe	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
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	12/30 (40,0 %)	20,6 [1,1; NE]	9/36 (25,0 %)	NE [9,8; NE]	1,45 [0,60; 3,54]	0,4106
Männlich	11/41 (26,8 %)	NE [17,0; NE]	11/37 (29,7 %)	NE [2,9; NE]	0,63 [0,27; 1,50]	0,2912
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/11 (45,5 %)	20,6 [0,6; NE]	4/12 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	1,14 [0,28; 4,61]	0,8521
Asiatisch	4/15 (26,7 %)	20,7 [3,6; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [1,6; NE]	0,56 [0,14; 2,25]	0,4073
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	14/45 (31,1 %)	NE [8,3; NE]	10/42 (23,8 %)	NE [9,8; NE]	1,09 [0,48; 2,47]	0,8336
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	17/50 (34,0 %)	20,7 [17,0; NE]	14/51 (27,5 %)	NE [10,8; NE]	0,92 [0,44; 1,92]	0,8184
Hohes Risiko	5/16 (31,3 %)	NE [1,3; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [9,8; NE]	1,14 [0,32; 4,00]	0,8438
Anderes	1/5 (20,0 %)	NE [0,5; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,9; NE]	0,77 [0,05; 12,67]	0,8575
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/16 (37,5 %)	NE [2,2; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [1,5; NE]	1,02 [0,35; 2,94]	0,9752
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/28 (39,3 %)	17,0 [5,7; NE]	4/25 (16,0 %)	NE [NE; NE]	2,03 [0,63; 6,48]	0,2242
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/27 (22,2 %)	20,7 [20,6; NE]	8/24 (33,3 %)	10,8 [2,9; NE]	0,38 [0,11; 1,29]	0,1071
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	17/50 (34,0 %)	20,7 [17,0; NE]	15/48 (31,3 %)	NE [9,8; NE]	0,84 [0,41; 1,74]	0,6452
$> 5 \times 10^9/l$	6/21 (28,6 %)	NE [2,8; NE]	5/25 (20,0 %)	NE [NE; NE]	1,15 [0,35; 3,80]	0,8172

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

Endpunkt Subgruppe	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
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	9/30 (30,0 %)	NE [6,5; NE]	9/39 (23,1 %)	NE [9,8; NE]	1,04 [0,40; 2,71]	0,9372
> 50 %	13/40 (32,5 %)	20,7 [8,3; NE]	11/34 (32,4 %)	NE [2,9; NE]	0,73 [0,32; 1,67]	0,4509
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	20/56 (35,7 %)	NE [19,2; NE]	16/55 (29,1 %)	NE [10,8; NE]	0,90 [0,45; 1,79]	0,7567
nein	6/16 (37,5 %)	17,0 [8,3; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [2,9; NE]	1,03 [0,30; 3,50]	0,9600
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	19/54 (35,2 %)	NE [19,2; NE]	16/53 (30,2 %)	NE [9,8; NE]	0,80 [0,40; 1,63]	0,5456
nein	7/18 (38,9 %)	NE [1,8; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [2,9; NE]	1,38 [0,43; 4,46]	0,5863
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	16/49 (32,7 %)	NE [17,0; NE]	13/50 (26,0 %)	NE [9,8; NE]	0,92 [0,43; 1,96]	0,8364
Japan / Rest der Welt	10/23 (43,5 %)	28,5 [2,2; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [2,9; NE]	0,92 [0,34; 2,52]	0,8747
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/34 (29,4 %)	NE [20,7; NE]	8/31 (25,8 %)	NE [10,8; NE]	0,92 [0,34; 2,46]	0,8644
≥ 75 Jahre	16/38 (42,1 %)	20,6 [8,3; NE]	13/43 (30,2 %)	NE [9,8; NE]	0,90 [0,42; 1,94]	0,7933
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	13/45 (28,9 %)	NE [19,2; NE]	16/51 (31,4 %)	NE [9,8; NE]	0,64 [0,30; 1,38]	0,2534
≥ 2	13/27 (48,1 %)	20,6 [2,8; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [10,8; NE]	1,69 [0,58; 4,96]	0,3323

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

Endpunkt Subgruppe	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
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	12/31 (38,7 %)	NE [5,7; NE]	9/37 (24,3 %)	NE [9,8; NE]	1,46 [0,60; 3,55]	0,3981
Männlich	14/41 (34,1 %)	28,5 [17,0; NE]	12/37 (32,4 %)	NE [2,9; NE]	0,65 [0,29; 1,45]	0,2858
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/11 (45,5 %)	20,6 [0,6; NE]	4/12 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	1,17 [0,29; 4,69]	0,8297
Asiatisch	6/15 (40,0 %)	28,5 [3,6; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [1,6; NE]	0,57 [0,14; 2,28]	0,4215
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	15/46 (32,6 %)	NE [11,9; NE]	11/43 (25,6 %)	NE [9,8; NE]	0,99 [0,45; 2,19]	0,9883
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	19/51 (37,3 %)	NE [20,6; NE]	14/52 (26,9 %)	NE [10,8; NE]	0,93 [0,45; 1,93]	0,8412
Hohes Risiko	6/16 (37,5 %)	19,2 [1,3; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [2,7; NE]	1,09 [0,35; 3,43]	0,8801
Anderes	1/5 (20,0 %)	NE [0,5; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,9; NE]	0,77 [0,05; 12,67]	0,8575
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/16 (37,5 %)	NE [2,2; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [1,5; NE]	1,02 [0,35; 2,94]	0,9757
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/28 (39,3 %)	NE [5,7; NE]	4/26 (15,4 %)	NE [NE; NE]	2,25 [0,71; 7,13]	0,1580
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	9/28 (32,1 %)	NE [20,6; NE]	9/24 (37,5 %)	10,8 [2,7; NE]	0,38 [0,13; 1,14]	0,0740
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	18/51 (35,3 %)	NE [19,2; NE]	16/49 (32,7 %)	NE [9,8; NE]	0,84 [0,42; 1,70]	0,6297
$> 5 \times 10^9/l$	8/21 (38,1 %)	28,5 [5,1; NE]	5/25 (20,0 %)	NE [NE; NE]	1,20 [0,37; 3,87]	0,7564

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

Endpunkt Subgruppe	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
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	10/31 (32,3 %)	NE [11,9; NE]	10/39 (25,6 %)	NE [9,8; NE]	0,96 [0,38; 2,38]	0,9239
> 50 %	15/40 (37,5 %)	28,5 [17,0; NE]	11/35 (31,4 %)	NE [2,9; NE]	0,76 [0,33; 1,74]	0,5184
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	16/44 (36,4 %)	20,6 [5,7; NE]	14/48 (29,2 %)	NE [9,8; NE]	0,94 [0,45; 1,99]	0,8801
nein	5/14 (35,7 %)	17,0 [0,9; NE]	4/17 (23,5 %)	NE [2,9; NE]	1,17 [0,30; 4,53]	0,8182
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	15/42 (35,7 %)	20,6 [6,5; NE]	14/46 (30,4 %)	NE [9,8; NE]	0,83 [0,39; 1,77]	0,6225
nein	6/16 (37,5 %)	17,0 [0,9; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [2,9; NE]	1,61 [0,44; 5,82]	0,4643
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	13/39 (33,3 %)	20,6 [8,3; NE]	11/43 (25,6 %)	NE [9,8; NE]	0,93 [0,40; 2,12]	0,8553
Japan / Rest der Welt	8/19 (42,1 %)	20,7 [0,9; NE]	7/22 (31,8 %)	10,8 [2,9; NE]	1,15 [0,40; 3,31]	0,7937
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/20 (35,0 %)	20,7 [2,2; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [10,8; NE]	1,26 [0,38; 4,15]	0,7050
≥ 75 Jahre	14/38 (36,8 %)	20,6 [6,5; NE]	13/42 (31,0 %)	NE [9,8; NE]	0,84 [0,38; 1,83]	0,6576
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

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 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: Geschlecht						
Weiblich	10/25 (40,0 %)	20,6 [1,0; NE]	7/33 (21,2 %)	NE [9,8; NE]	1,57 [0,58; 4,26]	0,3735
Männlich	11/33 (33,3 %)	20,7 [6,5; NE]	11/32 (34,4 %)	NE [1,7; NE]	0,67 [0,28; 1,58]	0,3524
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	20,6 [0,5; NE]	4/11 (36,4 %)	10,8 [1,1; NE]	1,23 [0,30; 4,99]	0,7699
Asiatisch	4/12 (33,3 %)	20,7 [2,2; NE]	5/17 (29,4 %)	NE [1,6; NE]	0,77 [0,18; 3,25]	0,7268
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	12/37 (32,4 %)	NE [8,3; NE]	9/37 (24,3 %)	NE [9,8; NE]	1,06 [0,44; 2,53]	0,8959
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	16/41 (39,0 %)	20,6 [6,5; NE]	12/46 (26,1 %)	NE [10,8; NE]	1,08 [0,50; 2,36]	0,8435
Hohes Risiko	4/14 (28,6 %)	NE [1,3; NE]	5/16 (31,3 %)	9,8 [0,9; NE]	0,85 [0,22; 3,25]	0,8168
Anderes	1/3 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,9; NE]	1,00 [0,06; 15,99]	1,0000
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/14 (35,7 %)	NE [2,2; NE]	7/20 (35,0 %)	NE [0,7; NE]	0,88 [0,28; 2,78]	0,8241
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	17,0 [3,6; NE]	4/22 (18,2 %)	NE [NE; NE]	2,03 [0,62; 6,64]	0,2312
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/23 (26,1 %)	20,7 [20,6; NE]	7/23 (30,4 %)	10,8 [9,8; NE]	0,49 [0,14; 1,71]	0,2535
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	15/41 (36,6 %)	20,6 [8,3; NE]	13/44 (29,5 %)	NE [9,8; NE]	0,91 [0,42; 1,98]	0,8125
> 5 × 10 ⁹ /l	6/17 (35,3 %)	NE [1,8; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [2,9; NE]	1,20 [0,36; 3,95]	0,7648

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

Endpunkt Subgruppe	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
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	9/23 (39,1 %)	20,6 [2,2; NE]	7/35 (20,0 %)	NE [9,8; NE]	1,61 [0,58; 4,47]	0,3540
> 50 %	11/34 (32,4 %)	20,7 [8,3; NE]	11/30 (36,7 %)	10,8 [1,7; NE]	0,56 [0,23; 1,35]	0,1918
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	18/44 (40,9 %)	28,5 [6,5; NE]	14/48 (29,2 %)	NE [9,8; NE]	0,98 [0,47; 2,06]	0,9648
nein	6/14 (42,9 %)	17,0 [0,9; NE]	5/18 (27,8 %)	NE [2,7; NE]	1,03 [0,30; 3,57]	0,9668
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	17/42 (40,5 %)	28,5 [8,3; NE]	14/46 (30,4 %)	NE [9,8; NE]	0,88 [0,41; 1,86]	0,7359
nein	7/16 (43,8 %)	17,0 [0,9; NE]	5/20 (25,0 %)	NE [2,9; NE]	1,43 [0,44; 4,69]	0,5517
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	14/39 (35,9 %)	NE [11,9; NE]	12/44 (27,3 %)	NE [9,8; NE]	0,91 [0,41; 2,01]	0,8122
Japan / Rest der Welt	10/19 (52,6 %)	20,7 [0,9; NE]	7/22 (31,8 %)	NE [2,9; NE]	1,21 [0,43; 3,43]	0,7172
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/20 (40,0 %)	28,5 [2,2; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [10,8; NE]	1,15 [0,37; 3,58]	0,8096
≥ 75 Jahre	16/38 (42,1 %)	20,6 [8,3; NE]	13/43 (30,2 %)	NE [9,8; NE]	0,90 [0,42; 1,94]	0,7933
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

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

Endpunkt Subgruppe	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
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	10/25 (40,0 %)	NE [1,0; NE]	7/34 (20,6 %)	NE [10,8; NE]	1,68 [0,62; 4,55]	0,3015
Männlich	14/33 (42,4 %)	20,7 [6,5; NE]	12/32 (37,5 %)	NE [1,7; NE]	0,69 [0,31; 1,53]	0,3558
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	20,6 [0,5; NE]	4/11 (36,4 %)	10,8 [1,1; NE]	1,29 [0,32; 5,23]	0,7204
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	20,7 [2,2; NE]	5/17 (29,4 %)	NE [1,6; NE]	0,79 [0,19; 3,30]	0,7426
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	13/37 (35,1 %)	NE [8,3; NE]	10/38 (26,3 %)	NE [9,8; NE]	1,00 [0,43; 2,30]	0,9938
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	18/41 (43,9 %)	28,5 [11,9; NE]	12/47 (25,5 %)	NE [10,8; NE]	1,12 [0,51; 2,42]	0,7795
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	19,2 [1,3; NE]	6/16 (37,5 %)	NE [0,9; NE]	0,87 [0,26; 2,88]	0,8144
Anderes	1/3 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,9; NE]	1,00 [0,06; 15,99]	1,0000
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/14 (35,7 %)	NE [2,2; NE]	7/20 (35,0 %)	NE [0,7; NE]	0,88 [0,28; 2,77]	0,8219
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	17,0 [3,6; NE]	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	2,34 [0,72; 7,57]	0,1454
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	9/23 (39,1 %)	28,5 [19,2; NE]	8/23 (34,8 %)	10,8 [2,9; NE]	0,51 [0,16; 1,55]	0,2262
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	16/41 (39,0 %)	20,7 [8,3; NE]	14/45 (31,1 %)	NE [9,8; NE]	0,94 [0,45; 1,99]	0,8735
$> 5 \times 10^9/l$	8/17 (47,1 %)	28,5 [1,8; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [2,9; NE]	1,23 [0,38; 3,97]	0,7313

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

Endpunkt Subgruppe	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
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	10/23 (43,5 %)	20,6 [5,7; NE]	8/35 (22,9 %)	NE [9,8; NE]	1,52 [0,58; 3,97]	0,3919
> 50 %	13/34 (38,2 %)	28,5 [17,0; NE]	11/31 (35,5 %)	10,8 [2,9; NE]	0,61 [0,26; 1,45]	0,2594
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-33: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	10/56 (17,9 %)	NE [NE; NE]	7/55 (12,7 %)	NE [NE; NE]	1,22 [0,45; 3,31]	0,6932
nein	4/16 (25,0 %)	NE [9,4; NE]	3/19 (15,8 %)	19,4 [19,4; NE]	1,27 [0,27; 5,93]	0,7565
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	10/54 (18,5 %)	NE [NE; NE]	6/53 (11,3 %)	NE [NE; NE]	1,43 [0,50; 4,06]	0,4979
nein	4/18 (22,2 %)	NE [9,4; NE]	4/21 (19,0 %)	19,4 [19,4; NE]	0,93 [0,23; 3,85]	0,9249
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	10/49 (20,4 %)	NE [27,2; NE]	9/50 (18,0 %)	19,4 [10,3; NE]	0,86 [0,33; 2,20]	0,7457
Japan / Rest der Welt	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	1/24 (4,2 %)	NE [NE; NE]	4,37 [0,49; 39,12]	0,1493
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Geographische Alter						
< 75 Jahre	5/34 (14,7 %)	NE [NE; NE]	4/31 (12,9 %)	19,4 [19,4; NE]	1,05 [0,27; 4,08]	0,9406
≥ 75 Jahre	9/38 (23,7 %)	NE [27,2; NE]	6/43 (14,0 %)	NE [10,3; NE]	1,33 [0,45; 3,90]	0,6013
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/45 (24,4 %)	NE [27,2; NE]	7/51 (13,7 %)	NE [19,4; NE]	1,42 [0,53; 3,79]	0,4856
≥ 2	3/27 (11,1 %)	NE [NE; NE]	3/23 (13,0 %)	NE [NE; NE]	0,86 [0,17; 4,28]	0,8561

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	8/31 (25,8 %)	NE [27,2; NE]	7/37 (18,9 %)	NE [10,3; NE]	1,21 [0,42; 3,49]	0,7190
Männlich	6/41 (14,6 %)	NE [NE; NE]	3/37 (8,1 %)	NE [19,4; NE]	1,50 [0,37; 6,13]	0,5668
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	1/11 (9,1 %)	NE [NE; NE]	2/12 (16,7 %)	19,4 [19,4; NE]	0,42 [0,04; 4,89]	0,4798
Asiatisch	3/15 (20,0 %)	NE [1,1; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	3,93 [0,41; 37,80]	0,2011
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	10/46 (21,7 %)	NE [27,2; NE]	7/43 (16,3 %)	NE [10,3; NE]	1,11 [0,41; 3,00]	0,8435
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	9/51 (17,6 %)	NE [NE; NE]	9/52 (17,3 %)	NE [19,4; NE]	0,77 [0,29; 2,04]	0,5939
Hohes Risiko	4/16 (25,0 %)	NE [0,6; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [10,3; NE]	7,04 [0,75; 66,46]	0,0522
Anderes	1/5 (20,0 %)	NE [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/16 (18,8 %)	NE [NE; NE]	2/24 (8,3 %)	NE [NE; NE]	2,28 [0,38; 13,64]	0,3538
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	6/28 (21,4 %)	NE [9,4; NE]	5/26 (19,2 %)	19,4 [19,4; NE]	1,01 [0,30; 3,36]	0,9872
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	5/28 (17,9 %)	NE [27,2; NE]	3/24 (12,5 %)	NE [10,3; NE]	1,08 [0,23; 4,94]	0,9241
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	8/51 (15,7 %)	NE [NE; NE]	7/49 (14,3 %)	NE [NE; NE]	1,13 [0,41; 3,14]	0,8159
$> 5 \times 10^9/l$	6/21 (28,6 %)	27,2 [9,4; NE]	3/25 (12,0 %)	19,4 [NE; NE]	1,38 [0,31; 6,21]	0,6700

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	4/31 (12,9 %)	NE [NE; NE]	7/39 (17,9 %)	19,4 [10,3; NE]	0,55 [0,15; 1,96]	0,3514
> 50 %	9/40 (22,5 %)	NE [27,2; NE]	3/35 (8,6 %)	NE [NE; NE]	2,19 [0,58; 8,34]	0,2383
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-34: Subgruppenergebnisse für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	32/55 (58,2 %)	2,8 [1,0; 16,6]	35/55 (63,6 %)	2,1 [1,2; 3,0]	0,79 [0,49; 1,29]	0,3506
nein	10/16 (62,5 %)	1,0 [0,6; NE]	14/18 (77,8 %)	0,9 [0,3; 5,9]	0,69 [0,30; 1,58]	0,3763
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	29/53 (54,7 %)	5,6 [1,0; NE]	33/53 (62,3 %)	2,1 [1,0; 3,0]	0,74 [0,45; 1,24]	0,2532
nein	13/18 (72,2 %)	1,0 [0,6; 2,8]	16/20 (80,0 %)	1,0 [0,3; 5,3]	0,90 [0,43; 1,88]	0,7736
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	27/48 (56,3 %)	1,6 [0,9; NE]	33/49 (67,3 %)	2,1 [0,8; 3,7]	0,76 [0,45; 1,27]	0,2871
Japan / Rest der Welt	15/23 (65,2 %)	4,6 [0,5; 16,6]	16/24 (66,7 %)	1,4 [0,6; 2,3]	0,76 [0,37; 1,58]	0,4640
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	18/33 (54,5 %)	2,8 [0,9; NE]	19/31 (61,3 %)	2,1 [0,9; 3,7]	0,80 [0,41; 1,55]	0,5104
≥ 75 Jahre	24/38 (63,2 %)	1,8 [0,9; 15,1]	30/42 (71,4 %)	1,4 [0,7; 2,8]	0,75 [0,43; 1,30]	0,3012
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	27/45 (60,0 %)	2,8 [0,9; 16,6]	35/50 (70,0 %)	1,7 [0,9; 3,0]	0,74 [0,44; 1,23]	0,2428
≥ 2	15/26 (57,7 %)	1,6 [0,7; NE]	14/23 (60,9 %)	1,9 [0,5; NE]	0,79 [0,37; 1,68]	0,5405
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	15/30 (50,0 %)	5,6 [0,8; NE]	23/36 (63,9 %)	1,8 [0,6; 5,3]	0,64 [0,33; 1,25]	0,1850

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

Endpunkt Subgruppe	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
Männlich	27/41 (65,9 %)	1,6 [0,9; 4,6]	26/37 (70,3 %)	1,7 [0,9; 2,8]	0,83 [0,48; 1,44]	0,5086
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/11 (72,7 %)	2,8 [0,5; 16,6]	7/12 (58,3 %)	1,1 [0,0; NE]	0,91 [0,32; 2,58]	0,8608
Asiatisch	9/15 (60,0 %)	4,6 [0,2; NE]	13/19 (68,4 %)	1,7 [0,5; 2,3]	0,72 [0,30; 1,73]	0,4615
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	25/45 (55,6 %)	1,6 [0,9; NE]	29/42 (69,0 %)	2,1 [0,8; 3,7]	0,75 [0,44; 1,29]	0,3013
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	28/50 (56,0 %)	4,6 [1,1; 16,6]	35/51 (68,6 %)	1,7 [0,8; 2,3]	0,63 [0,38; 1,05]	0,0724
Hohes Risiko	9/16 (56,3 %)	0,7 [0,2; NE]	13/19 (68,4 %)	1,8 [0,5; 7,4]	0,88 [0,37; 2,09]	0,7655
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,5 [0,1; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	5,14 [0,59; 45,08]	0,1020
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	11/16 (68,8 %)	2,8 [0,5; 15,1]	13/24 (54,2 %)	2,3 [0,9; NE]	1,04 [0,46; 2,35]	0,9309
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/28 (71,4 %)	0,9 [0,6; 2,8]	18/25 (72,0 %)	1,0 [0,6; 5,9]	0,88 [0,46; 1,69]	0,6960
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	11/27 (40,7 %)	NE [1,0; NE]	18/24 (75,0 %)	1,5 [0,8; 2,8]	0,45 [0,21; 0,97]	0,0360
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	26/50 (52,0 %)	4,6 [1,0; NE]	34/48 (70,8 %)	1,7 [0,8; 3,0]	0,65 [0,39; 1,10]	0,1039
$> 5 \times 10^9/l$	16/21 (76,2 %)	1,3 [0,5; 11,7]	15/25 (60,0 %)	1,9 [0,5; 5,9]	0,98 [0,47; 2,05]	0,9511
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	16/30 (53,3 %)	11,7 [1,0; NE]	26/39 (66,7 %)	2,3 [0,9; 5,3]	0,63 [0,33; 1,19]	0,1489
$> 50 \%$	25/40 (62,5 %)	1,5 [0,7; 5,6]	23/34 (67,6 %)	1,4 [0,7; 3,0]	0,81 [0,45; 1,44]	0,4737

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

Endpunkt Subgruppe	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						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	34/56 (60,7 %)	2,8 [1,0; 15,1]	35/55 (63,6 %)	2,1 [1,3; 3,7]	0,80 [0,49; 1,30]	0,3622
nein	11/16 (68,8 %)	1,0 [0,6; 11,5]	15/19 (78,9 %)	0,9 [0,3; 4,3]	0,67 [0,30; 1,48]	0,3174
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	31/54 (57,4 %)	4,6 [1,0; NE]	33/53 (62,3 %)	2,1 [1,0; 3,7]	0,75 [0,45; 1,24]	0,2586
nein	14/18 (77,8 %)	1,0 [0,6; 2,8]	17/21 (81,0 %)	1,0 [0,6; 4,3]	0,83 [0,40; 1,70]	0,6105
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	30/49 (61,2 %)	1,8 [0,9; 11,5]	33/50 (66,0 %)	2,1 [0,9; 3,7]	0,79 [0,48; 1,30]	0,3502
Japan / Rest der Welt	15/23 (65,2 %)	4,6 [0,5; NE]	17/24 (70,8 %)	1,4 [0,6; 2,3]	0,70 [0,34; 1,43]	0,3234
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/34 (55,9 %)	3,1 [0,9; NE]	20/31 (64,5 %)	2,1 [0,9; 4,5]	0,77 [0,41; 1,46]	0,4185
≥ 75 Jahre	26/38 (68,4 %)	1,8 [0,9; 11,5]	30/43 (69,8 %)	1,5 [0,8; 2,8]	0,74 [0,43; 1,28]	0,2804
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	28/45 (62,2 %)	2,8 [0,9; 16,6]	35/51 (68,6 %)	1,8 [0,9; 3,7]	0,74 [0,44; 1,23]	0,2386
≥ 2	17/27 (63,0 %)	2,8 [0,7; 11,7]	15/23 (65,2 %)	1,9 [0,5; 4,5]	0,76 [0,38; 1,55]	0,4558
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	16/31 (51,6 %)	5,6 [0,9; NE]	25/37 (67,6 %)	1,3 [0,6; 4,5]	0,61 [0,32; 1,17]	0,1344
Männlich	29/41 (70,7 %)	1,8 [0,9; 6,7]	25/37 (67,6 %)	1,9 [0,9; 3,0]	0,86 [0,50; 1,49]	0,5978

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/11 (72,7 %)	2,8 [0,5; 16,6]	6/12 (50,0 %)	1,1 [0,0; NE]	1,11 [0,38; 3,28]	0,8455
Asiatisch	9/15 (60,0 %)	4,6 [0,2; NE]	14/19 (73,7 %)	1,7 [0,5; 4,5]	0,66 [0,28; 1,57]	0,3469
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	28/46 (60,9 %)	1,8 [0,9; 15,1]	30/43 (69,8 %)	2,1 [0,9; 3,7]	0,74 [0,44; 1,24]	0,2505
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	31/51 (60,8 %)	4,6 [1,3; 16,6]	35/52 (67,3 %)	1,9 [0,9; 2,8]	0,65 [0,39; 1,07]	0,0852
Hohes Risiko	9/16 (56,3 %)	0,7 [0,2; NE]	14/19 (73,7 %)	1,8 [0,5; 5,8]	0,79 [0,33; 1,85]	0,5795
Anderes	5/5 (100,0 %)	0,5 [0,1; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	5,14 [0,59; 45,08]	0,1020
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	11/16 (68,8 %)	3,7 [0,5; NE]	14/24 (58,3 %)	2,3 [0,9; NE]	0,91 [0,40; 2,05]	0,8183
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/28 (71,4 %)	0,9 [0,6; 2,8]	19/26 (73,1 %)	0,9 [0,5; 4,3]	0,88 [0,46; 1,68]	0,6967
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/28 (50,0 %)	6,7 [1,0; NE]	17/24 (70,8 %)	1,7 [0,8; 3,7]	0,48 [0,23; 1,01]	0,0491
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	28/51 (54,9 %)	4,6 [1,0; NE]	35/49 (71,4 %)	1,8 [0,9; 3,7]	0,66 [0,40; 1,09]	0,1042
$> 5 \times 10^9/l$	17/21 (81,0 %)	1,3 [0,5; 11,5]	15/25 (60,0 %)	1,9 [0,5; 4,3]	0,95 [0,46; 1,99]	0,8991
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	19/31 (61,3 %)	6,7 [1,0; NE]	25/39 (64,1 %)	2,3 [0,9; 5,3]	0,67 [0,36; 1,24]	0,2040
$> 50 \%$	25/40 (62,5 %)	1,5 [0,7; 5,6]	25/35 (71,4 %)	1,3 [0,7; 3,0]	0,78 [0,44; 1,37]	0,3894

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

Endpunkt Subgruppe	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						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	25/44 (56,8 %)	4,6 [1,3; 16,6]	33/48 (68,8 %)	1,8 [1,0; 2,3]	0,64 [0,38; 1,09]	0,0979
nein	8/14 (57,1 %)	1,0 [0,6; NE]	13/17 (76,5 %)	1,0 [0,3; 5,9]	0,66 [0,27; 1,62]	0,3648
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	22/42 (52,4 %)	11,7 [1,3; NE]	31/46 (67,4 %)	1,7 [0,9; 2,3]	0,58 [0,33; 1,02]	0,0558
nein	11/16 (68,8 %)	1,0 [0,6; 2,8]	15/19 (78,9 %)	1,1 [0,6; 5,3]	0,90 [0,41; 1,98]	0,7879
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	21/39 (53,8 %)	1,8 [1,0; NE]	30/43 (69,8 %)	1,9 [0,8; 3,7]	0,66 [0,37; 1,16]	0,1419
Japan / Rest der Welt	12/19 (63,2 %)	5,6 [0,5; NE]	16/22 (72,7 %)	1,1 [0,6; 2,1]	0,61 [0,28; 1,33]	0,2109
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	9/20 (45,0 %)	11,7 [0,9; NE]	16/23 (69,6 %)	1,8 [0,6; 3,7]	0,47 [0,20; 1,10]	0,0770
≥ 75 Jahre	24/38 (63,2 %)	1,8 [0,9; 15,1]	30/42 (71,4 %)	1,4 [0,7; 2,8]	0,75 [0,43; 1,30]	0,3012
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	22/36 (61,1 %)	2,8 [0,9; 16,6]	32/44 (72,7 %)	1,7 [0,9; 2,8]	0,70 [0,41; 1,22]	0,2089
≥ 2	11/22 (50,0 %)	2,8 [1,0; NE]	14/21 (66,7 %)	1,3 [0,5; 2,3]	0,54 [0,24; 1,23]	0,1390
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	11/25 (44,0 %)	15,1 [1,0; NE]	22/33 (66,7 %)	1,3 [0,6; 5,3]	0,49 [0,23; 1,03]	0,0545
Männlich	22/33 (66,7 %)	1,8 [0,9; 11,7]	24/32 (75,0 %)	1,5 [0,8; 2,3]	0,73 [0,41; 1,33]	0,3037

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/9 (66,7 %)	2,8 [0,5; 16,6]	6/11 (54,5 %)	1,2 [0,0; NE]	0,81 [0,25; 2,61]	0,7270
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	4,6 [0,1; NE]	13/17 (76,5 %)	1,4 [0,5; 2,3]	0,59 [0,23; 1,53]	0,2771
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	20/37 (54,1 %)	1,6 [0,9; NE]	27/37 (73,0 %)	1,9 [0,8; 3,7]	0,64 [0,36; 1,16]	0,1372
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	23/41 (56,1 %)	4,6 [1,3; 16,6]	34/46 (73,9 %)	1,5 [0,8; 2,3]	0,53 [0,31; 0,91]	0,0204
Hohes Risiko	7/14 (50,0 %)	0,7 [0,1; NE]	11/16 (68,8 %)	1,4 [0,5; 7,4]	0,82 [0,31; 2,15]	0,6841
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	4,03 [0,41; 39,51]	0,1966
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/14 (64,3 %)	4,6 [1,1; NE]	13/20 (65,0 %)	1,8 [0,6; 2,3]	0,61 [0,26; 1,48]	0,2738
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	14/21 (66,7 %)	1,5 [0,6; 16,6]	15/22 (68,2 %)	1,0 [0,6; 5,9]	0,83 [0,39; 1,76]	0,6224
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	10/23 (43,5 %)	NE [0,8; NE]	18/23 (78,3 %)	1,5 [0,8; 2,8]	0,46 [0,21; 1,02]	0,0494
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	20/41 (48,8 %)	5,6 [1,5; NE]	33/44 (75,0 %)	1,2 [0,7; 2,3]	0,52 [0,30; 0,91]	0,0210
$> 5 \times 10^9/l$	13/17 (76,5 %)	1,3 [0,5; 11,7]	13/21 (61,9 %)	1,9 [0,6; 5,9]	0,95 [0,42; 2,14]	0,9064
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	12/23 (52,2 %)	11,7 [1,0; NE]	25/35 (71,4 %)	2,1 [0,9; 3,7]	0,54 [0,27; 1,09]	0,0833
$> 50 \%$	20/34 (58,8 %)	1,6 [0,7; NE]	21/30 (70,0 %)	1,3 [0,6; 2,1]	0,67 [0,35; 1,25]	0,2029

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

Endpunkt Subgruppe	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						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	26/44 (59,1 %)	4,6 [1,3; 16,6]	33/48 (68,8 %)	1,9 [1,0; 2,8]	0,65 [0,38; 1,10]	0,1073
nein	9/14 (64,3 %)	1,0 [0,6; NE]	14/18 (77,8 %)	0,9 [0,6; 4,3]	0,64 [0,27; 1,51]	0,3071
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	23/42 (54,8 %)	6,7 [1,3; NE]	31/46 (67,4 %)	1,8 [0,9; 2,8]	0,59 [0,34; 1,03]	0,0603
nein	12/16 (75,0 %)	1,0 [0,6; 11,5]	16/20 (80,0 %)	1,0 [0,6; 4,3]	0,82 [0,38; 1,76]	0,6160
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	23/39 (59,0 %)	1,8 [1,0; NE]	30/44 (68,2 %)	1,9 [0,8; 3,7]	0,68 [0,39; 1,19]	0,1783
Japan / Rest der Welt	12/19 (63,2 %)	5,6 [0,5; NE]	17/22 (77,3 %)	1,1 [0,5; 2,1]	0,57 [0,26; 1,21]	0,1390
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	9/20 (45,0 %)	11,7 [0,9; NE]	17/23 (73,9 %)	1,8 [0,6; 3,7]	0,46 [0,20; 1,05]	0,0594
≥ 75 Jahre	26/38 (68,4 %)	1,8 [0,9; 11,5]	30/43 (69,8 %)	1,5 [0,8; 2,8]	0,74 [0,43; 1,28]	0,2804
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	23/36 (63,9 %)	2,8 [0,9; 16,6]	32/45 (71,1 %)	1,7 [0,9; 3,7]	0,70 [0,40; 1,21]	0,1951
≥ 2	12/22 (54,5 %)	2,8 [1,0; NE]	15/21 (71,4 %)	1,3 [0,5; 2,3]	0,54 [0,25; 1,17]	0,1134
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	11/25 (44,0 %)	15,1 [1,0; NE]	24/34 (70,6 %)	1,3 [0,6; 4,5]	0,46 [0,22; 0,96]	0,0346
Männlich	24/33 (72,7 %)	1,8 [0,9; 11,5]	23/32 (71,9 %)	1,7 [0,8; 2,3]	0,76 [0,42; 1,37]	0,3651

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/9 (66,7 %)	2,8 [0,5; 16,6]	5/11 (45,5 %)	NE [0,0; NE]	1,04 [0,31; 3,51]	0,9505
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	5,1 [0,1; NE]	14/17 (82,4 %)	1,4 [0,5; 2,3]	0,55 [0,22; 1,40]	0,2029
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	22/37 (59,5 %)	1,8 [0,9; NE]	28/38 (73,7 %)	1,5 [0,8; 2,8]	0,63 [0,35; 1,11]	0,1070
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	25/41 (61,0 %)	5,6 [1,5; 16,6]	34/47 (72,3 %)	1,5 [0,8; 2,3]	0,55 [0,32; 0,93]	0,0250
Hohes Risiko	7/14 (50,0 %)	0,7 [0,1; NE]	12/16 (75,0 %)	1,4 [0,3; 5,8]	0,70 [0,27; 1,81]	0,4573
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	4,03 [0,41; 39,51]	0,1966
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/14 (64,3 %)	8,1 [1,1; NE]	14/20 (70,0 %)	1,8 [0,6; 4,5]	0,55 [0,23; 1,31]	0,1699
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	14/21 (66,7 %)	1,5 [0,6; 16,6]	16/23 (69,6 %)	1,0 [0,6; 5,3]	0,83 [0,40; 1,74]	0,6265
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	12/23 (52,2 %)	6,7 [0,8; NE]	17/23 (73,9 %)	1,7 [0,8; 2,8]	0,49 [0,23; 1,07]	0,0677
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	21/41 (51,2 %)	5,6 [1,5; NE]	34/45 (75,6 %)	1,3 [0,8; 2,8]	0,53 [0,30; 0,92]	0,0222
$> 5 \times 10^9/l$	14/17 (82,4 %)	1,3 [0,5; 11,7]	13/21 (61,9 %)	1,9 [0,6; 4,3]	0,90 [0,40; 2,03]	0,8057
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	14/23 (60,9 %)	11,5 [1,1; NE]	24/35 (68,6 %)	2,3 [0,9; 5,3]	0,58 [0,29; 1,14]	0,1090

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

Endpunkt Subgruppe	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
> 50 %	20/34 (58,8 %)	1,6 [0,7; NE]	23/31 (74,2 %)	1,1 [0,7; 2,1]	0,64 [0,35; 1,18]	0,1483
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-35: Subgruppenergebnisse für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	10/55 (18,2 %)	NE [NE; NE]	16/55 (29,1 %)	NE [5,8; NE]	0,55 [0,25; 1,23]	0,1408
nein	5/16 (31,3 %)	NE [0,9; NE]	5/18 (27,8 %)	NE [1,7; NE]	1,05 [0,30; 3,66]	0,9408
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	10/53 (18,9 %)	NE [NE; NE]	15/53 (28,3 %)	NE [5,8; NE]	0,59 [0,26; 1,32]	0,1928
nein	5/18 (27,8 %)	NE [1,8; NE]	6/20 (30,0 %)	NE [1,7; NE]	0,87 [0,27; 2,88]	0,8247
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	11/48 (22,9 %)	NE [NE; NE]	14/49 (28,6 %)	NE [3,8; NE]	0,75 [0,34; 1,65]	0,4673
Japan / Rest der Welt	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	7/24 (29,2 %)	NE [1,7; NE]	0,51 [0,15; 1,74]	0,2693
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/33 (21,2 %)	NE [NE; NE]	9/31 (29,0 %)	NE [3,5; NE]	0,64 [0,24; 1,73]	0,3741
≥ 75 Jahre	8/38 (21,1 %)	NE [NE; NE]	12/42 (28,6 %)	NE [5,8; NE]	0,65 [0,26; 1,60]	0,3442
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	10/45 (22,2 %)	NE [NE; NE]	13/50 (26,0 %)	NE [5,8; NE]	0,75 [0,33; 1,73]	0,5036
≥ 2	5/26 (19,2 %)	NE [NE; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,5; NE]	0,50 [0,16; 1,53]	0,2128

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	6/30 (20,0 %)	NE [NE; NE]	7/36 (19,4 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,36; 3,25]	0,8866
Männlich	9/41 (22,0 %)	NE [NE; NE]	14/37 (37,8 %)	5,9 [2,3; NE]	0,45 [0,19; 1,05]	0,0595
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	1/11 (9,1 %)	NE [NE; NE]	2/12 (16,7 %)	NE [1,5; NE]	0,59 [0,05; 6,62]	0,6689
Asiatisch	2/15 (13,3 %)	NE [4,6; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [1,7; NE]	0,38 [0,07; 1,96]	0,2267
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	12/45 (26,7 %)	NE [NE; NE]	14/42 (33,3 %)	NE [3,5; NE]	0,76 [0,35; 1,65]	0,4861
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	10/50 (20,0 %)	NE [NE; NE]	15/51 (29,4 %)	NE [5,9; NE]	0,59 [0,27; 1,33]	0,2008
Hohes Risiko	3/16 (18,8 %)	NE [NE; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [3,5; NE]	0,65 [0,15; 2,75]	0,5526
Anderes	2/5 (40,0 %)	NE [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,5; NE]	1,54 [0,14; 17,22]	0,7222
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/16 (18,8 %)	NE [4,6; NE]	6/24 (25,0 %)	NE [2,3; NE]	0,64 [0,16; 2,56]	0,5205
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	7/28 (25,0 %)	NE [NE; NE]	9/25 (36,0 %)	NE [2,3; NE]	0,62 [0,23; 1,66]	0,3347
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	5/27 (18,5 %)	NE [NE; NE]	6/24 (25,0 %)	NE [3,8; NE]	0,69 [0,21; 2,28]	0,5362
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	11/50 (22,0 %)	NE [NE; NE]	14/48 (29,2 %)	NE [5,8; NE]	0,72 [0,33; 1,59]	0,4158
$> 5 \times 10^9/l$	4/21 (19,0 %)	NE [NE; NE]	7/25 (28,0 %)	NE [2,1; NE]	0,53 [0,15; 1,82]	0,3045

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	5/30 (16,7 %)	NE [NE; NE]	7/39 (17,9 %)	NE [NE; NE]	0,84 [0,26; 2,65]	0,7611
> 50 %	9/40 (22,5 %)	NE [NE; NE]	14/34 (41,2 %)	3,8 [1,7; NE]	0,43 [0,18; 1,02]	0,0499
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	10/56 (17,9 %)	NE [NE; NE]	17/55 (30,9 %)	NE [4,5; NE]	0,51 [0,23; 1,12]	0,0896
nein	7/16 (43,8 %)	11,5 [0,9; NE]	7/19 (36,8 %)	NE [1,2; NE]	0,99 [0,34; 2,89]	0,9918
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	10/54 (18,5 %)	NE [NE; NE]	16/53 (30,2 %)	NE [4,5; NE]	0,54 [0,24; 1,20]	0,1246
nein	7/18 (38,9 %)	NE [1,8; NE]	8/21 (38,1 %)	NE [1,5; NE]	0,84 [0,30; 2,35]	0,7338
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	13/49 (26,5 %)	NE [NE; NE]	16/50 (32,0 %)	NE [3,8; NE]	0,72 [0,34; 1,50]	0,3748
Japan / Rest der Welt	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [1,7; NE]	0,44 [0,13; 1,45]	0,1641
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/34 (20,6 %)	NE [NE; NE]	11/31 (35,5 %)	NE [3,5; NE]	0,51 [0,20; 1,33]	0,1627
≥ 75 Jahre	10/38 (26,3 %)	NE [NE; NE]	13/43 (30,2 %)	NE [4,3; NE]	0,68 [0,29; 1,59]	0,3757
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/45 (24,4 %)	NE [NE; NE]	15/51 (29,4 %)	NE [4,3; NE]	0,72 [0,33; 1,58]	0,4068
≥ 2	6/27 (22,2 %)	NE [11,5; NE]	9/23 (39,1 %)	NE [1,5; NE]	0,46 [0,16; 1,30]	0,1333

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/31 (22,6 %)	NE [NE; NE]	9/37 (24,3 %)	NE [5,8; NE]	0,89 [0,33; 2,43]	0,8265
Männlich	10/41 (24,4 %)	NE [NE; NE]	15/37 (40,5 %)	4,3 [2,1; NE]	0,45 [0,20; 1,01]	0,0473
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	1/11 (9,1 %)	NE [NE; NE]	2/12 (16,7 %)	NE [1,5; NE]	0,54 [0,05; 6,06]	0,6155
Asiatisch	2/15 (13,3 %)	NE [4,6; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [1,7; NE]	0,32 [0,06; 1,57]	0,1378
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	14/46 (30,4 %)	NE [11,5; NE]	16/43 (37,2 %)	NE [2,3; NE]	0,71 [0,34; 1,48]	0,3593
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	12/51 (23,5 %)	NE [NE; NE]	16/52 (30,8 %)	NE [4,3; NE]	0,60 [0,28; 1,30]	0,1915
Hohes Risiko	3/16 (18,8 %)	NE [NE; NE]	7/19 (36,8 %)	5,8 [0,9; NE]	0,47 [0,12; 1,84]	0,2660
Anderes	2/5 (40,0 %)	NE [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,5; NE]	1,34 [0,12; 14,82]	0,8103
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/16 (18,8 %)	NE [4,6; NE]	7/24 (29,2 %)	NE [2,3; NE]	0,53 [0,14; 2,06]	0,3502
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	8/28 (28,6 %)	NE [11,4; NE]	10/26 (38,5 %)	NE [1,7; NE]	0,65 [0,26; 1,66]	0,3645
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/28 (21,4 %)	NE [NE; NE]	7/24 (29,2 %)	NE [3,8; NE]	0,61 [0,20; 1,86]	0,3781
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	11/51 (21,6 %)	NE [NE; NE]	17/49 (34,7 %)	NE [4,5; NE]	0,59 [0,28; 1,27]	0,1724
$> 5 \times 10^9/l$	6/21 (28,6 %)	NE [11,4; NE]	7/25 (28,0 %)	NE [2,1; NE]	0,58 [0,18; 1,84]	0,3484

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	6/31 (19,4 %)	NE [NE; NE]	8/39 (20,5 %)	NE [NE; NE]	0,78 [0,27; 2,28]	0,6494
> 50 %	10/40 (25,0 %)	NE [NE; NE]	16/35 (45,7 %)	3,8 [1,5; NE]	0,42 [0,19; 0,93]	0,0286
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	9/44 (20,5 %)	NE [NE; NE]	14/48 (29,2 %)	NE [5,8; NE]	0,62 [0,27; 1,44]	0,2638
nein	5/14 (35,7 %)	NE [0,7; NE]	5/17 (29,4 %)	5,9 [1,5; NE]	1,14 [0,32; 4,01]	0,8377
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	9/42 (21,4 %)	NE [NE; NE]	13/46 (28,3 %)	NE [5,8; NE]	0,67 [0,29; 1,58]	0,3563
nein	5/16 (31,3 %)	NE [0,9; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [1,7; NE]	0,94 [0,28; 3,11]	0,9209
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	10/39 (25,6 %)	NE [NE; NE]	12/43 (27,9 %)	NE [3,8; NE]	0,85 [0,37; 1,99]	0,7121
Japan / Rest der Welt	4/19 (21,1 %)	NE [4,6; NE]	7/22 (31,8 %)	NE [1,5; NE]	0,56 [0,16; 1,93]	0,3520
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	6/20 (30,0 %)	NE [3,6; NE]	7/23 (30,4 %)	NE [2,1; NE]	0,87 [0,29; 2,62]	0,8104
≥ 75 Jahre	8/38 (21,1 %)	NE [NE; NE]	12/42 (28,6 %)	NE [5,8; NE]	0,65 [0,26; 1,60]	0,3442
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	9/36 (25,0 %)	NE [NE; NE]	11/44 (25,0 %)	NE [5,8; NE]	0,86 [0,35; 2,10]	0,7449
≥ 2	5/22 (22,7 %)	NE [3,6; NE]	8/21 (38,1 %)	NE [1,3; NE]	0,55 [0,18; 1,69]	0,2871

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	5/25 (20,0 %)	NE [NE; NE]	6/33 (18,2 %)	NE [NE; NE]	1,14 [0,34; 3,77]	0,8330
Männlich	9/33 (27,3 %)	NE [4,6; NE]	13/32 (40,6 %)	5,9 [1,7; NE]	0,52 [0,22; 1,23]	0,1323
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	1/9 (11,1 %)	NE [0,5; NE]	2/11 (18,2 %)	NE [1,3; NE]	0,63 [0,06; 7,02]	0,7040
Asiatisch	2/12 (16,7 %)	NE [3,6; NE]	5/17 (29,4 %)	NE [0,9; NE]	0,43 [0,08; 2,25]	0,3065
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	11/37 (29,7 %)	NE [NE; NE]	12/37 (32,4 %)	NE [2,3; NE]	0,88 [0,38; 1,99]	0,7515
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	9/41 (22,0 %)	NE [NE; NE]	15/46 (32,6 %)	NE [3,8; NE]	0,58 [0,25; 1,33]	0,1942
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	NE [0,7; NE]	3/16 (18,8 %)	NE [5,8; NE]	1,11 [0,22; 5,54]	0,9016
Anderes	2/3 (66,7 %)	0,5 [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,5; NE]	2,92 [0,26; 32,93]	0,3636
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	2/14 (14,3 %)	NE [4,6; NE]	6/20 (30,0 %)	NE [1,3; NE]	0,36 [0,07; 1,79]	0,1918
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	7/21 (33,3 %)	NE [1,8; NE]	7/22 (31,8 %)	NE [1,7; NE]	0,94 [0,33; 2,71]	0,9139
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	5/23 (21,7 %)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [3,8; NE]	0,79 [0,24; 2,61]	0,6985
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	10/41 (24,4 %)	NE [NE; NE]	13/44 (29,5 %)	NE [5,8; NE]	0,79 [0,34; 1,80]	0,5709
$> 5 \times 10^9/l$	4/17 (23,5 %)	NE [1,8; NE]	6/21 (28,6 %)	5,9 [1,7; NE]	0,63 [0,18; 2,23]	0,4660

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	5/23 (21,7 %)	NE [4,6; NE]	7/35 (20,0 %)	NE [NE; NE]	1,02 [0,32; 3,21]	0,9773
> 50 %	8/34 (23,5 %)	NE [NE; NE]	12/30 (40,0 %)	3,8 [1,5; NE]	0,45 [0,18; 1,13]	0,0821
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	9/44 (20,5 %)	NE [NE; NE]	15/48 (31,3 %)	NE [4,5; NE]	0,59 [0,26; 1,34]	0,2018
nein	7/14 (50,0 %)	11,5 [0,7; NE]	7/18 (38,9 %)	4,3 [1,2; NE]	1,05 [0,36; 3,09]	0,9252
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	9/42 (21,4 %)	NE [NE; NE]	14/46 (30,4 %)	NE [4,5; NE]	0,63 [0,27; 1,46]	0,2759
nein	7/16 (43,8 %)	11,5 [0,9; NE]	8/20 (40,0 %)	4,3 [1,5; NE]	0,87 [0,31; 2,47]	0,7974
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	12/39 (30,8 %)	NE [11,4; NE]	14/44 (31,8 %)	NE [3,8; NE]	0,83 [0,38; 1,82]	0,6399
Japan / Rest der Welt	4/19 (21,1 %)	NE [4,6; NE]	8/22 (36,4 %)	NE [1,5; NE]	0,49 [0,15; 1,64]	0,2370
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	6/20 (30,0 %)	NE [3,6; NE]	9/23 (39,1 %)	NE [1,5; NE]	0,71 [0,25; 2,01]	0,5213
≥ 75 Jahre	10/38 (26,3 %)	NE [NE; NE]	13/43 (30,2 %)	NE [4,3; NE]	0,68 [0,29; 1,59]	0,3757
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	10/36 (27,8 %)	NE [NE; NE]	13/45 (28,9 %)	NE [4,3; NE]	0,81 [0,35; 1,87]	0,6245
≥ 2	6/22 (27,3 %)	NE [3,6; NE]	9/21 (42,9 %)	4,5 [1,3; NE]	0,55 [0,19; 1,56]	0,2538

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	6/25 (24,0 %)	NE [11,4; NE]	8/34 (23,5 %)	NE [5,8; NE]	0,98 [0,34; 2,87]	0,9710
Männlich	10/33 (30,3 %)	NE [11,5; NE]	14/32 (43,8 %)	4,3 [1,7; NE]	0,51 [0,22; 1,16]	0,1017
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	1/9 (11,1 %)	NE [0,5; NE]	2/11 (18,2 %)	NE [1,3; NE]	0,63 [0,06; 7,02]	0,7040
Asiatisch	2/12 (16,7 %)	NE [3,6; NE]	6/17 (35,3 %)	NE [0,9; NE]	0,37 [0,07; 1,82]	0,2000
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	13/37 (35,1 %)	NE [11,4; NE]	14/38 (36,8 %)	NE [2,3; NE]	0,84 [0,39; 1,80]	0,6491
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	11/41 (26,8 %)	NE [NE; NE]	16/47 (34,0 %)	NE [3,8; NE]	0,61 [0,28; 1,33]	0,2085
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	NE [0,7; NE]	5/16 (31,3 %)	NE [0,9; NE]	0,68 [0,16; 2,85]	0,5921
Anderes	2/3 (66,7 %)	0,5 [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,5; NE]	2,92 [0,26; 32,93]	0,3636
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	2/14 (14,3 %)	NE [4,6; NE]	7/20 (35,0 %)	NE [1,3; NE]	0,30 [0,06; 1,47]	0,1167
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	8/21 (38,1 %)	NE [1,8; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,7; NE]	1,00 [0,37; 2,67]	0,9945
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/23 (26,1 %)	NE [11,5; NE]	7/23 (30,4 %)	NE [2,1; NE]	0,73 [0,24; 2,23]	0,5821
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	10/41 (24,4 %)	NE [NE; NE]	16/45 (35,6 %)	NE [4,5; NE]	0,66 [0,30; 1,46]	0,2990
$> 5 \times 10^9/l$	6/17 (35,3 %)	NE [1,8; NE]	6/21 (28,6 %)	NE [1,7; NE]	0,60 [0,17; 2,14]	0,4233

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	6/23 (26,1 %)	NE [11,5; NE]	8/35 (22,9 %)	NE [NE; NE]	0,98 [0,34; 2,85]	0,9706
> 50 %	9/34 (26,5 %)	NE [11,4; NE]	14/31 (45,2 %)	3,8 [1,3; NE]	0,43 [0,18; 1,01]	0,0455
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-36: Subgruppenergebnisse für weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	14/55 (25,5 %)	NE [NE; NE]	21/55 (38,2 %)	NE [2,3; NE]	0,60 [0,30; 1,18]	0,1371
nein	5/16 (31,3 %)	NE [0,9; NE]	6/18 (33,3 %)	NE [0,8; NE]	0,78 [0,24; 2,59]	0,6888
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	13/53 (24,5 %)	NE [NE; NE]	20/53 (37,7 %)	NE [2,3; NE]	0,58 [0,29; 1,18]	0,1277
nein	6/18 (33,3 %)	NE [1,8; NE]	7/20 (35,0 %)	NE [0,9; NE]	0,83 [0,28; 2,49]	0,7432
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	13/48 (27,1 %)	NE [NE; NE]	17/49 (34,7 %)	NE [3,5; NE]	0,72 [0,35; 1,49]	0,3735
Japan / Rest der Welt	6/23 (26,1 %)	NE [3,6; NE]	10/24 (41,7 %)	NE [1,3; NE]	0,52 [0,19; 1,45]	0,2057
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/33 (24,2 %)	NE [NE; NE]	11/31 (35,5 %)	NE [2,1; NE]	0,60 [0,24; 1,50]	0,2688
≥ 75 Jahre	11/38 (28,9 %)	NE [3,1; NE]	16/42 (38,1 %)	5,9 [2,3; NE]	0,68 [0,31; 1,46]	0,3182
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	12/45 (26,7 %)	NE [NE; NE]	18/50 (36,0 %)	NE [3,5; NE]	0,66 [0,32; 1,38]	0,2693
≥ 2	7/26 (26,9 %)	NE [3,1; NE]	9/23 (39,1 %)	NE [1,3; NE]	0,58 [0,21; 1,56]	0,2729

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

Endpunkt Subgruppe	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 (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/30 (23,3 %)	NE [NE; NE]	10/36 (27,8 %)	NE [5,8; NE]	0,89 [0,34; 2,35]	0,8148
Männlich	12/41 (29,3 %)	NE [4,6; NE]	17/37 (45,9 %)	3,8 [1,7; NE]	0,49 [0,23; 1,03]	0,0533
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/11 (27,3 %)	NE [2,8; NE]	3/12 (25,0 %)	NE [1,2; NE]	1,02 [0,20; 5,16]	0,9772
Asiatisch	3/15 (20,0 %)	NE [4,6; NE]	9/19 (47,4 %)	NE [0,9; NE]	0,31 [0,08; 1,16]	0,0655
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	13/45 (28,9 %)	NE [NE; NE]	15/42 (35,7 %)	5,9 [3,5; NE]	0,77 [0,36; 1,62]	0,4842
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	13/50 (26,0 %)	NE [NE; NE]	21/51 (41,2 %)	NE [2,1; NE]	0,55 [0,27; 1,10]	0,0841
Hohes Risiko	3/16 (18,8 %)	NE [NE; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [1,4; NE]	0,53 [0,13; 2,16]	0,3699
Anderes	3/5 (60,0 %)	2,8 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/16 (31,3 %)	NE [3,1; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [1,4; NE]	0,76 [0,24; 2,34]	0,6269
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	8/28 (28,6 %)	NE [3,6; NE]	11/25 (44,0 %)	5,9 [0,8; NE]	0,55 [0,22; 1,38]	0,1966
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/27 (22,2 %)	NE [NE; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [2,1; NE]	0,67 [0,23; 1,96]	0,4641
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	13/50 (26,0 %)	NE [NE; NE]	19/48 (39,6 %)	NE [2,3; NE]	0,62 [0,31; 1,26]	0,1826
$> 5 \times 10^9/l$	6/21 (28,6 %)	NE [1,8; NE]	8/25 (32,0 %)	NE [2,1; NE]	0,72 [0,25; 2,09]	0,5448

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

Endpunkt Subgruppe	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 (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	5/30 (16,7 %)	NE [NE; NE]	10/39 (25,6 %)	NE [5,8; NE]	0,57 [0,20; 1,68]	0,3057
> 50 %	13/40 (32,5 %)	NE [3,1; NE]	17/34 (50,0 %)	3,5 [1,3; NE]	0,54 [0,26; 1,12]	0,0913
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	14/56 (25,0 %)	NE [NE; NE]	21/55 (38,2 %)	NE [3,5; NE]	0,59 [0,30; 1,16]	0,1228
nein	7/16 (43,8 %)	11,5 [0,9; NE]	7/19 (36,8 %)	NE [0,9; NE]	0,94 [0,32; 2,73]	0,9101
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüferarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	13/54 (24,1 %)	NE [NE; NE]	20/53 (37,7 %)	NE [3,5; NE]	0,57 [0,28; 1,15]	0,1129
nein	8/18 (44,4 %)	11,5 [1,8; NE]	8/21 (38,1 %)	NE [0,9; NE]	0,95 [0,35; 2,55]	0,9142
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	15/49 (30,6 %)	NE [11,5; NE]	17/50 (34,0 %)	NE [3,8; NE]	0,79 [0,39; 1,59]	0,5044
Japan / Rest der Welt	6/23 (26,1 %)	NE [4,6; NE]	11/24 (45,8 %)	NE [1,3; NE]	0,47 [0,17; 1,28]	0,1307
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/34 (23,5 %)	NE [NE; NE]	12/31 (38,7 %)	NE [3,5; NE]	0,55 [0,22; 1,35]	0,1860
≥ 75 Jahre	13/38 (34,2 %)	NE [11,4; NE]	16/43 (37,2 %)	NE [2,3; NE]	0,75 [0,35; 1,57]	0,4389
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	13/45 (28,9 %)	NE [NE; NE]	18/51 (35,3 %)	NE [3,5; NE]	0,73 [0,35; 1,49]	0,3808
≥ 2	8/27 (29,6 %)	NE [3,6; NE]	10/23 (43,5 %)	4,5 [1,3; NE]	0,53 [0,21; 1,38]	0,1876

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

Endpunkt Subgruppe	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 (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	8/31 (25,8 %)	NE [11,4; NE]	12/37 (32,4 %)	NE [4,5; NE]	0,79 [0,32; 1,94]	0,6016
Männlich	13/41 (31,7 %)	NE [11,5; NE]	16/37 (43,2 %)	4,3 [2,1; NE]	0,55 [0,26; 1,16]	0,1134
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/11 (27,3 %)	NE [2,8; NE]	2/12 (16,7 %)	NE [1,3; NE]	1,55 [0,26; 9,35]	0,6286
Asiatisch	3/15 (20,0 %)	NE [4,6; NE]	10/19 (52,6 %)	4,5 [0,9; NE]	0,28 [0,08; 1,02]	0,0399
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	15/46 (32,6 %)	NE [11,4; NE]	16/43 (37,2 %)	NE [3,5; NE]	0,78 [0,38; 1,59]	0,4888
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	15/51 (29,4 %)	NE [NE; NE]	21/52 (40,4 %)	NE [2,3; NE]	0,58 [0,30; 1,14]	0,1091
Hohes Risiko	3/16 (18,8 %)	NE [NE; NE]	7/19 (36,8 %)	5,8 [1,4; NE]	0,47 [0,12; 1,86]	0,2731
Anderes	3/5 (60,0 %)	2,8 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/16 (31,3 %)	NE [3,1; NE]	9/24 (37,5 %)	NE [1,4; NE]	0,66 [0,22; 2,00]	0,4639
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	9/28 (32,1 %)	NE [3,6; NE]	12/26 (46,2 %)	4,3 [0,9; NE]	0,59 [0,25; 1,41]	0,2319
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	7/28 (25,0 %)	NE [NE; NE]	7/24 (29,2 %)	NE [3,8; NE]	0,78 [0,27; 2,29]	0,6533
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	13/51 (25,5 %)	NE [NE; NE]	20/49 (40,8 %)	NE [2,3; NE]	0,60 [0,30; 1,20]	0,1431
$> 5 \times 10^9/l$	8/21 (38,1 %)	NE [3,1; NE]	8/25 (32,0 %)	NE [2,1; NE]	0,76 [0,27; 2,12]	0,6029

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

Endpunkt Subgruppe	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 (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	6/31 (19,4 %)	NE [NE; NE]	9/39 (23,1 %)	NE [NE; NE]	0,69 [0,24; 1,96]	0,4823
> 50 %	14/40 (35,0 %)	NE [3,1; NE]	19/35 (54,3 %)	3,5 [1,3; 4,5]	0,52 [0,26; 1,05]	0,0652
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	13/44 (29,5 %)	NE [NE; NE]	19/48 (39,6 %)	NE [2,1; NE]	0,67 [0,33; 1,36]	0,2656
nein	5/14 (35,7 %)	NE [0,7; NE]	6/17 (35,3 %)	5,9 [0,8; NE]	0,84 [0,25; 2,77]	0,7694
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	12/42 (28,6 %)	NE [NE; NE]	18/46 (39,1 %)	NE [2,1; NE]	0,65 [0,31; 1,36]	0,2549
nein	6/16 (37,5 %)	NE [0,9; NE]	7/19 (36,8 %)	5,9 [0,9; NE]	0,89 [0,30; 2,66]	0,8363
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	12/39 (30,8 %)	NE [3,1; NE]	15/43 (34,9 %)	5,9 [2,3; NE]	0,81 [0,38; 1,75]	0,5962
Japan / Rest der Welt	6/19 (31,6 %)	NE [3,6; NE]	10/22 (45,5 %)	NE [1,0; NE]	0,58 [0,21; 1,61]	0,2906
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/20 (35,0 %)	NE [1,6; NE]	9/23 (39,1 %)	NE [1,3; NE]	0,79 [0,29; 2,15]	0,6479
≥ 75 Jahre	11/38 (28,9 %)	NE [3,1; NE]	16/42 (38,1 %)	5,9 [2,3; NE]	0,68 [0,31; 1,46]	0,3182
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/36 (30,6 %)	NE [4,6; NE]	16/44 (36,4 %)	NE [2,3; NE]	0,74 [0,34; 1,60]	0,4449

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 2	7/22 (31,8 %)	NE [3,1; NE]	9/21 (42,9 %)	3,8 [1,3; NE]	0,64 [0,24; 1,73]	0,3776
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	6/25 (24,0 %)	NE [NE; NE]	9/33 (27,3 %)	NE [5,8; NE]	0,93 [0,33; 2,62]	0,8885
Männlich	12/33 (36,4 %)	NE [3,1; NE]	16/32 (50,0 %)	3,8 [1,2; NE]	0,55 [0,26; 1,17]	0,1156
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/9 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	3/11 (27,3 %)	NE [1,2; NE]	1,05 [0,21; 5,36]	0,9501
Asiatisch	3/12 (25,0 %)	NE [3,6; NE]	9/17 (52,9 %)	2,1 [0,9; NE]	0,35 [0,09; 1,30]	0,1024
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	12/37 (32,4 %)	NE [1,8; NE]	13/37 (35,1 %)	5,9 [2,3; NE]	0,88 [0,40; 1,94]	0,7567
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	12/41 (29,3 %)	NE [4,6; NE]	21/46 (45,7 %)	5,9 [2,1; NE]	0,55 [0,27; 1,12]	0,0926
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	NE [0,7; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [1,4; NE]	0,82 [0,18; 3,67]	0,7902
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/14 (28,6 %)	NE [3,1; NE]	8/20 (40,0 %)	NE [1,3; NE]	0,51 [0,15; 1,72]	0,2716
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	8/21 (38,1 %)	NE [1,8; NE]	9/22 (40,9 %)	5,9 [0,8; NE]	0,80 [0,31; 2,07]	0,6419
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/23 (26,1 %)	NE [1,6; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [2,1; NE]	0,78 [0,27; 2,28]	0,6547
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	12/41 (29,3 %)	NE [4,6; NE]	18/44 (40,9 %)	NE [2,1; NE]	0,67 [0,32; 1,40]	0,2855
> 5 × 10 ⁹ /l	6/17 (35,3 %)	NE [0,9; NE]	7/21 (33,3 %)	5,9 [2,1; NE]	0,87 [0,29; 2,60]	0,8051

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

Endpunkt Subgruppe	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 (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	5/23 (21,7 %)	NE [4,6; NE]	10/35 (28,6 %)	NE [5,8; NE]	0,69 [0,24; 2,02]	0,4964
> 50 %	12/34 (35,3 %)	NE [2,8; NE]	15/30 (50,0 %)	2,1 [1,0; NE]	0,56 [0,26; 1,22]	0,1382
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	13/44 (29,5 %)	NE [NE; NE]	19/48 (39,6 %)	NE [2,3; NE]	0,68 [0,33; 1,38]	0,2810
nein	7/14 (50,0 %)	11,5 [0,7; NE]	7/18 (38,9 %)	4,3 [0,9; NE]	0,98 [0,34; 2,88]	0,9778
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüferarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	12/42 (28,6 %)	NE [NE; NE]	18/46 (39,1 %)	NE [2,1; NE]	0,66 [0,32; 1,38]	0,2674
nein	8/16 (50,0 %)	11,4 [0,9; NE]	8/20 (40,0 %)	4,3 [0,9; NE]	0,99 [0,37; 2,68]	0,9855
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	14/39 (35,9 %)	NE [3,1; NE]	15/44 (34,1 %)	NE [3,8; NE]	0,92 [0,44; 1,93]	0,8264
Japan / Rest der Welt	6/19 (31,6 %)	NE [3,6; NE]	11/22 (50,0 %)	4,5 [1,0; NE]	0,53 [0,20; 1,44]	0,2053
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/20 (35,0 %)	NE [1,6; NE]	10/23 (43,5 %)	NE [1,3; NE]	0,77 [0,29; 2,02]	0,5898
≥ 75 Jahre	13/38 (34,2 %)	NE [11,4; NE]	16/43 (37,2 %)	NE [2,3; NE]	0,75 [0,35; 1,57]	0,4389
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	12/36 (33,3 %)	NE [11,4; NE]	16/45 (35,6 %)	NE [2,3; NE]	0,82 [0,38; 1,74]	0,6036
≥ 2	8/22 (36,4 %)	NE [3,1; NE]	10/21 (47,6 %)	4,5 [1,3; NE]	0,64 [0,25; 1,64]	0,3485

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

Endpunkt Subgruppe	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 (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/25 (28,0 %)	NE [11,4; NE]	11/34 (32,4 %)	NE [4,5; NE]	0,87 [0,33; 2,26]	0,7686
Männlich	13/33 (39,4 %)	NE [3,1; NE]	15/32 (46,9 %)	3,8 [1,7; NE]	0,63 [0,29; 1,33]	0,2194
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/9 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	2/11 (18,2 %)	NE [1,3; NE]	1,68 [0,28; 10,17]	0,5707
Asiatisch	3/12 (25,0 %)	NE [3,6; NE]	10/17 (58,8 %)	2,1 [0,9; NE]	0,32 [0,09; 1,16]	0,0670
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	14/37 (37,8 %)	NE [1,8; NE]	14/38 (36,8 %)	NE [2,3; NE]	0,92 [0,44; 1,95]	0,8363
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	14/41 (34,1 %)	NE [11,4; NE]	21/47 (44,7 %)	NE [2,1; NE]	0,60 [0,30; 1,19]	0,1377
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	NE [0,7; NE]	5/16 (31,3 %)	NE [1,4; NE]	0,68 [0,16; 2,85]	0,5921
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/14 (28,6 %)	NE [3,1; NE]	9/20 (45,0 %)	4,5 [1,3; NE]	0,46 [0,14; 1,50]	0,1858
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	9/21 (42,9 %)	11,4 [1,8; NE]	10/23 (43,5 %)	NE [0,9; NE]	0,86 [0,35; 2,13]	0,7462
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	7/23 (30,4 %)	NE [1,6; NE]	7/23 (30,4 %)	NE [3,8; NE]	0,96 [0,33; 2,78]	0,9344
Weitere schwere (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	12/41 (29,3 %)	NE [NE; NE]	19/45 (42,2 %)	NE [2,1; NE]	0,67 [0,32; 1,38]	0,2682
$> 5 \times 10^9/l$	8/17 (47,1 %)	11,5 [0,9; NE]	7/21 (33,3 %)	NE [2,1; NE]	0,84 [0,28; 2,50]	0,7499

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

Endpunkt Subgruppe	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 (mit Grad 3 oder höher) unerwünschte Ereignisse von Interesse; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	6/23 (26,1 %)	NE [11,5; NE]	9/35 (25,7 %)	NE [NE; NE]	0,86 [0,30; 2,44]	0,7801
> 50 %	13/34 (38,2 %)	NE [2,8; NE]	17/31 (54,8 %)	2,1 [1,0; 4,5]	0,54 [0,26; 1,13]	0,0991
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-37: Subgruppenergebnisse für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	23/55 (41,8 %)	16,6 [4,6; NE]	12/55 (21,8 %)	NE [6,8; NE]	1,73 [0,85; 3,52]	0,1238
nein	6/16 (37,5 %)	NE [1,0; NE]	9/18 (50,0 %)	5,9 [0,6; NE]	0,66 [0,23; 1,87]	0,4285
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	21/53 (39,6 %)	16,6 [4,6; NE]	10/53 (18,9 %)	NE [NE; NE]	1,89 [0,88; 4,05]	0,0965
nein	8/18 (44,4 %)	2,8 [1,0; NE]	11/20 (55,0 %)	5,9 [0,6; NE]	0,74 [0,30; 1,87]	0,5287
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	16/48 (33,3 %)	NE [2,8; NE]	15/49 (30,6 %)	17,1 [5,9; NE]	0,97 [0,48; 1,97]	0,9314
Japan / Rest der Welt	13/23 (56,5 %)	5,6 [0,9; NE]	6/24 (25,0 %)	NE [1,8; NE]	2,15 [0,80; 5,77]	0,1211
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	12/33 (36,4 %)	NE [2,8; NE]	9/31 (29,0 %)	NE [3,0; NE]	1,18 [0,49; 2,81]	0,7137
≥ 75 Jahre	17/38 (44,7 %)	15,1 [1,5; NE]	12/42 (28,6 %)	17,1 [5,9; NE]	1,35 [0,63; 2,85]	0,4374
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	18/45 (40,0 %)	16,6 [4,6; NE]	14/50 (28,0 %)	17,1 [5,9; NE]	1,24 [0,61; 2,50]	0,5537
≥ 2	11/26 (42,3 %)	11,7 [1,3; NE]	7/23 (30,4 %)	NE [1,1; NE]	1,30 [0,49; 3,44]	0,5923

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

Endpunkt Subgruppe	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: Blutungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	9/30 (30,0 %)	NE [5,6; NE]	12/36 (33,3 %)	NE [2,3; NE]	0,76 [0,31; 1,86]	0,5509
Männlich	20/41 (48,8 %)	11,7 [1,5; NE]	9/37 (24,3 %)	17,1 [5,9; NE]	1,82 [0,82; 4,02]	0,1323
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/11 (54,5 %)	11,7 [0,6; NE]	4/12 (33,3 %)	NE [0,6; NE]	1,40 [0,39; 5,10]	0,6039
Asiatisch	9/15 (60,0 %)	4,6 [0,4; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [1,8; NE]	3,05 [0,93; 10,01]	0,0531
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	14/45 (31,1 %)	NE [15,1; NE]	13/42 (31,0 %)	17,1 [3,7; NE]	0,88 [0,41; 1,88]	0,7398
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	20/50 (40,0 %)	16,6 [4,6; NE]	14/51 (27,5 %)	NE [5,9; NE]	1,19 [0,59; 2,38]	0,6252
Hohes Risiko	7/16 (43,8 %)	NE [0,5; NE]	6/19 (31,6 %)	17,1 [1,8; NE]	2,00 [0,63; 6,33]	0,2316
Anderes	2/5 (40,0 %)	NE [0,1; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	1,17 [0,11; 12,98]	0,8967
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
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	17/50 (34,0 %)	NE [5,6; NE]	13/48 (27,1 %)	17,1 [6,8; NE]	1,15 [0,55; 2,38]	0,7116
$> 5 \times 10^9/l$	12/21 (57,1 %)	2,8 [1,0; NE]	8/25 (32,0 %)	NE [1,4; NE]	1,55 [0,62; 3,84]	0,3429

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

Endpunkt Subgruppe	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: Blutungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	13/30 (43,3 %)	15,1 [1,8; NE]	11/39 (28,2 %)	NE [6,8; NE]	1,27 [0,56; 2,87]	0,5711
> 50 %	16/40 (40,0 %)	NE [1,5; NE]	10/34 (29,4 %)	17,1 [3,0; NE]	1,20 [0,54; 2,67]	0,6598
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	24/56 (42,9 %)	NE [4,6; NE]	13/55 (23,6 %)	NE [6,8; NE]	1,61 [0,81; 3,20]	0,1692
nein	7/16 (43,8 %)	21,7 [1,0; NE]	10/19 (52,6 %)	4,3 [0,6; NE]	0,57 [0,20; 1,59]	0,2757
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	22/54 (40,7 %)	NE [5,6; NE]	11/53 (20,8 %)	NE [NE; NE]	1,71 [0,82; 3,56]	0,1497
nein	9/18 (50,0 %)	2,8 [1,0; NE]	12/21 (57,1 %)	4,0 [1,0; 17,1]	0,67 [0,27; 1,65]	0,3753
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	18/49 (36,7 %)	NE [2,8; NE]	16/50 (32,0 %)	17,1 [4,0; NE]	0,91 [0,46; 1,83]	0,8008
Japan / Rest der Welt	13/23 (56,5 %)	5,6 [0,9; NE]	7/24 (29,2 %)	NE [1,8; NE]	1,81 [0,71; 4,64]	0,2097
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	13/34 (38,2 %)	NE [2,8; NE]	10/31 (32,3 %)	NE [3,0; NE]	1,01 [0,44; 2,36]	0,9736
≥ 75 Jahre	18/38 (47,4 %)	15,1 [1,5; NE]	13/43 (30,2 %)	17,1 [4,3; NE]	1,26 [0,61; 2,62]	0,5353
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	20/45 (44,4 %)	21,7 [4,6; NE]	15/51 (29,4 %)	17,1 [4,3; NE]	1,17 [0,59; 2,34]	0,6465
≥ 2	11/27 (40,7 %)	NE [1,5; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,1; NE]	1,08 [0,43; 2,73]	0,8649

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

Endpunkt Subgruppe	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: Blutungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	9/31 (29,0 %)	NE [5,6; NE]	14/37 (37,8 %)	NE [3,7; NE]	0,65 [0,27; 1,54]	0,3247
Männlich	22/41 (53,7 %)	11,7 [1,5; NE]	9/37 (24,3 %)	NE [4,3; NE]	1,81 [0,82; 3,98]	0,1355
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/11 (54,5 %)	11,7 [0,6; NE]	4/12 (33,3 %)	NE [0,6; NE]	1,52 [0,42; 5,45]	0,5194
Asiatisch	9/15 (60,0 %)	4,6 [0,4; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [1,8; NE]	2,37 [0,79; 7,15]	0,1140
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	16/46 (34,8 %)	NE [6,7; NE]	14/43 (32,6 %)	17,1 [4,0; NE]	0,81 [0,39; 1,70]	0,5740
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	22/51 (43,1 %)	21,7 [5,6; NE]	15/52 (28,8 %)	NE [4,3; NE]	1,12 [0,57; 2,19]	0,7514
Hohes Risiko	7/16 (43,8 %)	NE [0,5; NE]	7/19 (36,8 %)	17,1 [1,8; NE]	1,42 [0,49; 4,06]	0,5144
Anderes	2/5 (40,0 %)	NE [0,1; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	1,17 [0,11; 12,98]	0,8967
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/16 (56,3 %)	11,7 [1,3; NE]	4/24 (16,7 %)	NE [4,5; NE]	2,61 [0,78; 8,67]	0,1063
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	16/28 (57,1 %)	2,8 [0,9; NE]	11/26 (42,3 %)	6,8 [3,0; NE]	1,30 [0,59; 2,87]	0,5145
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/28 (21,4 %)	NE [NE; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [1,9; NE]	0,50 [0,17; 1,48]	0,2053
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	18/51 (35,3 %)	NE [5,6; NE]	15/49 (30,6 %)	17,1 [4,5; NE]	1,01 [0,50; 2,03]	0,9738
$> 5 \times 10^9/l$	13/21 (61,9 %)	2,8 [1,0; NE]	8/25 (32,0 %)	NE [1,4; NE]	1,47 [0,59; 3,67]	0,4031

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

Endpunkt Subgruppe	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: Blutungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	15/31 (48,4 %)	16,6 [4,6; NE]	11/39 (28,2 %)	NE [6,8; NE]	1,25 [0,56; 2,81]	0,5844
> 50 %	16/40 (40,0 %)	NE [1,5; NE]	12/35 (34,3 %)	4,5 [3,0; NE]	1,03 [0,48; 2,19]	0,9477
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	17/44 (38,6 %)	16,6 [5,6; NE]	11/48 (22,9 %)	NE [6,8; NE]	1,35 [0,62; 2,92]	0,4478
nein	5/14 (35,7 %)	NE [0,7; NE]	9/17 (52,9 %)	5,9 [0,6; NE]	0,58 [0,19; 1,77]	0,3360
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	15/42 (35,7 %)	16,6 [11,7; NE]	9/46 (19,6 %)	NE [NE; NE]	1,45 [0,63; 3,36]	0,3803
nein	7/16 (43,8 %)	1,8 [0,7; NE]	11/19 (57,9 %)	5,9 [0,6; NE]	0,69 [0,26; 1,79]	0,4392
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	12/39 (30,8 %)	NE [2,8; NE]	14/43 (32,6 %)	17,1 [3,7; NE]	0,78 [0,36; 1,70]	0,5312
Japan / Rest der Welt	10/19 (52,6 %)	11,7 [0,5; NE]	6/22 (27,3 %)	NE [1,4; NE]	1,67 [0,59; 4,74]	0,3336
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	5/20 (25,0 %)	NE [4,6; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,8; NE]	0,53 [0,17; 1,67]	0,2735
≥ 75 Jahre	17/38 (44,7 %)	15,1 [1,5; NE]	12/42 (28,6 %)	17,1 [5,9; NE]	1,35 [0,63; 2,85]	0,4374
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	14/36 (38,9 %)	16,6 [4,6; NE]	13/44 (29,5 %)	17,1 [5,9; NE]	1,05 [0,49; 2,26]	0,8969
≥ 2	8/22 (36,4 %)	NE [1,3; NE]	7/21 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	0,96 [0,33; 2,73]	0,9340

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

Endpunkt Subgruppe	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: Blutungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	6/25 (24,0 %)	NE [15,1; NE]	12/33 (36,4 %)	NE [2,3; NE]	0,50 [0,18; 1,37]	0,1715
Männlich	16/33 (48,5 %)	11,7 [1,5; NE]	8/32 (25,0 %)	17,1 [5,9; NE]	1,63 [0,69; 3,83]	0,2610
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/9 (44,4 %)	16,6 [1,0; NE]	4/11 (36,4 %)	NE [0,6; NE]	0,81 [0,20; 3,37]	0,7746
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	4,6 [0,2; NE]	4/17 (23,5 %)	NE [1,8; NE]	2,60 [0,75; 9,03]	0,1179
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	11/37 (29,7 %)	NE [15,1; NE]	12/37 (32,4 %)	17,1 [3,7; NE]	0,77 [0,34; 1,75]	0,5273
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	17/41 (41,5 %)	16,6 [4,6; NE]	14/46 (30,4 %)	NE [5,9; NE]	1,01 [0,49; 2,08]	0,9739
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	NE [0,2; NE]	5/16 (31,3 %)	17,1 [1,4; NE]	1,75 [0,47; 6,58]	0,4004
Anderes	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/14 (57,1 %)	11,7 [1,3; NE]	3/20 (15,0 %)	NE [1,8; NE]	2,64 [0,68; 10,23]	0,1451
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	16,6 [0,9; NE]	9/22 (40,9 %)	6,8 [2,3; NE]	1,02 [0,41; 2,57]	0,9598
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,9; NE]	0,42 [0,12; 1,41]	0,1462
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	13/41 (31,7 %)	NE [5,6; NE]	12/44 (27,3 %)	17,1 [6,8; NE]	0,99 [0,45; 2,20]	0,9878
$> 5 \times 10^9/l$	9/17 (52,9 %)	11,7 [1,0; NE]	8/21 (38,1 %)	5,9 [1,1; NE]	1,05 [0,40; 2,77]	0,9248

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

Endpunkt Subgruppe	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: Blutungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	10/23 (43,5 %)	15,1 [1,8; NE]	11/35 (31,4 %)	NE [3,7; NE]	1,07 [0,45; 2,58]	0,8733
> 50 %	12/34 (35,3 %)	NE [1,5; NE]	9/30 (30,0 %)	17,1 [1,9; NE]	0,95 [0,39; 2,29]	0,9109
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	18/44 (40,9 %)	NE [5,6; NE]	12/48 (25,0 %)	NE [6,8; NE]	1,30 [0,62; 2,74]	0,4899
nein	6/14 (42,9 %)	21,7 [0,7; NE]	10/18 (55,6 %)	4,0 [0,6; NE]	0,49 [0,16; 1,47]	0,1945
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	16/42 (38,1 %)	NE [6,7; NE]	10/46 (21,7 %)	NE [NE; NE]	1,35 [0,60; 3,02]	0,4657
nein	8/16 (50,0 %)	21,7 [0,7; NE]	12/20 (60,0 %)	4,0 [0,6; NE]	0,60 [0,23; 1,57]	0,2970
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	14/39 (35,9 %)	NE [6,7; NE]	15/44 (34,1 %)	17,1 [4,0; NE]	0,75 [0,35; 1,61]	0,4618
Japan / Rest der Welt	10/19 (52,6 %)	11,7 [0,5; NE]	7/22 (31,8 %)	NE [1,4; NE]	1,41 [0,52; 3,82]	0,4958
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	6/20 (30,0 %)	NE [4,6; NE]	9/23 (39,1 %)	NE [1,8; NE]	0,49 [0,16; 1,48]	0,1957
≥ 75 Jahre	18/38 (47,4 %)	15,1 [1,5; NE]	13/43 (30,2 %)	17,1 [4,3; NE]	1,26 [0,61; 2,62]	0,5353
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	16/36 (44,4 %)	21,7 [5,6; NE]	14/45 (31,1 %)	17,1 [4,0; NE]	0,98 [0,46; 2,06]	0,9519
≥ 2	8/22 (36,4 %)	NE [1,3; NE]	8/21 (38,1 %)	NE [1,1; NE]	0,85 [0,31; 2,30]	0,7461

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

Endpunkt Subgruppe	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: 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: Blutungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/9 (44,4 %)	16,6 [1,0; NE]	4/11 (36,4 %)	NE [0,6; NE]	0,84 [0,20; 3,48]	0,8141
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	5,1 [0,2; NE]	5/17 (29,4 %)	NE [1,8; NE]	2,01 [0,63; 6,43]	0,2297
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	13/37 (35,1 %)	NE [6,7; NE]	13/38 (34,2 %)	17,1 [3,7; NE]	0,73 [0,33; 1,61]	0,4296
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	19/41 (46,3 %)	21,7 [4,6; NE]	15/47 (31,9 %)	NE [4,0; NE]	0,99 [0,49; 1,99]	0,9701
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	NE [0,2; NE]	6/16 (37,5 %)	17,1 [1,4; NE]	1,13 [0,34; 3,74]	0,8360
Anderes	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/14 (57,1 %)	11,7 [1,3; NE]	4/20 (20,0 %)	NE [1,8; NE]	1,85 [0,53; 6,40]	0,3260
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/21 (52,4 %)	16,6 [0,9; NE]	10/23 (43,5 %)	6,8 [2,3; NE]	1,00 [0,40; 2,46]	0,9964
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	5/23 (21,7 %)	NE [6,7; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,9; NE]	0,48 [0,16; 1,51]	0,2019
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	14/41 (34,1 %)	NE [5,6; NE]	14/45 (31,1 %)	17,1 [4,5; NE]	0,90 [0,42; 1,92]	0,7869
$> 5 \times 10^9/l$	10/17 (58,8 %)	11,7 [1,0; NE]	8/21 (38,1 %)	4,3 [1,1; NE]	0,97 [0,36; 2,59]	0,9508

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

Endpunkt Subgruppe	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: Blutungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	12/23 (52,2 %)	16,6 [4,6; NE]	11/35 (31,4 %)	NE [3,7; NE]	1,09 [0,46; 2,59]	0,8422
> 50 %	12/34 (35,3 %)	NE [1,5; NE]	11/31 (35,5 %)	4,5 [1,9; NE]	0,79 [0,34; 1,82]	0,5800
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-38: Subgruppenergebnisse für weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	13/55 (23,6 %)	NE [NE; NE]	28/55 (50,9 %)	3,5 [1,7; NE]	0,39 [0,20; 0,76]	0,0040
nein	7/16 (43,8 %)	NE [0,7; NE]	8/18 (44,4 %)	7,4 [0,8; NE]	0,80 [0,29; 2,23]	0,6676
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	12/53 (22,6 %)	NE [NE; NE]	27/53 (50,9 %)	2,8 [1,3; NE]	0,38 [0,19; 0,75]	0,0038
nein	8/18 (44,4 %)	4,9 [0,9; NE]	9/20 (45,0 %)	5,3 [0,8; NE]	0,84 [0,32; 2,18]	0,7178
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	16/48 (33,3 %)	NE [4,9; NE]	24/49 (49,0 %)	3,8 [1,5; NE]	0,58 [0,30; 1,09]	0,0878
Japan / Rest der Welt	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	12/24 (50,0 %)	2,3 [0,9; NE]	0,29 [0,09; 0,89]	0,0220
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/33 (21,2 %)	NE [NE; NE]	14/31 (45,2 %)	3,8 [1,0; NE]	0,42 [0,17; 1,04]	0,0526
≥ 75 Jahre	13/38 (34,2 %)	NE [3,1; NE]	22/42 (52,4 %)	2,8 [1,3; 7,4]	0,52 [0,26; 1,04]	0,0616
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	13/45 (28,9 %)	NE [NE; NE]	27/50 (54,0 %)	2,8 [1,2; 7,4]	0,43 [0,22; 0,83]	0,0099
≥ 2	7/26 (26,9 %)	NE [3,1; NE]	9/23 (39,1 %)	3,8 [1,3; NE]	0,63 [0,23; 1,73]	0,3677

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	8/30 (26,7 %)	NE [NE; NE]	16/36 (44,4 %)	5,8 [1,3; NE]	0,57 [0,24; 1,34]	0,1913
Männlich	12/41 (29,3 %)	NE [4,9; NE]	20/37 (54,1 %)	2,8 [1,5; NE]	0,41 [0,20; 0,85]	0,0133
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/11 (27,3 %)	NE [2,8; NE]	4/12 (33,3 %)	NE [0,1; NE]	0,59 [0,13; 2,78]	0,5039
Asiatisch	2/15 (13,3 %)	NE [NE; NE]	10/19 (52,6 %)	2,3 [0,9; NE]	0,21 [0,05; 0,95]	0,0257
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	15/45 (33,3 %)	NE [4,9; NE]	22/42 (52,4 %)	3,8 [1,3; 7,4]	0,56 [0,29; 1,09]	0,0850
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	12/50 (24,0 %)	NE [NE; NE]	26/51 (51,0 %)	2,8 [1,5; NE]	0,39 [0,20; 0,79]	0,0062
Hohes Risiko	5/16 (31,3 %)	NE [0,7; NE]	10/19 (52,6 %)	5,8 [0,6; NE]	0,51 [0,17; 1,50]	0,2122
Anderes	3/5 (60,0 %)	2,8 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/16 (25,0 %)	NE [3,1; NE]	11/24 (45,8 %)	2,3 [1,3; NE]	0,41 [0,13; 1,33]	0,1269
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	8/28 (28,6 %)	NE [2,8; NE]	13/25 (52,0 %)	5,3 [0,7; NE]	0,43 [0,18; 1,04]	0,0553
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	8/27 (29,6 %)	NE [1,6; NE]	12/24 (50,0 %)	3,8 [1,3; NE]	0,59 [0,24; 1,45]	0,2404
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	12/50 (24,0 %)	NE [NE; NE]	28/48 (58,3 %)	2,8 [1,2; 7,4]	0,35 [0,18; 0,69]	0,0016
$> 5 \times 10^9/l$	8/21 (38,1 %)	NE [1,8; NE]	8/25 (32,0 %)	NE [2,1; NE]	0,93 [0,34; 2,52]	0,8894

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	4/30 (13,3 %)	NE [NE; NE]	18/39 (46,2 %)	5,8 [2,1; NE]	0,23 [0,08; 0,68]	0,0038
> 50 %	15/40 (37,5 %)	NE [2,8; NE]	18/34 (52,9 %)	3,5 [1,0; 7,4]	0,58 [0,29; 1,18]	0,1274
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	16/56 (28,6 %)	NE [31,5; NE]	28/55 (50,9 %)	3,8 [2,1; NE]	0,43 [0,23; 0,80]	0,0065
nein	9/16 (56,3 %)	10,6 [0,7; NE]	10/19 (52,6 %)	7,4 [0,6; NE]	0,72 [0,28; 1,85]	0,4969
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	15/54 (27,8 %)	NE [31,5; NE]	27/53 (50,9 %)	3,5 [1,7; NE]	0,41 [0,21; 0,79]	0,0059
nein	10/18 (55,6 %)	10,6 [0,9; NE]	11/21 (52,4 %)	5,3 [0,8; NE]	0,74 [0,31; 1,80]	0,5097
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	20/49 (40,8 %)	NE [3,1; NE]	25/50 (50,0 %)	3,8 [1,5; NE]	0,63 [0,34; 1,14]	0,1245
Japan / Rest der Welt	5/23 (21,7 %)	31,5 [31,5; NE]	13/24 (54,2 %)	2,3 [0,9; NE]	0,25 [0,08; 0,78]	0,0099
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/34 (23,5 %)	NE [NE; NE]	16/31 (51,6 %)	3,8 [1,0; NE]	0,39 [0,17; 0,93]	0,0275
≥ 75 Jahre	17/38 (44,7 %)	31,5 [3,1; NE]	22/43 (51,2 %)	2,8 [1,3; NE]	0,55 [0,28; 1,08]	0,0804
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	16/45 (35,6 %)	31,5 [9,0; NE]	28/51 (54,9 %)	2,8 [1,0; NE]	0,45 [0,24; 0,86]	0,0126
≥ 2	9/27 (33,3 %)	NE [3,1; NE]	10/23 (43,5 %)	4,5 [1,3; NE]	0,62 [0,24; 1,56]	0,3023

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	10/31 (32,3 %)	NE [3,1; NE]	18/37 (48,6 %)	5,3 [1,3; NE]	0,58 [0,26; 1,26]	0,1639
Männlich	15/41 (36,6 %)	31,5 [9,0; NE]	20/37 (54,1 %)	2,8 [1,5; NE]	0,44 [0,22; 0,88]	0,0174
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/11 (36,4 %)	31,5 [2,8; NE]	3/12 (25,0 %)	NE [0,1; NE]	0,83 [0,16; 4,18]	0,8190
Asiatisch	2/15 (13,3 %)	NE [NE; NE]	11/19 (57,9 %)	2,3 [0,9; NE]	0,18 [0,04; 0,83]	0,0133
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	19/46 (41,3 %)	NE [3,1; NE]	24/43 (55,8 %)	3,5 [1,3; 7,4]	0,58 [0,31; 1,07]	0,0786
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	17/51 (33,3 %)	NE [11,5; NE]	26/52 (50,0 %)	2,8 [1,5; NE]	0,46 [0,24; 0,86]	0,0140
Hohes Risiko	5/16 (31,3 %)	NE [0,7; NE]	12/19 (63,2 %)	3,5 [0,5; 7,4]	0,41 [0,14; 1,19]	0,0921
Anderes	3/5 (60,0 %)	2,8 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/16 (25,0 %)	NE [3,1; NE]	12/24 (50,0 %)	2,3 [1,3; NE]	0,38 [0,12; 1,19]	0,0855
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/28 (35,7 %)	31,5 [4,9; NE]	14/26 (53,8 %)	5,3 [0,6; NE]	0,46 [0,20; 1,07]	0,0643
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	11/28 (39,3 %)	NE [1,6; NE]	12/24 (50,0 %)	3,8 [1,5; NE]	0,64 [0,27; 1,49]	0,2946
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

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	8/31 (25,8 %)	NE [31,5; NE]	18/39 (46,2 %)	5,8 [2,1; NE]	0,34 [0,14; 0,83]	0,0128
> 50 %	16/40 (40,0 %)	NE [2,8; NE]	20/35 (57,1 %)	2,1 [0,9; 7,4]	0,56 [0,28; 1,09]	0,0842
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	12/44 (27,3 %)	NE [NE; NE]	26/48 (54,2 %)	2,3 [1,3; NE]	0,42 [0,21; 0,83]	0,0108
nein	6/14 (42,9 %)	NE [0,7; NE]	7/17 (41,2 %)	7,4 [0,8; NE]	0,84 [0,28; 2,54]	0,7601
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	11/42 (26,2 %)	NE [NE; NE]	25/46 (54,3 %)	2,3 [1,3; NE]	0,40 [0,20; 0,82]	0,0100
nein	7/16 (43,8 %)	4,9 [0,9; NE]	8/19 (42,1 %)	5,3 [0,9; NE]	0,90 [0,32; 2,48]	0,8323
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	14/39 (35,9 %)	NE [1,8; NE]	21/43 (48,8 %)	5,3 [1,5; NE]	0,62 [0,31; 1,23]	0,1699
Japan / Rest der Welt	4/19 (21,1 %)	NE [2,8; NE]	12/22 (54,5 %)	2,1 [0,9; NE]	0,31 [0,10; 0,98]	0,0357
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	5/20 (25,0 %)	NE [1,6; NE]	11/23 (47,8 %)	3,8 [1,0; NE]	0,46 [0,16; 1,34]	0,1455
≥ 75 Jahre	13/38 (34,2 %)	NE [3,1; NE]	22/42 (52,4 %)	2,8 [1,3; 7,4]	0,52 [0,26; 1,04]	0,0616
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	12/36 (33,3 %)	NE [4,9; NE]	24/44 (54,5 %)	2,8 [1,0; 7,4]	0,49 [0,24; 0,99]	0,0422
≥ 2	6/22 (27,3 %)	NE [1,6; NE]	9/21 (42,9 %)	3,8 [1,3; NE]	0,57 [0,20; 1,62]	0,2831

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/25 (28,0 %)	NE [1,1; NE]	15/33 (45,5 %)	5,8 [1,3; NE]	0,58 [0,23; 1,43]	0,2299
Männlich	11/33 (33,3 %)	NE [3,1; NE]	18/32 (56,3 %)	2,3 [1,2; NE]	0,45 [0,21; 0,96]	0,0341
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/9 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	3/11 (27,3 %)	NE [1,2; NE]	0,91 [0,17; 4,74]	0,9106
Asiatisch	2/12 (16,7 %)	NE [0,4; NE]	10/17 (58,8 %)	2,1 [0,5; NE]	0,23 [0,05; 1,06]	0,0405
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	13/37 (35,1 %)	NE [1,8; NE]	20/37 (54,1 %)	3,8 [1,3; 7,4]	0,56 [0,28; 1,13]	0,0997
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	10/41 (24,4 %)	NE [NE; NE]	25/46 (54,3 %)	2,3 [1,3; NE]	0,37 [0,18; 0,77]	0,0057
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	NE [0,5; NE]	8/16 (50,0 %)	5,8 [0,6; NE]	0,65 [0,21; 2,02]	0,4579
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/14 (21,4 %)	NE [3,1; NE]	11/20 (55,0 %)	2,3 [0,7; NE]	0,25 [0,07; 0,93]	0,0261
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	7/21 (33,3 %)	NE [1,8; NE]	10/22 (45,5 %)	7,4 [0,7; NE]	0,58 [0,22; 1,55]	0,2750
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	8/23 (34,8 %)	NE [0,8; NE]	12/23 (52,2 %)	3,8 [1,3; NE]	0,69 [0,28; 1,70]	0,4147
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

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	3/23 (13,0 %)	NE [NE; NE]	17/35 (48,6 %)	5,3 [1,5; NE]	0,21 [0,06; 0,73]	0,0069
> 50 %	14/34 (41,2 %)	NE [1,6; NE]	16/30 (53,3 %)	2,1 [0,9; NE]	0,61 [0,29; 1,28]	0,1891
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	14/44 (31,8 %)	31,5 [9,0; NE]	26/48 (54,2 %)	2,8 [1,3; NE]	0,44 [0,23; 0,86]	0,0143
nein	8/14 (57,1 %)	10,6 [0,7; NE]	9/18 (50,0 %)	7,4 [0,8; NE]	0,74 [0,28; 2,01]	0,5599
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	13/42 (31,0 %)	31,5 [31,5; NE]	25/46 (54,3 %)	2,3 [1,3; NE]	0,42 [0,21; 0,85]	0,0131
nein	9/16 (56,3 %)	10,6 [0,9; NE]	10/20 (50,0 %)	5,3 [0,8; NE]	0,77 [0,30; 1,96]	0,5851
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	17/39 (43,6 %)	11,5 [3,1; NE]	22/44 (50,0 %)	5,3 [1,5; NE]	0,66 [0,34; 1,26]	0,2008
Japan / Rest der Welt	5/19 (26,3 %)	31,5 [NE; NE]	13/22 (59,1 %)	2,1 [0,9; NE]	0,28 [0,09; 0,87]	0,0186
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	5/20 (25,0 %)	NE [1,6; NE]	13/23 (56,5 %)	3,8 [1,0; NE]	0,39 [0,14; 1,11]	0,0689
≥ 75 Jahre	17/38 (44,7 %)	31,5 [3,1; NE]	22/43 (51,2 %)	2,8 [1,3; NE]	0,55 [0,28; 1,08]	0,0804
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	15/36 (41,7 %)	31,5 [4,9; NE]	25/45 (55,6 %)	2,8 [1,0; NE]	0,52 [0,27; 1,02]	0,0530
≥ 2	7/22 (31,8 %)	NE [3,1; NE]	10/21 (47,6 %)	3,8 [1,3; NE]	0,54 [0,20; 1,45]	0,2147

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	8/25 (32,0 %)	NE [1,1; NE]	17/34 (50,0 %)	5,3 [1,3; NE]	0,56 [0,24; 1,31]	0,1773
Männlich	14/33 (42,4 %)	31,5 [3,1; NE]	18/32 (56,3 %)	2,3 [1,0; NE]	0,47 [0,22; 0,98]	0,0397
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/9 (44,4 %)	31,5 [0,5; NE]	2/11 (18,2 %)	NE [1,3; NE]	1,46 [0,24; 8,97]	0,6817
Asiatisch	2/12 (16,7 %)	NE [0,4; NE]	11/17 (64,7 %)	2,1 [0,5; NE]	0,21 [0,05; 0,93]	0,0235
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	16/37 (43,2 %)	11,5 [1,8; NE]	22/38 (57,9 %)	2,8 [1,0; 7,4]	0,56 [0,29; 1,07]	0,0770
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	14/41 (34,1 %)	31,5 [10,6; NE]	25/47 (53,2 %)	2,3 [1,3; NE]	0,42 [0,21; 0,83]	0,0111
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	NE [0,5; NE]	10/16 (62,5 %)	4,5 [0,5; 7,4]	0,51 [0,17; 1,50]	0,2095
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/14 (21,4 %)	NE [3,1; NE]	12/20 (60,0 %)	2,3 [0,7; NE]	0,24 [0,07; 0,85]	0,0171
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	9/21 (42,9 %)	10,6 [1,8; NE]	11/23 (47,8 %)	7,4 [0,8; NE]	0,63 [0,25; 1,58]	0,3214
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	10/23 (43,5 %)	NE [0,8; NE]	12/23 (52,2 %)	3,8 [1,3; NE]	0,72 [0,30; 1,71]	0,4563
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

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	6/23 (26,1 %)	31,5 [11,5; NE]	17/35 (48,6 %)	5,8 [1,5; NE]	0,31 [0,11; 0,86]	0,0175
> 50 %	15/34 (44,1 %)	10,6 [1,6; NE]	18/31 (58,1 %)	2,1 [0,9; 7,4]	0,57 [0,28; 1,17]	0,1225
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-39: Subgruppenergebnisse für weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	7/55 (12,7 %)	NE [NE; NE]	15/55 (27,3 %)	NE [5,8; NE]	0,43 [0,17; 1,05]	0,0560
nein	5/16 (31,3 %)	NE [0,9; NE]	2/18 (11,1 %)	NE [NE; NE]	2,88 [0,56; 14,98]	0,1876
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	7/53 (13,2 %)	NE [NE; NE]	15/53 (28,3 %)	NE [5,8; NE]	0,42 [0,17; 1,04]	0,0528
nein	5/18 (27,8 %)	NE [1,8; NE]	2/20 (10,0 %)	NE [NE; NE]	2,83 [0,54; 14,67]	0,1962
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	11/48 (22,9 %)	NE [NE; NE]	11/49 (22,4 %)	NE [5,8; NE]	0,99 [0,43; 2,30]	0,9853
Japan / Rest der Welt	1/23 (4,3 %)	NE [NE; NE]	6/24 (25,0 %)	NE [1,7; NE]	0,16 [0,02; 1,33]	0,0519
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	5/33 (15,2 %)	NE [NE; NE]	8/31 (25,8 %)	NE [3,8; NE]	0,54 [0,18; 1,68]	0,2823
≥ 75 Jahre	7/38 (18,4 %)	NE [NE; NE]	9/42 (21,4 %)	NE [5,8; NE]	0,80 [0,29; 2,15]	0,6534
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	9/45 (20,0 %)	NE [NE; NE]	11/50 (22,0 %)	NE [5,8; NE]	0,85 [0,35; 2,06]	0,7195
≥ 2	3/26 (11,5 %)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [3,8; NE]	0,42 [0,11; 1,70]	0,2116

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

Endpunkt Subgruppe	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: Infektionen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	6/30 (20,0 %)	NE [NE; NE]	5/36 (13,9 %)	NE [NE; NE]	1,54 [0,46; 5,10]	0,4773
Männlich	6/41 (14,6 %)	NE [NE; NE]	12/37 (32,4 %)	NE [3,5; NE]	0,39 [0,14; 1,03]	0,0491
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	1/11 (9,1 %)	NE [NE; NE]	1/12 (8,3 %)	NE [NE; NE]	1,31 [0,08; 21,18]	0,8490
Asiatisch	0/15 (0,0 %)	NE [NE; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [1,7; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	11/45 (24,4 %)	NE [NE; NE]	11/42 (26,2 %)	NE [5,8; NE]	0,91 [0,39; 2,10]	0,8249
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	7/50 (14,0 %)	NE [NE; NE]	12/51 (23,5 %)	NE [NE; NE]	0,56 [0,22; 1,43]	0,2228
Hohes Risiko	3/16 (18,8 %)	NE [NE; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [3,5; NE]	0,65 [0,15; 2,75]	0,5526
Anderes	2/5 (40,0 %)	NE [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	2/16 (12,5 %)	NE [NE; NE]	6/24 (25,0 %)	NE [2,3; NE]	0,44 [0,09; 2,17]	0,2976
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	5/28 (17,9 %)	NE [NE; NE]	6/25 (24,0 %)	NE [3,5; NE]	0,71 [0,21; 2,33]	0,5680
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	5/27 (18,5 %)	NE [NE; NE]	5/24 (20,8 %)	NE [3,8; NE]	0,83 [0,24; 2,91]	0,7714
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	8/50 (16,0 %)	NE [NE; NE]	13/48 (27,1 %)	NE [5,8; NE]	0,58 [0,24; 1,39]	0,2152
$> 5 \times 10^9/l$	4/21 (19,0 %)	NE [NE; NE]	4/25 (16,0 %)	NE [3,8; NE]	1,05 [0,26; 4,20]	0,9489

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

Endpunkt Subgruppe	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: Infektionen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	3/30 (10,0 %)	NE [NE; NE]	5/39 (12,8 %)	NE [NE; NE]	0,71 [0,17; 3,00]	0,6442
> 50 %	8/40 (20,0 %)	NE [NE; NE]	12/34 (35,3 %)	3,8 [1,7; NE]	0,50 [0,20; 1,23]	0,1244
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	7/56 (12,5 %)	NE [NE; NE]	16/55 (29,1 %)	NE [5,8; NE]	0,39 [0,16; 0,95]	0,0313
nein	6/16 (37,5 %)	NE [0,9; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [1,2; NE]	1,70 [0,47; 6,14]	0,4127
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	7/54 (13,0 %)	NE [NE; NE]	16/53 (30,2 %)	NE [4,5; NE]	0,38 [0,16; 0,94]	0,0294
nein	6/18 (33,3 %)	NE [1,8; NE]	4/21 (19,0 %)	NE [NE; NE]	1,64 [0,45; 5,94]	0,4449
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	12/49 (24,5 %)	NE [NE; NE]	13/50 (26,0 %)	NE [5,8; NE]	0,87 [0,39; 1,92]	0,7319
Japan / Rest der Welt	1/23 (4,3 %)	NE [NE; NE]	7/24 (29,2 %)	NE [1,7; NE]	0,13 [0,02; 1,06]	0,0245
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	5/34 (14,7 %)	NE [NE; NE]	10/31 (32,3 %)	NE [3,5; NE]	0,42 [0,14; 1,24]	0,1050
≥ 75 Jahre	8/38 (21,1 %)	NE [NE; NE]	10/43 (23,3 %)	NE [5,8; NE]	0,77 [0,30; 1,97]	0,5798
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	9/45 (20,0 %)	NE [NE; NE]	13/51 (25,5 %)	NE [5,8; NE]	0,74 [0,32; 1,74]	0,4914
≥ 2	4/27 (14,8 %)	NE [NE; NE]	7/23 (30,4 %)	NE [3,8; NE]	0,39 [0,11; 1,37]	0,1285

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

Endpunkt Subgruppe	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: Infektionen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	6/31 (19,4 %)	NE [NE; NE]	7/37 (18,9 %)	NE [NE; NE]	1,06 [0,35; 3,17]	0,9190
Männlich	7/41 (17,1 %)	NE [NE; NE]	13/37 (35,1 %)	NE [2,3; NE]	0,39 [0,15; 0,98]	0,0382
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	1/11 (9,1 %)	NE [NE; NE]	1/12 (8,3 %)	NE [NE; NE]	1,22 [0,08; 19,67]	0,8860
Asiatisch	0/15 (0,0 %)	NE [NE; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [1,7; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	12/46 (26,1 %)	NE [NE; NE]	13/43 (30,2 %)	NE [3,8; NE]	0,79 [0,36; 1,74]	0,5579
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	8/51 (15,7 %)	NE [NE; NE]	13/52 (25,0 %)	NE [NE; NE]	0,55 [0,22; 1,33]	0,1756
Hohes Risiko	3/16 (18,8 %)	NE [NE; NE]	7/19 (36,8 %)	5,8 [0,9; NE]	0,47 [0,12; 1,84]	0,2660
Anderes	2/5 (40,0 %)	NE [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	2/16 (12,5 %)	NE [NE; NE]	7/24 (29,2 %)	NE [2,3; NE]	0,36 [0,08; 1,77]	0,1916
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	5/28 (17,9 %)	NE [NE; NE]	7/26 (26,9 %)	NE [3,5; NE]	0,62 [0,20; 1,96]	0,4114
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/28 (21,4 %)	NE [NE; NE]	6/24 (25,0 %)	NE [3,8; NE]	0,71 [0,22; 2,28]	0,5687
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	8/51 (15,7 %)	NE [NE; NE]	16/49 (32,7 %)	NE [4,5; NE]	0,46 [0,20; 1,09]	0,0698
$> 5 \times 10^9/l$	5/21 (23,8 %)	NE [11,5; NE]	4/25 (16,0 %)	NE [3,8; NE]	1,07 [0,27; 4,17]	0,9239

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

Endpunkt Subgruppe	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: Infektionen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	4/31 (12,9 %)	NE [NE; NE]	6/39 (15,4 %)	NE [NE; NE]	0,68 [0,19; 2,46]	0,5586
> 50 %	8/40 (20,0 %)	NE [NE; NE]	14/35 (40,0 %)	4,5 [1,7; NE]	0,43 [0,18; 1,03]	0,0522
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	6/44 (13,6 %)	NE [NE; NE]	13/48 (27,1 %)	NE [5,8; NE]	0,46 [0,17; 1,21]	0,1055
nein	5/14 (35,7 %)	NE [0,7; NE]	2/17 (11,8 %)	NE [NE; NE]	3,20 [0,61; 16,62]	0,1452
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	6/42 (14,3 %)	NE [NE; NE]	13/46 (28,3 %)	NE [5,8; NE]	0,45 [0,17; 1,20]	0,1024
nein	5/16 (31,3 %)	NE [0,9; NE]	2/19 (10,5 %)	NE [NE; NE]	3,08 [0,59; 15,99]	0,1594
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	10/39 (25,6 %)	NE [NE; NE]	9/43 (20,9 %)	NE [5,8; NE]	1,20 [0,49; 2,97]	0,6922
Japan / Rest der Welt	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	6/22 (27,3 %)	NE [1,7; NE]	0,18 [0,02; 1,46]	0,0692
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	4/20 (20,0 %)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [3,8; NE]	0,73 [0,20; 2,58]	0,6196
≥ 75 Jahre	7/38 (18,4 %)	NE [NE; NE]	9/42 (21,4 %)	NE [5,8; NE]	0,80 [0,29; 2,15]	0,6534
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	8/36 (22,2 %)	NE [NE; NE]	9/44 (20,5 %)	NE [5,8; NE]	1,00 [0,39; 2,62]	0,9921
≥ 2	3/22 (13,6 %)	NE [NE; NE]	6/21 (28,6 %)	NE [1,3; NE]	0,47 [0,12; 1,87]	0,2700

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

Endpunkt Subgruppe	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: Infektionen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	5/25 (20,0 %)	NE [NE; NE]	4/33 (12,1 %)	NE [NE; NE]	1,75 [0,46; 6,61]	0,4024
Männlich	6/33 (18,2 %)	NE [NE; NE]	11/32 (34,4 %)	NE [2,1; NE]	0,45 [0,17; 1,23]	0,1107
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	1/9 (11,1 %)	NE [0,5; NE]	1/11 (9,1 %)	NE [1,3; NE]	1,43 [0,09; 23,01]	0,8010
Asiatisch	0/12 (0,0 %)	NE [NE; NE]	5/17 (29,4 %)	NE [0,9; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	10/37 (27,0 %)	NE [NE; NE]	9/37 (24,3 %)	NE [5,8; NE]	1,09 [0,44; 2,69]	0,8553
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	6/41 (14,6 %)	NE [NE; NE]	12/46 (26,1 %)	NE [NE; NE]	0,52 [0,20; 1,40]	0,1887
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	NE [0,7; NE]	3/16 (18,8 %)	NE [5,8; NE]	1,11 [0,22; 5,54]	0,9016
Anderes	2/3 (66,7 %)	0,5 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	1/14 (7,1 %)	NE [NE; NE]	6/20 (30,0 %)	NE [1,3; NE]	0,18 [0,02; 1,51]	0,0754
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	5/21 (23,8 %)	NE [1,8; NE]	4/22 (18,2 %)	NE [NE; NE]	1,27 [0,34; 4,74]	0,7235
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	5/23 (21,7 %)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [3,8; NE]	0,96 [0,27; 3,35]	0,9472
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	7/41 (17,1 %)	NE [NE; NE]	12/44 (27,3 %)	NE [5,8; NE]	0,61 [0,24; 1,55]	0,2913
$> 5 \times 10^9/l$	4/17 (23,5 %)	NE [1,8; NE]	3/21 (14,3 %)	NE [3,8; NE]	1,44 [0,32; 6,44]	0,6353

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

Endpunkt Subgruppe	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: Infektionen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	3/23 (13,0 %)	NE [NE; NE]	5/35 (14,3 %)	NE [NE; NE]	0,86 [0,20; 3,60]	0,8342
> 50 %	7/34 (20,6 %)	NE [NE; NE]	10/30 (33,3 %)	NE [1,7; NE]	0,54 [0,20; 1,44]	0,2113
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	6/44 (13,6 %)	NE [NE; NE]	14/48 (29,2 %)	NE [5,8; NE]	0,43 [0,16; 1,11]	0,0720
nein	6/14 (42,9 %)	NE [0,7; NE]	4/18 (22,2 %)	NE [1,2; NE]	1,84 [0,51; 6,71]	0,3465
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	6/42 (14,3 %)	NE [NE; NE]	14/46 (30,4 %)	NE [4,5; NE]	0,42 [0,16; 1,10]	0,0703
nein	6/16 (37,5 %)	NE [0,9; NE]	4/20 (20,0 %)	NE [NE; NE]	1,75 [0,48; 6,38]	0,3895
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	11/39 (28,2 %)	NE [11,5; NE]	11/44 (25,0 %)	NE [5,8; NE]	1,05 [0,45; 2,44]	0,9136
Japan / Rest der Welt	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	7/22 (31,8 %)	NE [1,7; NE]	0,15 [0,02; 1,19]	0,0372
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	4/20 (20,0 %)	NE [NE; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [2,1; NE]	0,56 [0,17; 1,86]	0,3337
≥ 75 Jahre	8/38 (21,1 %)	NE [NE; NE]	10/43 (23,3 %)	NE [5,8; NE]	0,77 [0,30; 1,97]	0,5798
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	8/36 (22,2 %)	NE [NE; NE]	11/45 (24,4 %)	NE [5,8; NE]	0,86 [0,34; 2,14]	0,7388
≥ 2	4/22 (18,2 %)	NE [11,5; NE]	7/21 (33,3 %)	NE [1,3; NE]	0,47 [0,13; 1,64]	0,2265

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

Endpunkt Subgruppe	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: Infektionen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	5/25 (20,0 %)	NE [NE; NE]	6/34 (17,6 %)	NE [NE; NE]	1,19 [0,36; 3,92]	0,7787
Männlich	7/33 (21,2 %)	NE [NE; NE]	12/32 (37,5 %)	NE [1,7; NE]	0,44 [0,17; 1,14]	0,0816
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	1/9 (11,1 %)	NE [0,5; NE]	1/11 (9,1 %)	NE [1,3; NE]	1,43 [0,09; 23,01]	0,8010
Asiatisch	0/12 (0,0 %)	NE [NE; NE]	6/17 (35,3 %)	NE [0,9; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	11/37 (29,7 %)	NE [11,5; NE]	11/38 (28,9 %)	NE [3,8; NE]	0,94 [0,41; 2,20]	0,8952
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	7/41 (17,1 %)	NE [NE; NE]	13/47 (27,7 %)	NE [NE; NE]	0,52 [0,21; 1,32]	0,1638
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	NE [0,7; NE]	5/16 (31,3 %)	NE [0,9; NE]	0,68 [0,16; 2,85]	0,5921
Anderes	2/3 (66,7 %)	0,5 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	1/14 (7,1 %)	NE [NE; NE]	7/20 (35,0 %)	NE [1,3; NE]	0,15 [0,02; 1,26]	0,0455
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	5/21 (23,8 %)	NE [1,8; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [NE; NE]	1,06 [0,31; 3,67]	0,9268
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/23 (26,1 %)	NE [11,5; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [3,8; NE]	0,86 [0,27; 2,75]	0,8032
Weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	7/41 (17,1 %)	NE [NE; NE]	15/45 (33,3 %)	NE [4,5; NE]	0,50 [0,20; 1,22]	0,1198
$> 5 \times 10^9/l$	5/17 (29,4 %)	NE [1,8; NE]	3/21 (14,3 %)	NE [3,8; NE]	1,39 [0,31; 6,26]	0,6638

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

Endpunkt Subgruppe	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: Infektionen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	6/35 (17,1 %)	NE [NE; NE]	0,85 [0,24; 3,06]	0,8084
> 50 %	7/34 (20,6 %)	NE [NE; NE]	12/31 (38,7 %)	4,5 [1,3; NE]	0,45 [0,18; 1,16]	0,0904
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-40: Subgruppenergebnisse für weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	10/55 (18,2 %)	NE [NE; NE]	19/55 (34,5 %)	NE [3,5; NE]	0,48 [0,22; 1,03]	0,0538
nein	5/16 (31,3 %)	NE [0,9; NE]	3/18 (16,7 %)	NE [NE; NE]	1,85 [0,44; 7,81]	0,3922
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
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	13/48 (27,1 %)	NE [NE; NE]	13/49 (26,5 %)	NE [5,8; NE]	1,00 [0,46; 2,16]	0,9977
Japan / Rest der Welt	2/23 (8,7 %)	NE [NE; NE]	9/24 (37,5 %)	NE [1,3; NE]	0,20 [0,04; 0,91]	0,0205
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	5/33 (15,2 %)	NE [NE; NE]	11/31 (35,5 %)	NE [2,1; NE]	0,39 [0,13; 1,13]	0,0709
≥ 75 Jahre	10/38 (26,3 %)	NE [NE; NE]	11/42 (26,2 %)	NE [5,8; NE]	0,95 [0,40; 2,23]	0,8979
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/45 (24,4 %)	NE [NE; NE]	15/50 (30,0 %)	NE [5,8; NE]	0,76 [0,35; 1,66]	0,4920
≥ 2	4/26 (15,4 %)	NE [NE; NE]	7/23 (30,4 %)	NE [2,1; NE]	0,45 [0,13; 1,56]	0,1999

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/30 (23,3 %)	NE [NE; NE]	8/36 (22,2 %)	NE [NE; NE]	1,14 [0,41; 3,18]	0,7953
Männlich	8/41 (19,5 %)	NE [NE; NE]	14/37 (37,8 %)	NE [2,1; NE]	0,43 [0,18; 1,02]	0,0479
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/11 (27,3 %)	NE [2,8; NE]	2/12 (16,7 %)	NE [1,3; NE]	1,57 [0,26; 9,62]	0,6253
Asiatisch	0/15 (0,0 %)	NE [NE; NE]	8/19 (42,1 %)	NE [0,9; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	12/45 (26,7 %)	NE [NE; NE]	12/42 (28,6 %)	NE [3,8; NE]	0,92 [0,41; 2,05]	0,8319
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	9/50 (18,0 %)	NE [NE; NE]	17/51 (33,3 %)	NE [3,8; NE]	0,50 [0,22; 1,12]	0,0863
Hohes Risiko	3/16 (18,8 %)	NE [NE; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [3,5; NE]	0,65 [0,15; 2,75]	0,5526
Anderes	3/5 (60,0 %)	2,8 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/16 (18,8 %)	NE [3,1; NE]	7/24 (29,2 %)	NE [2,1; NE]	0,51 [0,13; 1,99]	0,3218
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	6/28 (21,4 %)	NE [NE; NE]	7/25 (28,0 %)	NE [3,5; NE]	0,72 [0,24; 2,15]	0,5500
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/27 (22,2 %)	NE [NE; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [2,1; NE]	0,67 [0,23; 1,96]	0,4641
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	9/50 (18,0 %)	NE [NE; NE]	18/48 (37,5 %)	NE [2,3; NE]	0,45 [0,20; 1,01]	0,0481
$> 5 \times 10^9/l$	6/21 (28,6 %)	NE [1,8; NE]	4/25 (16,0 %)	NE [3,8; NE]	1,56 [0,44; 5,57]	0,4869

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	3/30 (10,0 %)	NE [NE; NE]	7/39 (17,9 %)	NE [NE; NE]	0,51 [0,13; 1,99]	0,3261
> 50 %	11/40 (27,5 %)	NE [NE; NE]	15/34 (44,1 %)	3,5 [1,3; NE]	0,53 [0,24; 1,17]	0,1114
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	10/56 (17,9 %)	NE [NE; NE]	19/55 (34,5 %)	NE [3,8; NE]	0,47 [0,22; 1,01]	0,0468
nein	6/16 (37,5 %)	NE [0,9; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [NE; NE]	1,67 [0,46; 6,03]	0,4283
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
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	5/34 (14,7 %)	NE [NE; NE]	12/31 (38,7 %)	NE [3,5; NE]	0,35 [0,12; 1,00]	0,0406
≥ 75 Jahre	11/38 (28,9 %)	NE [11,5; NE]	11/43 (25,6 %)	NE [5,8; NE]	0,99 [0,42; 2,30]	0,9741
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/45 (24,4 %)	NE [NE; NE]	15/51 (29,4 %)	NE [5,8; NE]	0,79 [0,36; 1,73]	0,5565
≥ 2	5/27 (18,5 %)	NE [11,5; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [2,1; NE]	0,42 [0,13; 1,30]	0,1211

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/31 (22,6 %)	NE [NE; NE]	10/37 (27,0 %)	NE [5,8; NE]	0,88 [0,34; 2,34]	0,8050
Männlich	9/41 (22,0 %)	NE [NE; NE]	13/37 (35,1 %)	NE [2,3; NE]	0,50 [0,21; 1,18]	0,1063
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/11 (27,3 %)	NE [2,8; NE]	1/12 (8,3 %)	NE [NE; NE]	3,08 [0,32; 29,91]	0,3068
Asiatisch	0/15 (0,0 %)	NE [NE; NE]	9/19 (47,4 %)	4,5 [0,9; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	13/46 (28,3 %)	NE [NE; NE]	13/43 (30,2 %)	NE [3,8; NE]	0,88 [0,40; 1,90]	0,7400
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	10/51 (19,6 %)	NE [NE; NE]	17/52 (32,7 %)	NE [3,8; NE]	0,52 [0,23; 1,13]	0,0938
Hohes Risiko	3/16 (18,8 %)	NE [NE; NE]	6/19 (31,6 %)	NE [3,5; NE]	0,56 [0,14; 2,26]	0,4053
Anderes	3/5 (60,0 %)	2,8 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/16 (18,8 %)	NE [NE; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [2,1; NE]	0,44 [0,12; 1,68]	0,2198
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	6/28 (21,4 %)	NE [NE; NE]	8/26 (30,8 %)	NE [3,5; NE]	0,64 [0,22; 1,87]	0,4133
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	7/28 (25,0 %)	NE [NE; NE]	7/24 (29,2 %)	NE [3,8; NE]	0,78 [0,27; 2,29]	0,6533
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	9/51 (17,6 %)	NE [NE; NE]	19/49 (38,8 %)	NE [3,5; NE]	0,43 [0,20; 0,96]	0,0339
$> 5 \times 10^9/l$	7/21 (33,3 %)	NE [3,1; NE]	4/25 (16,0 %)	NE [3,8; NE]	1,57 [0,45; 5,52]	0,4772

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	4/31 (12,9 %)	NE [NE; NE]	6/39 (15,4 %)	NE [NE; NE]	0,69 [0,19; 2,49]	0,5681
> 50 %	11/40 (27,5 %)	NE [NE; NE]	17/35 (48,6 %)	3,5 [1,3; NE]	0,48 [0,22; 1,04]	0,0577
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	9/44 (20,5 %)	NE [NE; NE]	17/48 (35,4 %)	NE [2,3; NE]	0,52 [0,23; 1,17]	0,1066
nein	5/14 (35,7 %)	NE [0,7; NE]	3/17 (17,6 %)	NE [0,9; NE]	2,05 [0,49; 8,62]	0,3197
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
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
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	4/20 (20,0 %)	NE [NE; NE]	9/23 (39,1 %)	NE [1,3; NE]	0,47 [0,14; 1,53]	0,1977
≥ 75 Jahre	10/38 (26,3 %)	NE [NE; NE]	11/42 (26,2 %)	NE [5,8; NE]	0,95 [0,40; 2,23]	0,8979
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	10/36 (27,8 %)	NE [NE; NE]	13/44 (29,5 %)	NE [5,8; NE]	0,87 [0,38; 1,99]	0,7414
≥ 2	4/22 (18,2 %)	NE [3,1; NE]	7/21 (33,3 %)	NE [1,3; NE]	0,51 [0,15; 1,74]	0,2697

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	6/25 (24,0 %)	NE [NE; NE]	7/33 (21,2 %)	NE [NE; NE]	1,24 [0,41; 3,72]	0,6984
Männlich	8/33 (24,2 %)	NE [NE; NE]	13/32 (40,6 %)	NE [1,7; NE]	0,49 [0,20; 1,19]	0,1062
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/9 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	2/11 (18,2 %)	NE [1,2; NE]	1,59 [0,26; 9,88]	0,6151
Asiatisch	0/12 (0,0 %)	NE [NE; NE]	8/17 (47,1 %)	NE [0,9; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	11/37 (29,7 %)	NE [NE; NE]	10/37 (27,0 %)	NE [3,8; NE]	1,09 [0,46; 2,57]	0,8443
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	8/41 (19,5 %)	NE [NE; NE]	17/46 (37,0 %)	NE [2,1; NE]	0,48 [0,21; 1,12]	0,0819
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	NE [0,7; NE]	3/16 (18,8 %)	NE [5,8; NE]	1,11 [0,22; 5,54]	0,9016
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	2/14 (14,3 %)	NE [3,1; NE]	7/20 (35,0 %)	NE [1,3; NE]	0,28 [0,06; 1,37]	0,0943
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	6/21 (28,6 %)	NE [1,8; NE]	5/22 (22,7 %)	NE [NE; NE]	1,19 [0,36; 3,91]	0,7746
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/23 (26,1 %)	NE [1,6; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [2,1; NE]	0,78 [0,27; 2,28]	0,6547
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	8/41 (19,5 %)	NE [NE; NE]	17/44 (38,6 %)	NE [2,1; NE]	0,47 [0,20; 1,10]	0,0736
$> 5 \times 10^9/l$	6/17 (35,3 %)	NE [0,9; NE]	3/21 (14,3 %)	NE [3,8; NE]	2,20 [0,55; 8,84]	0,2531

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	3/23 (13,0 %)	NE [NE; NE]	7/35 (20,0 %)	NE [NE; NE]	0,62 [0,16; 2,38]	0,4773
> 50 %	10/34 (29,4 %)	NE [3,1; NE]	13/30 (43,3 %)	3,8 [1,0; NE]	0,56 [0,24; 1,30]	0,1731
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	9/44 (20,5 %)	NE [NE; NE]	17/48 (35,4 %)	NE [3,8; NE]	0,52 [0,23; 1,18]	0,1121
nein	6/14 (42,9 %)	NE [0,7; NE]	4/18 (22,2 %)	NE [0,9; NE]	1,80 [0,50; 6,56]	0,3637
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
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	4/20 (20,0 %)	NE [NE; NE]	10/23 (43,5 %)	NE [1,3; NE]	0,44 [0,14; 1,41]	0,1575
≥ 75 Jahre	11/38 (28,9 %)	NE [11,5; NE]	11/43 (25,6 %)	NE [5,8; NE]	0,99 [0,42; 2,30]	0,9741
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	10/36 (27,8 %)	NE [NE; NE]	13/45 (28,9 %)	NE [5,8; NE]	0,91 [0,40; 2,09]	0,8288
≥ 2	5/22 (22,7 %)	NE [3,1; NE]	8/21 (38,1 %)	NE [1,3; NE]	0,50 [0,16; 1,57]	0,2271

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	6/25 (24,0 %)	NE [NE; NE]	9/34 (26,5 %)	NE [5,8; NE]	0,99 [0,35; 2,79]	0,9817
Männlich	9/33 (27,3 %)	NE [11,5; NE]	12/32 (37,5 %)	NE [2,1; NE]	0,57 [0,24; 1,37]	0,2055
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/9 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	1/11 (9,1 %)	NE [1,3; NE]	3,31 [0,34; 32,48]	0,2772
Asiatisch	0/12 (0,0 %)	NE [NE; NE]	9/17 (52,9 %)	4,5 [0,9; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	12/37 (32,4 %)	NE [11,5; NE]	11/38 (28,9 %)	NE [3,8; NE]	1,06 [0,47; 2,42]	0,8838
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	9/41 (22,0 %)	NE [NE; NE]	17/47 (36,2 %)	NE [2,3; NE]	0,51 [0,23; 1,16]	0,1007
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	NE [0,7; NE]	4/16 (25,0 %)	NE [4,5; NE]	0,85 [0,19; 3,84]	0,8334
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Weitere schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	2/14 (14,3 %)	NE [NE; NE]	8/20 (40,0 %)	NE [1,3; NE]	0,25 [0,05; 1,19]	0,0610
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	6/21 (28,6 %)	NE [1,8; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [0,9; NE]	1,04 [0,33; 3,23]	0,9516
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	7/23 (30,4 %)	NE [1,6; NE]	7/23 (30,4 %)	NE [3,8; NE]	0,96 [0,33; 2,78]	0,9344
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

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

Endpunkt Subgruppe	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; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	6/35 (17,1 %)	NE [NE; NE]	0,87 [0,24; 3,11]	0,8245
> 50 %	10/34 (29,4 %)	NE [3,1; NE]	15/31 (48,4 %)	3,8 [1,0; NE]	0,51 [0,22; 1,14]	0,0929
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-41: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	34/55 (61,8 %)	2,6 [0,9; 13,5]	43/55 (78,2 %)	0,9 [0,3; 1,2]	0,55 [0,35; 0,88]	0,0114
nein	11/16 (68,8 %)	0,8 [0,2; NE]	14/18 (77,8 %)	1,0 [0,5; 2,3]	0,95 [0,42; 2,13]	0,8980
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	32/53 (60,4 %)	2,6 [0,9; 13,5]	41/53 (77,4 %)	0,9 [0,3; 1,2]	0,54 [0,33; 0,87]	0,0102
nein	13/18 (72,2 %)	0,8 [0,2; 17,5]	16/20 (80,0 %)	1,0 [0,5; 2,3]	0,90 [0,42; 1,96]	0,7963
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	32/48 (66,7 %)	1,0 [0,5; 3,0]	37/49 (75,5 %)	1,0 [0,5; 1,4]	0,77 [0,47; 1,26]	0,3009
Japan / Rest der Welt	13/23 (56,5 %)	7,9 [0,5; 17,9]	20/24 (83,3 %)	0,6 [0,1; 1,5]	0,43 [0,21; 0,88]	0,0180
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	18/33 (54,5 %)	3,5 [0,8; NE]	23/31 (74,2 %)	1,1 [0,3; 1,7]	0,51 [0,27; 0,96]	0,0330
≥ 75 Jahre	27/38 (71,1 %)	0,9 [0,2; 3,0]	34/42 (81,0 %)	0,9 [0,4; 1,0]	0,72 [0,42; 1,23]	0,2209
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	31/45 (68,9 %)	1,1 [0,4; 7,9]	40/50 (80,0 %)	0,9 [0,5; 1,2]	0,62 [0,38; 1,02]	0,0595
≥ 2	14/26 (53,8 %)	1,8 [0,5; NE]	17/23 (73,9 %)	1,0 [0,1; 1,9]	0,61 [0,30; 1,25]	0,1763

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	19/30 (63,3 %)	1,0 [0,5; 13,5]	30/36 (83,3 %)	1,0 [0,3; 1,2]	0,63 [0,34; 1,14]	0,1231
Männlich	26/41 (63,4 %)	2,6 [0,4; 17,5]	27/37 (73,0 %)	0,9 [0,3; 1,7]	0,64 [0,37; 1,12]	0,1168
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/11 (63,6 %)	3,5 [0,1; NE]	7/12 (58,3 %)	1,9 [0,5; NE]	1,02 [0,35; 2,96]	0,9744
Asiatisch	9/15 (60,0 %)	7,4 [0,2; NE]	16/19 (84,2 %)	0,3 [0,1; 1,2]	0,36 [0,15; 0,87]	0,0192
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	29/45 (64,4 %)	1,0 [0,5; 13,5]	34/42 (81,0 %)	0,9 [0,5; 1,0]	0,67 [0,40; 1,11]	0,1195
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	31/50 (62,0 %)	1,8 [0,8; 13,5]	40/51 (78,4 %)	1,0 [0,3; 1,4]	0,57 [0,35; 0,93]	0,0223
Hohes Risiko	11/16 (68,8 %)	0,6 [0,2; NE]	15/19 (78,9 %)	0,9 [0,1; 1,1]	0,73 [0,33; 1,62]	0,4346
Anderes	3/5 (60,0 %)	17,5 [0,2; NE]	2/3 (66,7 %)	2,8 [0,8; NE]	0,87 [0,12; 6,53]	0,8936
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/16 (56,3 %)	1,3 [0,1; NE]	18/24 (75,0 %)	0,5 [0,1; 1,5]	0,59 [0,26; 1,34]	0,2015
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/28 (71,4 %)	1,1 [0,5; 3,5]	21/25 (84,0 %)	1,1 [0,5; 1,7]	0,69 [0,36; 1,32]	0,2592
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	16/27 (59,3 %)	7,4 [0,3; NE]	18/24 (75,0 %)	0,9 [0,1; 1,7]	0,57 [0,29; 1,16]	0,1165
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	31/50 (62,0 %)	1,1 [0,5; 17,5]	38/48 (79,2 %)	1,0 [0,5; 1,3]	0,66 [0,41; 1,08]	0,0986
$> 5 \times 10^9/l$	14/21 (66,7 %)	7,4 [0,8; 13,5]	19/25 (76,0 %)	0,6 [0,1; 1,9]	0,46 [0,21; 1,00]	0,0446

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	18/30 (60,0 %)	1,3 [0,3; NE]	29/39 (74,4 %)	1,0 [0,9; 1,7]	0,74 [0,41; 1,36]	0,3350
> 50 %	27/40 (67,5 %)	1,2 [0,7; 13,5]	28/34 (82,4 %)	0,5 [0,1; 1,0]	0,45 [0,25; 0,80]	0,0051
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	36/56 (64,3 %)	2,6 [0,9; 13,5]	44/55 (80,0 %)	0,9 [0,3; 1,2]	0,53 [0,34; 0,84]	0,0063
nein	12/16 (75,0 %)	0,8 [0,2; NE]	16/19 (84,2 %)	1,0 [0,3; 2,3]	0,85 [0,39; 1,88]	0,6931
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	34/54 (63,0 %)	2,6 [0,9; 13,5]	42/53 (79,2 %)	0,7 [0,3; 1,2]	0,52 [0,33; 0,84]	0,0061
nein	14/18 (77,8 %)	0,8 [0,2; 17,5]	18/21 (85,7 %)	1,0 [0,5; 2,3]	0,82 [0,38; 1,75]	0,6094
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	35/49 (71,4 %)	1,0 [0,5; 3,0]	39/50 (78,0 %)	0,9 [0,5; 1,3]	0,76 [0,47; 1,22]	0,2537
Japan / Rest der Welt	13/23 (56,5 %)	7,9 [0,5; NE]	21/24 (87,5 %)	0,3 [0,1; 1,5]	0,37 [0,18; 0,76]	0,0049
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	20/34 (58,8 %)	3,5 [0,8; 28,7]	25/31 (80,6 %)	1,0 [0,3; 1,7]	0,46 [0,25; 0,85]	0,0110
≥ 75 Jahre	28/38 (73,7 %)	0,9 [0,2; 3,0]	35/43 (81,4 %)	0,7 [0,3; 1,0]	0,71 [0,42; 1,21]	0,2066
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	33/45 (73,3 %)	1,1 [0,4; 7,4]	43/51 (84,3 %)	0,9 [0,3; 1,0]	0,58 [0,36; 0,93]	0,0238

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 2	15/27 (55,6 %)	1,8 [0,5; NE]	17/23 (73,9 %)	1,0 [0,1; 1,9]	0,62 [0,31; 1,26]	0,1819
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	20/31 (64,5 %)	1,0 [0,5; 13,5]	32/37 (86,5 %)	0,9 [0,3; 1,2]	0,54 [0,30; 0,97]	0,0381
Männlich	28/41 (68,3 %)	2,6 [0,4; 17,5]	28/37 (75,7 %)	0,9 [0,4; 1,4]	0,64 [0,37; 1,11]	0,1078
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/11 (63,6 %)	3,5 [0,1; NE]	7/12 (58,3 %)	1,9 [0,5; NE]	1,04 [0,36; 3,01]	0,9415
Asiatisch	9/15 (60,0 %)	7,4 [0,2; NE]	17/19 (89,5 %)	0,3 [0,1; 1,2]	0,33 [0,14; 0,79]	0,0093
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	32/46 (69,6 %)	1,0 [0,5; 3,0]	36/43 (83,7 %)	0,8 [0,3; 1,0]	0,63 [0,38; 1,04]	0,0671
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	34/51 (66,7 %)	1,9 [0,8; 13,5]	41/52 (78,8 %)	0,9 [0,3; 1,4]	0,57 [0,36; 0,93]	0,0213
Hohes Risiko	11/16 (68,8 %)	0,6 [0,2; NE]	16/19 (84,2 %)	0,5 [0,1; 1,1]	0,65 [0,30; 1,44]	0,2849
Anderes	3/5 (60,0 %)	17,5 [0,2; NE]	3/3 (100,0 %)	2,8 [0,8; NE]	0,55 [0,09; 3,46]	0,5203
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/16 (56,3 %)	1,3 [0,1; NE]	18/24 (75,0 %)	0,5 [0,1; 1,5]	0,59 [0,26; 1,35]	0,2062
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	21/28 (75,0 %)	1,1 [0,5; 3,5]	23/26 (88,5 %)	1,0 [0,3; 1,7]	0,58 [0,31; 1,10]	0,0930
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	18/28 (64,3 %)	3,0 [0,4; 17,9]	19/24 (79,2 %)	0,9 [0,1; 1,7]	0,57 [0,29; 1,12]	0,0997
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	34/51 (66,7 %)	1,2 [0,5; 3,5]	41/49 (83,7 %)	0,9 [0,5; 1,2]	0,61 [0,38; 0,97]	0,0365
> 5 × 10 ⁹ /l	14/21 (66,7 %)	7,4 [0,8; 17,9]	19/25 (76,0 %)	0,6 [0,1; 1,9]	0,47 [0,22; 1,02]	0,0516

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	20/31 (64,5 %)	1,8 [0,3; NE]	31/39 (79,5 %)	1,0 [0,5; 1,7]	0,69 [0,39; 1,23]	0,2083
> 50 %	28/40 (70,0 %)	1,2 [0,7; 13,5]	29/35 (82,9 %)	0,5 [0,1; 1,0]	0,45 [0,26; 0,79]	0,0046
Adaptierte AML-Subpopulation						
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	28/44 (63,6 %)	2,6 [0,5; 17,5]	39/48 (81,3 %)	0,9 [0,3; 1,2]	0,53 [0,32; 0,88]	0,0127
nein	11/14 (78,6 %)	0,6 [0,1; 1,0]	15/18 (83,3 %)	0,9 [0,3; 2,3]	1,00 [0,44; 2,30]	0,9964
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	26/42 (61,9 %)	2,6 [0,9; 17,9]	37/46 (80,4 %)	0,8 [0,3; 1,2]	0,52 [0,31; 0,87]	0,0118
nein	13/16 (81,3 %)	0,6 [0,1; 17,5]	17/20 (85,0 %)	1,0 [0,3; 2,3]	0,94 [0,43; 2,08]	0,8828
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	28/39 (71,8 %)	1,0 [0,4; 3,0]	35/44 (79,5 %)	0,9 [0,5; 1,3]	0,77 [0,46; 1,29]	0,3128
Japan / Rest der Welt	11/19 (57,9 %)	7,9 [0,2; NE]	19/22 (86,4 %)	0,6 [0,1; 1,9]	0,41 [0,19; 0,89]	0,0206
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	11/20 (55,0 %)	17,9 [0,5; NE]	19/23 (82,6 %)	1,0 [0,3; 1,7]	0,42 [0,19; 0,93]	0,0273
≥ 75 Jahre	28/38 (73,7 %)	0,9 [0,2; 3,0]	35/43 (81,4 %)	0,7 [0,3; 1,0]	0,71 [0,42; 1,21]	0,2066

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	26/36 (72,2 %)	1,0 [0,3; 13,5]	38/45 (84,4 %)	0,9 [0,5; 1,0]	0,57 [0,34; 0,97]	0,0369
≥ 2	13/22 (59,1 %)	1,0 [0,4; NE]	16/21 (76,2 %)	1,0 [0,1; 1,9]	0,70 [0,34; 1,47]	0,3469
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	16/25 (64,0 %)	1,0 [0,5; 13,5]	30/34 (88,2%)	0,7 [0,2; 1,2]	0,52 [0,27; 0,99]	0,0434
Männlich	23/33 (69,7%)	1,8 [0,3; 17,5]	24/32 (75,0 %)	0,9 [0,4; 1,4]	0,71 [0,39; 1,29]	0,2575
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/9 (66,7 %)	4,8 [0,1; NE]	6/11 (54,5 %)	1,9 [0,5; NE]	1,23 [0,39; 3,89]	0,7269
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	10,3 [0,1; NE]	15/17 (88,2 %)	0,3 [0,0; 1,2]	0,35 [0,13; 0,93]	0,0294
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	26/37 (70,3%)	1,0 [0,5; 4,8]	33/38 (86,8 %)	0,7 [0,3; 1,0]	0,60 [0,35; 1,04]	0,0643
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	27/41 (65,9 %)	1,8 [0,8; 17,9]	38/47 (80,9 %)	0,9 [0,3; 1,3]	0,57 [0,34; 0,95]	0,0298
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	0,4 [0,1; 3,0]	13/16 (81,3 %)	0,5 [0,1; 1,1]	0,79 [0,34; 1,84]	0,5847
Anderes	2/3 (66,7 %)	17,5 [0,2; NE]	3/3 (100,0 %)	2,8 [0,8; NE]	0,43 [0,04; 4,20]	0,4547
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/14 (57,1 %)	1,3 [0,1; NE]	15/20 (75,0 %)	0,7 [0,1; 1,5]	0,62 [0,26; 1,48]	0,2764
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	17/21 (81,0 %)	0,9 [0,2; 2,6]	20/23 (87,0 %)	1,0 [0,3; 1,7]	0,72 [0,36; 1,45]	0,3534
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/23 (60,9 %)	4,8 [0,4; NE]	19/23 (82,6 %)	0,9 [0,1; 1,0]	0,50 [0,24; 1,03]	0,0559

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	26/41 (63,4 %)	1,2 [0,4; 17,5]	38/45 (84,4 %)	1,0 [0,5; 1,3]	0,59 [0,35; 0,99]	0,0443
> 5 × 10 ⁹ /l	13/17 (76,5 %)	1,0 [0,2; 13,5]	16/21 (76,2 %)	0,6 [0,1; 2,3]	0,57 [0,25; 1,28]	0,1707
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	15/23 (65,2 %)	0,8 [0,2; NE]	29/35 (82,9 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,73 [0,39; 1,39]	0,3384
> 50 %	24/34 (70,6%)	1,2 [0,5; 13,5]	25/31 (80,6 %)	0,5 [0,1; 1,0]	0,50 [0,27; 0,92]	0,0223
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; 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; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-42: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Asthenie in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	8/55 (14,5 %)	NE [NE; NE]	16/55 (29,1 %)	NE [4,9; NE]	0,38 [0,16; 0,92]	0,0255
nein	3/16 (18,8 %)	NE [0,8; NE]	8/18 (44,4 %)	2,8 [1,0; NE]	0,30 [0,08; 1,16]	0,0649
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	8/53 (15,1 %)	NE [NE; NE]	16/53 (30,2 %)	NE [4,9; NE]	0,39 [0,16; 0,93]	0,0277
nein	3/18 (16,7 %)	NE [NE; NE]	8/20 (40,0 %)	4,2 [1,4; NE]	0,29 [0,08; 1,13]	0,0599
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	11/48 (22,9 %)	NE [12,7; NE]	18/49 (36,7 %)	9,8 [1,8; NE]	0,48 [0,22; 1,03]	0,0541
Japan / Rest der Welt	0/23 (0,0 %)	NE [NE; NE]	6/24 (25,0 %)	NE [2,8; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	4/33 (12,1 %)	NE [NE; NE]	10/31 (32,3 %)	NE [2,8; NE]	0,30 [0,09; 0,98]	0,0357
≥ 75 Jahre	7/38 (18,4 %)	NE [NE; NE]	14/42 (33,3 %)	9,8 [2,3; NE]	0,41 [0,16; 1,04]	0,0520
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	10/45 (22,2 %)	NE [NE; NE]	18/50 (36,0 %)	9,8 [2,3; NE]	0,49 [0,22; 1,07]	0,0687

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 2	1/26 (3,8 %)	NE [12,7; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [2,8; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0052
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	5/30 (16,7 %)	NE [NE; NE]	13/36 (36,1 %)	9,8 [2,8; NE]	0,43 [0,15; 1,21]	0,1009
Männlich	6/41 (14,6 %)	NE [NE; NE]	11/37 (29,7 %)	NE [1,8; NE]	0,34 [0,12; 0,94]	0,0301
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	0/11 (0,0 %)	NE [NE; NE]	4/12 (33,3 %)	4,9 [1,7; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Asiatisch	0/15 (0,0 %)	NE [NE; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	11/45 (24,4 %)	NE [12,7; NE]	16/42 (38,1 %)	4,9 [1,8; NE]	0,49 [0,22; 1,07]	0,0689
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	7/50 (14,0 %)	NE [NE; NE]	15/51 (29,4 %)	NE [4,9; NE]	0,37 [0,15; 0,93]	0,0276
Hohes Risiko	4/16 (25,0 %)	NE [0,9; NE]	8/19 (42,1 %)	9,8 [1,0; NE]	0,49 [0,15; 1,64]	0,2392
Anderes	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,8; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/16 (18,8 %)	NE [2,4; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [1,0; NE]	0,47 [0,12; 1,80]	0,2608
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	4/28 (14,3 %)	NE [NE; NE]	9/25 (36,0 %)	NE [1,4; NE]	0,34 [0,10; 1,11]	0,0615
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	4/27 (14,8 %)	NE [12,7; NE]	7/24 (29,2 %)	9,8 [2,8; NE]	0,30 [0,08; 1,11]	0,0597

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	9/50 (18,0 %)	NE [NE; NE]	19/48 (39,6 %)	9,8 [1,7; NE]	0,36 [0,16; 0,81]	0,0105
> 5 × 10 ⁹ /l	2/21 (9,5 %)	NE [NE; NE]	5/25 (20,0 %)	NE [2,8; NE]	0,34 [0,07; 1,77]	0,1796
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	6/30 (20,0 %)	NE [NE; NE]	12/39 (30,8 %)	NE [4,2; NE]	0,58 [0,22; 1,57]	0,2805
> 50 %	5/40 (12,5 %)	NE [12,7; NE]	12/34 (35,3 %)	4,9 [2,3; NE]	0,18 [0,06; 0,57]	0,0013
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	8/56 (14,3 %)	NE [NE; NE]	17/55 (30,9 %)	NE [4,9; NE]	0,34 [0,14; 0,81]	0,0107
nein	4/16 (25,0 %)	28,7 [NE; NE]	8/19 (42,1 %)	4,2 [1,4; NE]	0,34 [0,09; 1,30]	0,0987
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	8/54 (14,8 %)	NE [NE; NE]	17/53 (32,1 %)	NE [4,9; NE]	0,34 [0,14; 0,81]	0,0116
nein	4/18 (22,2 %)	28,7 [NE; NE]	8/21 (38,1 %)	4,2 [1,4; NE]	0,33 [0,09; 1,25]	0,0873
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	12/49 (24,5 %)	NE [28,7; NE]	18/50 (36,0 %)	9,8 [2,3; NE]	0,47 [0,22; 1,03]	0,0533
Japan / Rest der Welt	0/23 (0,0 %)	NE [NE; NE]	7/24 (29,2 %)	NE [2,8; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	5/34 (14,7 %)	NE [28,7; NE]	11/31 (35,5 %)	NE [2,8; NE]	0,25 [0,08; 0,82]	0,0140
≥ 75 Jahre	7/38 (18,4 %)	NE [NE; NE]	14/43 (32,6 %)	9,8 [2,3; NE]	0,42 [0,16; 1,05]	0,0565
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/45 (24,4 %)	NE [28,7; NE]	19/51 (37,3 %)	8,3 [2,3; NE]	0,47 [0,21; 1,02]	0,0495
≥ 2	1/27 (3,7 %)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [2,8; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0046
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	5/31 (16,1 %)	NE [NE; NE]	14/37 (37,8 %)	9,8 [4,2; NE]	0,38 [0,14; 1,07]	0,0574
Männlich	7/41 (17,1 %)	NE [28,7; NE]	11/37 (29,7 %)	NE [2,3; NE]	0,33 [0,12; 0,93]	0,0289
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	0/11 (0,0 %)	NE [NE; NE]	4/12 (33,3 %)	NE [1,7; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Asiatisch	0/15 (0,0 %)	NE [NE; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [8,3; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	12/46 (26,1 %)	NE [28,7; NE]	16/43 (37,2 %)	9,8 [2,3; NE]	0,48 [0,22; 1,07]	0,0693
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	8/51 (15,7 %)	NE [28,7; NE]	15/52 (28,8 %)	NE [4,9; NE]	0,36 [0,14; 0,91]	0,0244
Hohes Risiko	4/16 (25,0 %)	NE [0,9; NE]	8/19 (42,1 %)	9,8 [1,0; NE]	0,55 [0,16; 1,83]	0,3221
Anderes	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/3 (66,7 %)	5,6 [2,8; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/16 (18,8 %)	NE [2,4; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [1,0; NE]	0,46 [0,12; 1,75]	0,2444
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	5/28 (17,9 %)	NE [28,7; NE]	10/26 (38,5 %)	8,3 [1,7; NE]	0,31 [0,10; 0,99]	0,0375
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	4/28 (14,3 %)	NE [NE; NE]	7/24 (29,2 %)	9,8 [2,8; NE]	0,27 [0,07; 1,05]	0,0466
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	10/51 (19,6 %)	NE [28,7; NE]	20/49 (40,8 %)	8,3 [4,2; NE]	0,34 [0,15; 0,76]	0,0061
$> 5 \times 10^9/l$	2/21 (9,5 %)	NE [NE; NE]	5/25 (20,0 %)	NE [2,8; NE]	0,33 [0,06; 1,71]	0,1645
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	6/31 (19,4 %)	NE [NE; NE]	13/39 (33,3 %)	NE [4,2; NE]	0,50 [0,19; 1,33]	0,1559
$> 50 \%$	6/40 (15,0 %)	NE [28,7; NE]	12/35 (34,3 %)	4,9 [2,3; NE]	0,20 [0,06; 0,62]	0,0023
Adaptierte AML-Subpopulation						
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	6/44 (13,6 %)	NE [NE; NE]	14/48 (29,2 %)	NE [8,3; NE]	0,32 [0,12; 0,86]	0,0177
nein	4/14 (28,6 %)	28,7 [0,8; NE]	8/18 (44,4 %)	4,2 [1,0; NE]	0,36 [0,09; 1,39]	0,1232
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	6/42 (14,3 %)	NE [NE; NE]	14/46 (30,4 %)	NE [4,9; NE]	0,33 [0,12; 0,88]	0,0206

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

Endpunkt Subgruppe	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
nein	4/16 (25,0 %)	28,7 [2,4; NE]	8/20 (40,0 %)	4,2 [1,4; NE]	0,34 [0,09; 1,33]	0,1061
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	10/39 (25,6 %)	NE [12,7; NE]	17/44 (38,6 %)	9,8 [1,7; NE]	0,41 [0,17; 0,95]	0,0320
Japan / Rest der Welt	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	5/22 (22,7 %)	NE [4,9; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	3/20 (15,0 %)	NE [12,7; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,8; NE]	0,18 [0,04; 0,94]	0,0256
≥ 75 Jahre	7/38 (18,4 %)	NE [NE; NE]	14/43 (32,6 %)	9,8 [2,3; NE]	0,42 [0,16; 1,05]	0,0565
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	9/36 (25,0 %)	NE [28,7; NE]	17/45 (37,8 %)	8,3 [1,8; NE]	0,42 [0,18; 0,98]	0,0394
≥ 2	1/22 (4,5 %)	NE [12,7; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [2,8; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0178
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	5/25 (20,0 %)	NE [NE; NE]	13/34 (38,2 %)	9,8 [4,2; NE]	0,47 [0,16; 1,32]	0,1405
Männlich	5/33 (15,2 %)	NE [28,7; NE]	9/32 (28,1 %)	NE [1,8; NE]	0,25 [0,07; 0,86]	0,0183
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	0/9 (0,0 %)	NE [NE; NE]	4/11 (36,4 %)	4,9 [1,7; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Asiatisch	0/12 (0,0 %)	NE [NE; NE]	3/17 (17,6 %)	NE [8,3; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	10/37 (27,0 %)	NE [12,7; NE]	15/38 (39,5 %)	9,8 [1,7; NE]	0,43 [0,18; 1,02]	0,0486

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	6/41 (14,6 %)	NE [28,7; NE]	13/47 (27,7 %)	NE [4,9; NE]	0,30 [0,10; 0,89]	0,0227
Hohes Risiko	4/14 (28,6 %)	NE [0,7; NE]	7/16 (43,8 %)	9,8 [1,0; NE]	0,63 [0,18; 2,16]	0,4551
Anderes	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/3 (66,7 %)	5,6 [2,8; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/14 (21,4 %)	NE [2,4; NE]	5/20 (25,0 %)	NE [1,3; NE]	0,69 [0,16; 2,90]	0,6062
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	5/21 (23,8 %)	28,7 [28,7; NE]	10/23 (43,5 %)	4,2 [1,4; NE]	0,36 [0,11; 1,15]	0,0730
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	2/23 (8,7 %)	NE [NE; NE]	7/23 (30,4 %)	9,8 [2,8; NE]	0,12 [0,02; 0,65]	0,0058
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	8/41 (19,5 %)	NE [28,7; NE]	18/45 (40,0 %)	9,8 [1,7; NE]	0,32 [0,13; 0,78]	0,0086
$> 5 \times 10^9/l$	2/17 (11,8 %)	NE [NE; NE]	4/21 (19,0 %)	NE [2,3; NE]	0,39 [0,07; 2,15]	0,2619
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	12/35 (34,3 %)	NE [4,2; NE]	0,42 [0,13; 1,31]	0,1228
$> 50 \%$	6/34 (17,6 %)	NE [28,7; NE]	10/31 (32,3 %)	4,9 [1,8; NE]	0,24 [0,07; 0,77]	0,0100

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

Endpunkt Subgruppe	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
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; 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; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-43: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Obstipation in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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) 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
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	14/53 (26,4 %)	NE [NE; NE]	31/53 (58,5 %)	1,9 [0,6; 4,5]	0,32 [0,17; 0,62]	0,0003
nein	5/18 (27,8 %)	NE [1,9; NE]	7/20 (35,0 %)	13,4 [1,4; NE]	0,52 [0,15; 1,83]	0,3010
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	13/48 (27,1 %)	NE [14,0; NE]	27/49 (55,1 %)	2,3 [0,6; 12,2]	0,32 [0,16; 0,65]	0,0010
Japan / Rest der Welt	6/23 (26,1 %)	NE [3,0; NE]	11/24 (45,8 %)	2,4 [0,6; NE]	0,44 [0,16; 1,22]	0,1048
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	6/33 (18,2 %)	NE [NE; NE]	16/31 (51,6 %)	2,4 [1,1; NE]	0,28 [0,11; 0,71]	0,0044
≥ 75 Jahre	13/38 (34,2 %)	NE [4,3; NE]	22/42 (52,4 %)	2,3 [0,5; NE]	0,44 [0,21; 0,91]	0,0245
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	16/45 (35,6 %)	NE [4,3; NE]	28/50 (56,0 %)	2,3 [1,1; 12,2]	0,44 [0,23; 0,84]	0,0105
≥ 2	3/26 (11,5 %)	NE [NE; NE]	10/23 (43,5 %)	NE [0,5; NE]	0,22 [0,06; 0,82]	0,0132

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/30 (23,3 %)	NE [4,3; NE]	21/36 (58,3 %)	2,0 [0,5; NE]	0,27 [0,11; 0,66]	0,0024
Männlich	12/41 (29,3 %)	NE [14,0; NE]	17/37 (45,9 %)	2,4 [1,2; NE]	0,48 [0,23; 1,03]	0,0551
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/11 (36,4 %)	NE [0,1; NE]	6/12 (50,0 %)	1,1 [0,2; NE]	0,82 [0,23; 2,90]	0,7548
Asiatisch	5/15 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	10/19 (52,6 %)	2,0 [0,5; NE]	0,42 [0,14; 1,28]	0,1157
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	10/45 (22,2 %)	NE [14,0; NE]	22/42 (52,4 %)	2,4 [0,6; NE]	0,26 [0,11; 0,57]	0,0004
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	12/50 (24,0 %)	NE [NE; NE]	26/51 (51,0 %)	2,4 [1,1; NE]	0,33 [0,16; 0,67]	0,0013
Hohes Risiko	7/16 (43,8 %)	4,3 [0,2; NE]	11/19 (57,9 %)	2,3 [0,3; NE]	0,77 [0,29; 2,05]	0,6030
Anderes	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [0,2; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	2/16 (12,5 %)	NE [NE; NE]	14/24 (58,3 %)	2,0 [0,5; NE]	0,12 [0,03; 0,56]	0,0016
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	9/28 (32,1 %)	NE [1,9; NE]	11/25 (44,0 %)	4,5 [1,1; NE]	0,55 [0,22; 1,39]	0,1986
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	8/27 (29,6 %)	NE [3,0; NE]	13/24 (54,2 %)	1,8 [0,4; NE]	0,45 [0,18; 1,10]	0,0720
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	13/50 (26,0 %)	NE [14,0; NE]	29/48 (60,4 %)	2,0 [0,6; 12,2]	0,29 [0,15; 0,58]	0,0002
$> 5 \times 10^9/l$	6/21 (28,6 %)	NE [1,9; NE]	9/25 (36,0 %)	NE [1,1; NE]	0,64 [0,23; 1,83]	0,4049

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	6/30 (20,0 %)	NE [NE; NE]	22/39 (56,4 %)	2,4 [0,5; 13,4]	0,24 [0,10; 0,61]	0,0013
> 50 %	13/40 (32,5 %)	NE [4,3; NE]	16/34 (47,1 %)	2,3 [0,6; NE]	0,51 [0,23; 1,09]	0,0763
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	17/56 (30,4 %)	NE [9,7; NE]	32/55 (58,2 %)	1,9 [0,6; 4,5]	0,33 [0,18; 0,60]	0,0002
nein	7/16 (43,8 %)	14,0 [0,5; NE]	7/19 (36,8 %)	13,4 [1,4; NE]	0,89 [0,29; 2,72]	0,8431
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	18/54 (33,3 %)	NE [9,7; NE]	31/53 (58,5 %)	1,9 [0,6; 4,5]	0,37 [0,20; 0,68]	0,0009
nein	6/18 (33,3 %)	NE [1,9; NE]	8/21 (38,1 %)	13,4 [1,1; NE]	0,56 [0,18; 1,77]	0,3179
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	17/49 (34,7 %)	NE [9,7; NE]	28/50 (56,0 %)	2,3 [0,6; 12,2]	0,37 [0,19; 0,71]	0,0019
Japan / Rest der Welt	7/23 (30,4 %)	NE [3,0; NE]	11/24 (45,8 %)	2,4 [0,6; NE]	0,48 [0,18; 1,26]	0,1296
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/34 (23,5 %)	NE [16,5; NE]	16/31 (51,6 %)	2,4 [1,1; NE]	0,33 [0,14; 0,79]	0,0089
≥ 75 Jahre	16/38 (42,1 %)	14,0 [2,0; NE]	23/43 (53,5 %)	2,3 [0,5; NE]	0,49 [0,25; 0,97]	0,0373
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	18/45 (40,0 %)	NE [4,2; NE]	29/51 (56,9 %)	2,3 [1,1; 12,2]	0,45 [0,24; 0,84]	0,0103

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 2	6/27 (22,2 %)	NE [16,5; NE]	10/23 (43,5 %)	NE [0,5; NE]	0,35 [0,12; 1,02]	0,0449
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	8/31 (25,8 %)	NE [4,3; NE]	22/37 (59,5 %)	2,0 [0,5; NE]	0,29 [0,13; 0,68]	0,0027
Männlich	16/41 (39,0 %)	16,5 [4,2; NE]	17/37 (45,9 %)	2,4 [1,2; NE]	0,55 [0,27; 1,14]	0,1026
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/11 (36,4 %)	NE [0,1; NE]	6/12 (50,0 %)	1,1 [0,2; NE]	0,79 [0,22; 2,80]	0,7120
Asiatisch	6/15 (40,0 %)	NE [1,1; NE]	10/19 (52,6 %)	2,0 [0,5; NE]	0,45 [0,15; 1,31]	0,1340
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	14/46 (30,4 %)	NE [14,0; NE]	23/43 (53,5 %)	2,4 [0,6; NE]	0,31 [0,15; 0,64]	0,0009
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	17/51 (33,3 %)	NE [9,7; NE]	27/52 (51,9 %)	2,4 [1,1; NE]	0,40 [0,21; 0,76]	0,0040
Hohes Risiko	7/16 (43,8 %)	4,3 [0,2; NE]	11/19 (57,9 %)	2,3 [0,3; NE]	0,77 [0,29; 2,05]	0,6030
Anderes	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [0,2; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/16 (31,3 %)	16,5 [4,2; NE]	14/24 (58,3 %)	2,0 [0,5; NE]	0,21 [0,06; 0,66]	0,0042
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	9/28 (32,1 %)	NE [1,9; NE]	12/26 (46,2 %)	4,5 [1,1; NE]	0,50 [0,20; 1,25]	0,1323
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	10/28 (35,7 %)	NE [2,0; NE]	13/24 (54,2 %)	1,8 [0,4; NE]	0,53 [0,23; 1,23]	0,1355
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	15/51 (29,4 %)	NE [14,0; NE]	30/49 (61,2 %)	2,0 [0,6; 4,5]	0,32 [0,17; 0,61]	0,0003
> 5 × 10 ⁹ /l	9/21 (42,9 %)	16,5 [1,9; NE]	9/25 (36,0 %)	NE [1,1; NE]	0,71 [0,26; 1,94]	0,5045

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	10/31 (32,3 %)	NE [4,2; NE]	22/39 (56,4 %)	2,4 [0,5; 13,4]	0,35 [0,16; 0,77]	0,0068
> 50 %	14/40 (35,0 %)	NE [4,3; NE]	17/35 (48,6 %)	2,3 [0,6; NE]	0,49 [0,23; 1,03]	0,0564
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
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
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	12/42 (28,6 %)	NE [NE; NE]	28/46 (60,9 %)	1,2 [0,5; 2,4]	0,31 [0,15; 0,62]	0,0005
nein	4/16 (25,0 %)	NE [1,9; NE]	6/19 (31,6 %)	13,4 [1,4; NE]	0,46 [0,11; 1,93]	0,2817
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	10/39 (25,6 %)	NE [14,0; NE]	24/43 (55,8 %)	1,9 [0,5; NE]	0,27 [0,12; 0,60]	0,0006
Japan / Rest der Welt	6/19 (31,6 %)	NE [1,3; NE]	10/22 (45,5 %)	2,4 [0,6; NE]	0,55 [0,20; 1,54]	0,2521
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	3/20 (15,0 %)	NE [NE; NE]	12/23 (52,2 %)	2,0 [1,1; NE]	0,19 [0,05; 0,68]	0,0046
≥ 75 Jahre	13/38 (34,2 %)	NE [4,3; NE]	22/42 (52,4 %)	2,3 [0,5; NE]	0,44 [0,21; 0,91]	0,0245

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	14/36 (38,9 %)	NE [3,0; NE]	24/44 (54,5 %)	2,3 [1,1; 13,4]	0,48 [0,24; 0,95]	0,0326
≥ 2	2/22 (9,1 %)	NE [NE; NE]	10/21 (47,6 %)	NE [0,5; NE]	0,15 [0,03; 0,69]	0,0051
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/25 (28,0 %)	NE [1,9; NE]	20/33 (60,6 %)	2,0 [0,5; NE]	0,31 [0,13; 0,76]	0,0071
Männlich	9/33 (27,3 %)	NE [14,0; NE]	14/32 (43,8 %)	2,3 [1,2; NE]	0,44 [0,19; 1,05]	0,0570
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/9 (33,3 %)	NE [0,1; NE]	5/11 (45,5 %)	NE [0,2; NE]	0,77 [0,18; 3,23]	0,7210
Asiatisch	5/12 (41,7 %)	NE [0,1; NE]	9/17 (52,9 %)	2,0 [0,5; NE]	0,54 [0,17; 1,68]	0,2826
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	8/37 (21,6 %)	NE [14,0; NE]	20/37 (54,1 %)	2,3 [0,5; NE]	0,22 [0,09; 0,53]	0,0003
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	9/41 (22,0 %)	NE [14,0; NE]	23/46 (50,0 %)	2,4 [1,1; NE]	0,28 [0,12; 0,62]	0,0010
Hohes Risiko	7/14 (50,0 %)	4,3 [0,1; NE]	10/16 (62,5 %)	2,0 [0,2; NE]	0,80 [0,30; 2,17]	0,6626
Anderes	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [0,2; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	2/14 (14,3 %)	NE [NE; NE]	12/20 (60,0 %)	1,9 [0,3; NE]	0,13 [0,03; 0,58]	0,0022
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	7/21 (33,3 %)	14,0 [1,9; NE]	9/22 (40,9 %)	13,4 [1,1; NE]	0,58 [0,20; 1,67]	0,3108
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	7/23 (30,4 %)	NE [3,0; NE]	13/23 (56,5 %)	1,2 [0,4; NE]	0,42 [0,17; 1,08]	0,0648

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	10/41 (24,4 %)	NE [14,0; NE]	26/44 (59,1 %)	2,0 [0,6; 12,2]	0,26 [0,12; 0,56]	0,0003
> 5 × 10 ⁹ /l	6/17 (35,3 %)	NE [1,0; NE]	8/21 (38,1 %)	NE [0,5; NE]	0,74 [0,25; 2,17]	0,5849
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	3/23 (13,0 %)	NE [NE; NE]	20/35 (57,1 %)	2,4 [0,5; 13,4]	0,14 [0,04; 0,48]	0,0003
> 50 %	13/34 (38,2 %)	14,0 [1,9; NE]	14/30 (46,7 %)	2,3 [0,6; NE]	0,59 [0,27; 1,31]	0,1886
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
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	14/42 (33,3 %)	NE [4,3; NE]	28/46 (60,9 %)	1,2 [0,5; 2,4]	0,34 [0,18; 0,67]	0,0010
nein	5/16 (31,3 %)	NE [1,9; NE]	7/20 (35,0 %)	13,4 [1,4; NE]	0,53 [0,15; 1,89]	0,3223
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	12/39 (30,8 %)	NE [9,7; NE]	25/44 (56,8 %)	1,9 [0,5; NE]	0,30 [0,14; 0,63]	0,0009
Japan / Rest der Welt	7/19 (36,8 %)	NE [1,3; NE]	10/22 (45,5 %)	2,4 [0,6; NE]	0,61 [0,23; 1,63]	0,3200
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	3/20 (15,0 %)	NE [NE; NE]	12/23 (52,2 %)	2,0 [1,1; NE]	0,19 [0,05; 0,68]	0,0046

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 75 Jahre	16/38 (42,1 %)	14,0 [2,0; NE]	23/43 (53,5 %)	2,3 [0,5; NE]	0,49 [0,25; 0,97]	0,0373
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	16/36 (44,4 %)	14,0 [3,0; NE]	25/45 (55,6 %)	2,0 [1,1; 12,2]	0,50 [0,26; 0,96]	0,0336
≥ 2	3/22 (13,6 %)	NE [NE; NE]	10/21 (47,6 %)	NE [0,5; NE]	0,22 [0,06; 0,80]	0,0120
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/25 (28,0 %)	NE [1,9; NE]	21/34 (61,8 %)	1,2 [0,4; NE]	0,30 [0,12; 0,72]	0,0050
Männlich	12/33 (36,4 %)	14,0 [4,2; NE]	14/32 (43,8 %)	2,3 [1,2; NE]	0,52 [0,23; 1,16]	0,1055
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/9 (33,3 %)	NE [0,1; NE]	5/11 (45,5 %)	NE [0,2; NE]	0,77 [0,18; 3,23]	0,7210
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	4,2 [0,1; NE]	9/17 (52,9 %)	2,0 [0,5; NE]	0,58 [0,20; 1,73]	0,3267
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	10/37 (27,0 %)	NE [9,7; NE]	21/38 (55,3 %)	2,3 [0,5; NE]	0,25 [0,11; 0,57]	0,0005
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	12/41 (29,3 %)	NE [9,7; NE]	24/47 (51,1 %)	2,4 [1,1; NE]	0,34 [0,16; 0,69]	0,0022
Hohes Risiko	7/14 (50,0 %)	4,3 [0,1; NE]	10/16 (62,5 %)	2,0 [0,2; NE]	0,80 [0,30; 2,17]	0,6626
Anderes	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [0,2; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/14 (28,6 %)	NE [4,2; NE]	12/20 (60,0 %)	1,9 [0,3; NE]	0,22 [0,07; 0,73]	0,0075
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	7/21 (33,3 %)	NE [1,9; NE]	10/23 (43,5 %)	13,4 [1,1; NE]	0,53 [0,19; 1,49]	0,2198
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	8/23 (34,8 %)	NE [2,0; NE]	13/23 (56,5 %)	1,2 [0,4; NE]	0,47 [0,19; 1,15]	0,0903

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	11/41 (26,8 %)	NE [14,0; NE]	27/45 (60,0 %)	2,0 [0,6; 12,2]	0,27 [0,13; 0,57]	0,0002
> 5 × 10 ⁹ /l	8/17 (47,1 %)	9,7 [1,0; NE]	8/21 (38,1 %)	NE [0,5; NE]	0,82 [0,29; 2,30]	0,7060
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	5/23 (21,7 %)	NE [NE; NE]	20/35 (57,1 %)	2,4 [0,5; 13,4]	0,22 [0,08; 0,59]	0,0012
> 50 %	14/34 (41,2 %)	14,0 [1,9; NE]	15/31 (48,4 %)	1,9 [0,6; NE]	0,57 [0,26; 1,24]	0,1503
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; 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; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-44: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	37/55 (67,3 %)	2,2 [0,9; 6,3]	46/55 (83,6 %)	1,2 [0,7; 1,8]	0,63 [0,40; 0,98]	0,0379
nein	13/16 (81,3 %)	0,7 [0,5; 1,9]	12/18 (66,7 %)	0,9 [0,2; 1,7]	0,96 [0,43; 2,14]	0,9277
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	36/53 (67,9 %)	1,7 [0,9; 6,3]	44/53 (83,0 %)	1,2 [0,7; 1,5]	0,64 [0,41; 1,00]	0,0482
nein	14/18 (77,8 %)	0,9 [0,5; 2,9]	14/20 (70,0 %)	1,5 [0,2; 2,4]	0,97 [0,46; 2,05]	0,9368
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	31/48 (64,6 %)	1,7 [0,9; 5,2]	40/49 (81,6 %)	1,3 [0,7; 1,8]	0,64 [0,40; 1,03]	0,0652
Japan / Rest der Welt	19/23 (82,6 %)	1,3 [0,6; 6,3]	18/24 (75,0 %)	0,9 [0,5; 1,5]	0,86 [0,44; 1,65]	0,6404
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	23/33 (69,7 %)	2,2 [0,7; 5,2]	23/31 (74,2 %)	1,1 [0,9; 2,1]	0,79 [0,44; 1,43]	0,4379
≥ 75 Jahre	27/38 (71,1 %)	1,7 [0,7; 6,0]	35/42 (83,3 %)	1,2 [0,5; 1,6]	0,65 [0,39; 1,08]	0,0938
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	33/45 (73,3 %)	1,8 [0,9; 4,9]	43/50 (86,0 %)	1,0 [0,6; 1,6]	0,68 [0,43; 1,07]	0,0922
≥ 2	17/26 (65,4 %)	1,6 [0,6; 7,1]	15/23 (65,2 %)	1,2 [0,5; 3,8]	0,84 [0,41; 1,73]	0,6346

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	20/30 (66,7 %)	1,9 [0,7; 6,7]	29/36 (80,6 %)	1,2 [0,5; 1,7]	0,71 [0,40; 1,27]	0,2410
Männlich	30/41 (73,2 %)	1,7 [0,7; 4,9]	29/37 (78,4 %)	1,1 [0,6; 2,1]	0,68 [0,40; 1,16]	0,1554
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/11 (72,7 %)	1,7 [0,6; 7,1]	9/12 (75,0 %)	1,2 [0,3; 3,0]	0,70 [0,26; 1,87]	0,4795
Asiatisch	12/15 (80,0 %)	1,3 [0,2; 6,7]	15/19 (78,9 %)	0,9 [0,3; 1,5]	0,69 [0,30; 1,55]	0,3640
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	30/45 (66,7 %)	1,6 [0,7; 5,2]	34/42 (81,0 %)	1,4 [0,7; 2,1]	0,69 [0,42; 1,14]	0,1415
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	32/50 (64,0 %)	2,2 [1,1; 6,7]	42/51 (82,4 %)	1,2 [0,9; 1,5]	0,55 [0,35; 0,89]	0,0125
Hohes Risiko	14/16 (87,5 %)	0,6 [0,1; 2,9]	14/19 (73,7 %)	0,9 [0,2; 3,5]	1,46 [0,69; 3,11]	0,3196
Anderes	4/5 (80,0 %)	0,7 [0,3; NE]	2/3 (66,7 %)	0,5 [0,4; NE]	0,77 [0,12; 5,07]	0,7820
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	11/16 (68,8 %)	1,8 [0,3; NE]	21/24 (87,5 %)	0,9 [0,4; 1,4]	0,60 [0,29; 1,27]	0,1793
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	23/28 (82,1 %)	0,9 [0,7; 2,9]	18/25 (72,0 %)	0,9 [0,4; 3,5]	0,91 [0,49; 1,71]	0,7716
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	16/27 (59,3 %)	4,6 [0,7; 19,6]	19/24 (79,2 %)	1,5 [1,0; 2,6]	0,64 [0,33; 1,27]	0,2032
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	36/50 (72,0 %)	1,3 [0,7; 2,8]	40/48 (83,3 %)	1,1 [0,7; 1,5]	0,78 [0,49; 1,23]	0,2778
$> 5 \times 10^9/l$	14/21 (66,7 %)	4,6 [0,7; 7,1]	18/25 (72,0 %)	1,2 [0,2; 3,0]	0,54 [0,25; 1,14]	0,1009

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	18/30 (60,0 %)	4,6 [1,3; 7,1]	29/39 (74,4 %)	1,4 [1,0; 2,5]	0,59 [0,33; 1,06]	0,0759
> 50 %	31/40 (77,5 %)	0,8 [0,5; 2,2]	29/34 (85,3 %)	0,8 [0,4; 1,3]	0,71 [0,42; 1,21]	0,2079
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	38/56 (67,9 %)	2,7 [0,9; 6,3]	45/55 (81,8 %)	1,2 [0,7; 2,1]	0,64 [0,41; 0,99]	0,0428
nein	15/16 (93,8 %)	0,8 [0,5; 2,9]	14/19 (73,7 %)	0,9 [0,2; 1,6]	0,95 [0,45; 1,98]	0,8819
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	37/54 (68,5 %)	2,2 [0,9; 6,3]	43/53 (81,1 %)	1,2 [0,6; 1,5]	0,64 [0,41; 1,01]	0,0538
nein	16/18 (88,9 %)	1,3 [0,5; 2,9]	16/21 (76,2 %)	0,9 [0,2; 2,4]	0,92 [0,46; 1,86]	0,8151
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	34/49 (69,4 %)	1,8 [0,9; 6,0]	41/50 (82,0 %)	1,3 [0,7; 1,8]	0,62 [0,39; 1,00]	0,0477
Japan / Rest der Welt	19/23 (82,6 %)	1,3 [0,6; 6,3]	18/24 (75,0 %)	0,9 [0,4; 1,5]	0,85 [0,44; 1,63]	0,6256
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	23/34 (67,6 %)	2,2 [0,7; 7,1]	24/31 (77,4 %)	1,1 [0,5; 2,1]	0,73 [0,41; 1,30]	0,2798
≥ 75 Jahre	30/38 (78,9 %)	1,7 [0,7; 6,0]	35/43 (81,4 %)	1,2 [0,5; 1,7]	0,66 [0,39; 1,09]	0,0999
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	35/45 (77,8 %)	1,8 [0,9; 4,9]	44/51 (86,3 %)	1,0 [0,5; 1,6]	0,67 [0,43; 1,06]	0,0833
≥ 2	18/27 (66,7 %)	1,6 [0,6; 11,5]	15/23 (65,2 %)	1,2 [0,5; 3,8]	0,83 [0,41; 1,68]	0,6017

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	21/31 (67,7 %)	1,9 [0,7; 6,7]	30/37 (81,1 %)	1,2 [0,5; 1,5]	0,68 [0,39; 1,21]	0,1882
Männlich	32/41 (78,0 %)	1,7 [0,7; 4,9]	29/37 (78,4 %)	1,1 [0,6; 2,1]	0,70 [0,42; 1,18]	0,1754
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/11 (72,7 %)	1,7 [0,6; 7,1]	8/12 (66,7 %)	1,2 [0,3; NE]	0,92 [0,34; 2,47]	0,8613
Asiatisch	12/15 (80,0 %)	1,3 [0,2; 6,7]	15/19 (78,9 %)	0,9 [0,3; 1,5]	0,73 [0,33; 1,61]	0,4273
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	33/46 (71,7 %)	1,8 [0,7; 6,0]	36/43 (83,7 %)	1,3 [0,6; 1,8]	0,63 [0,38; 1,02]	0,0587
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	35/51 (68,6 %)	2,8 [1,2; 7,1]	42/52 (80,8 %)	1,2 [0,9; 1,7]	0,57 [0,36; 0,90]	0,0144
Hohes Risiko	14/16 (87,5 %)	0,6 [0,1; 2,9]	15/19 (78,9 %)	0,5 [0,2; 3,5]	1,31 [0,62; 2,77]	0,4725
Anderes	4/5 (80,0 %)	0,7 [0,3; NE]	2/3 (66,7 %)	0,5 [0,4; NE]	0,77 [0,12; 5,07]	0,7820
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	11/16 (68,8 %)	1,8 [0,3; NE]	21/24 (87,5 %)	0,9 [0,4; 1,4]	0,56 [0,27; 1,18]	0,1241
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	24/28 (85,7 %)	0,9 [0,7; 2,9]	19/26 (73,1 %)	0,9 [0,2; 2,4]	0,98 [0,53; 1,80]	0,9476
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	18/28 (64,3 %)	6,7 [0,8; 19,6]	19/24 (79,2 %)	1,5 [1,0; 3,0]	0,61 [0,31; 1,19]	0,1441
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	37/51 (72,5 %)	1,3 [0,7; 2,9]	41/49 (83,7 %)	1,0 [0,6; 1,5]	0,75 [0,48; 1,18]	0,2115
$> 5 \times 10^9/l$	16/21 (76,2 %)	4,6 [0,7; 9,7]	18/25 (72,0 %)	1,2 [0,2; 3,0]	0,57 [0,27; 1,17]	0,1206

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	20/31 (64,5 %)	5,2 [1,8; 9,0]	29/39 (74,4 %)	1,5 [0,9; 2,5]	0,58 [0,32; 1,03]	0,0592
> 50 %	32/40 (80,0 %)	0,8 [0,5; 2,2]	30/35 (85,7 %)	0,9 [0,5; 1,2]	0,74 [0,44; 1,24]	0,2512
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; 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; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-45: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	7/56 (12,5 %)	NE [NE; NE]	14/55 (25,5 %)	NE [5,3; NE]	0,41 [0,16; 1,01]	0,0461
nein	5/16 (31,3 %)	NE [1,6; NE]	6/19 (31,6 %)	4,6 [3,9; NE]	0,65 [0,19; 2,24]	0,4893
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	8/54 (14,8 %)	NE [NE; NE]	12/53 (22,6 %)	NE [NE; NE]	0,55 [0,23; 1,36]	0,1899
nein	4/18 (22,2 %)	NE [5,3; NE]	8/21 (38,1 %)	5,3 [2,3; NE]	0,32 [0,09; 1,13]	0,0666
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	10/49 (20,4 %)	NE [NE; NE]	14/50 (28,0 %)	NE [5,3; NE]	0,57 [0,25; 1,28]	0,1678
Japan / Rest der Welt	2/23 (8,7 %)	NE [NE; NE]	6/24 (25,0 %)	NE [4,5; NE]	0,29 [0,06; 1,45]	0,1103
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	3/34 (8,8 %)	NE [NE; NE]	6/31 (19,4 %)	NE [7,8; NE]	0,38 [0,09; 1,54]	0,1604
≥ 75 Jahre	9/38 (23,7 %)	NE [NE; NE]	14/43 (32,6 %)	NE [3,9; NE]	0,53 [0,23; 1,24]	0,1392
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/45 (24,4 %)	NE [NE; NE]	13/51 (25,5 %)	NE [5,3; NE]	0,76 [0,34; 1,71]	0,5031
≥ 2	1/27 (3,7 %)	NE [NE; NE]	7/23 (30,4 %)	NE [4,5; NE]	0,10 [0,01; 0,80]	0,0074

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	5/31 (16,1 %)	NE [NE; NE]	11/37 (29,7 %)	NE [4,5; NE]	0,52 [0,18; 1,51]	0,2206
Männlich	7/41 (17,1 %)	NE [NE; NE]	9/37 (24,3 %)	NE [4,6; NE]	0,46 [0,17; 1,25]	0,1175
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	1/11 (9,1 %)	NE [0,7; NE]	4/12 (33,3 %)	7,8 [1,0; NE]	0,23 [0,03; 2,13]	0,1618
Asiatisch	1/15 (6,7 %)	NE [NE; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [4,5; NE]	0,19 [0,02; 1,68]	0,0977
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	10/46 (21,7 %)	NE [NE; NE]	11/43 (25,6 %)	NE [4,6; NE]	0,68 [0,29; 1,61]	0,3731
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	5/51 (9,8 %)	NE [NE; NE]	16/52 (30,8 %)	NE [4,9; NE]	0,23 [0,08; 0,63]	0,0020
Hohes Risiko	6/16 (37,5 %)	5,3 [1,6; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [4,5; NE]	2,48 [0,62; 9,91]	0,1846
Anderes	1/5 (20,0 %)	NE [0,7; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [0,2; NE]	0,49 [0,03; 7,94]	0,6084
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	1/16 (6,3 %)	NE [4,8; NE]	5/24 (20,8 %)	NE [4,5; NE]	0,21 [0,02; 1,78]	0,1135
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	8/28 (28,6 %)	NE [5,3; NE]	10/26 (38,5 %)	7,8 [2,3; NE]	0,58 [0,23; 1,48]	0,2483
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	3/28 (10,7 %)	NE [NE; NE]	5/24 (20,8 %)	NE [3,9; NE]	0,51 [0,12; 2,16]	0,3539
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	8/51 (15,7 %)	NE [NE; NE]	14/49 (28,6 %)	NE [5,3; NE]	0,48 [0,20; 1,15]	0,0918
$> 5 \times 10^9/l$	4/21 (19,0 %)	NE [5,3; NE]	6/25 (24,0 %)	7,8 [4,6; NE]	0,49 [0,13; 1,77]	0,2646

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	1/31 (3,2 %)	NE [NE; NE]	11/39 (28,2 %)	NE [5,3; NE]	0,08 [0,01; 0,59]	0,0015
> 50 %	10/40 (25,0 %)	NE [5,3; NE]	9/35 (25,7 %)	NE [4,5; NE]	0,81 [0,32; 2,00]	0,6395
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; 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; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-46: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	25/55 (45,5 %)	13,6 [1,2; NE]	10/55 (18,2 %)	NE [NE; NE]	2,40 [1,14; 5,06]	0,0176
nein	5/16 (31,3 %)	11,0 [2,5; NE]	5/18 (27,8 %)	NE [0,4; NE]	0,72 [0,20; 2,58]	0,6160
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	22/53 (41,5 %)	15,9 [2,8; NE]	10/53 (18,9 %)	NE [NE; NE]	1,98 [0,93; 4,25]	0,0727
nein	8/18 (44,4 %)	11,0 [1,0; NE]	5/20 (25,0 %)	NE [1,0; NE]	1,50 [0,48; 4,64]	0,4791
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	19/48 (39,6 %)	NE [2,8; NE]	8/49 (16,3 %)	NE [NE; NE]	2,24 [0,97; 5,16]	0,0514
Japan / Rest der Welt	11/23 (47,8 %)	13,6 [0,9; NE]	7/24 (29,2 %)	NE [0,7; NE]	1,19 [0,43; 3,25]	0,7413
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/33 (30,3 %)	NE [15,9; NE]	8/31 (25,8 %)	NE [NE; NE]	0,96 [0,37; 2,46]	0,9259
≥ 75 Jahre	20/38 (52,6 %)	10,7 [1,2; 13,6]	7/42 (16,7 %)	NE [NE; NE]	2,93 [1,22; 7,02]	0,0117
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	21/45 (46,7 %)	11,0 [2,8; NE]	10/50 (20,0 %)	NE [NE; NE]	1,93 [0,90; 4,13]	0,0872
≥ 2	9/26 (34,6 %)	15,9 [0,9; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [NE; NE]	1,43 [0,46; 4,37]	0,5333

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	11/30 (36,7 %)	NE [1,2; NE]	8/36 (22,2 %)	NE [NE; NE]	1,68 [0,67; 4,19]	0,2651
Männlich	19/41 (46,3 %)	11,0 [2,8; NE]	7/37 (18,9 %)	NE [NE; NE]	1,80 [0,74; 4,40]	0,1920
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/11 (45,5 %)	13,6 [0,4; NE]	6/12 (50,0 %)	5,0 [0,1; NE]	0,55 [0,15; 2,00]	0,3597
Asiatisch	7/15 (46,7 %)	13,4 [0,9; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	2,29 [0,56; 9,40]	0,2392
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	18/45 (40,0 %)	11,0 [2,8; NE]	6/42 (14,3 %)	NE [NE; NE]	2,70 [1,06; 6,84]	0,0299
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	21/50 (42,0 %)	15,9 [3,5; NE]	12/51 (23,5 %)	NE [NE; NE]	1,55 [0,75; 3,19]	0,2293
Hohes Risiko	7/16 (43,8 %)	10,9 [0,9; NE]	1/19 (5,3 %)	NE [NE; NE]	8,59 [1,05; 70,23]	0,0163
Anderes	2/5 (40,0 %)	10,7 [0,4; NE]	2/3 (66,7 %)	0,4 [0,2; NE]	0,18 [0,02; 2,05]	0,1228
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/16 (37,5 %)	NE [0,6; NE]	6/24 (25,0 %)	NE [1,3; NE]	1,45 [0,46; 4,55]	0,5183
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	13/28 (46,4 %)	11,0 [1,6; NE]	4/25 (16,0 %)	NE [NE; NE]	2,61 [0,84; 8,07]	0,0843
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	11/27 (40,7 %)	15,9 [1,0; NE]	5/24 (20,8 %)	NE [5,0; NE]	1,52 [0,50; 4,59]	0,4541
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	22/50 (44,0 %)	11,0 [2,8; NE]	10/48 (20,8 %)	NE [NE; NE]	1,95 [0,91; 4,17]	0,0792
$> 5 \times 10^9/l$	8/21 (38,1 %)	13,6 [2,5; NE]	5/25 (20,0 %)	NE [NE; NE]	1,54 [0,50; 4,78]	0,4508

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	12/30 (40,0 %)	NE [2,5; NE]	7/39 (17,9 %)	NE [NE; NE]	2,09 [0,82; 5,37]	0,1163
> 50 %	18/40 (45,0 %)	10,9 [1,6; NE]	8/34 (23,5 %)	NE [5,0; NE]	1,52 [0,64; 3,57]	0,3385
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	21/44 (47,7 %)	13,6 [1,2; NE]	8/48 (16,7 %)	NE [NE; NE]	2,74 [1,20; 6,25]	0,0129
nein	5/14 (35,7 %)	11,0 [2,5; NE]	4/17 (23,5 %)	NE [1,0; NE]	1,02 [0,27; 3,93]	0,9737
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	18/42 (42,9 %)	13,6 [2,8; NE]	8/46 (17,4 %)	NE [NE; NE]	2,17 [0,93; 5,07]	0,0664
nein	8/16 (50,0 %)	4,8 [1,0; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [1,0; NE]	2,19 [0,65; 7,35]	0,1955
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	16/39 (41,0 %)	11,0 [2,8; NE]	6/43 (14,0 %)	NE [NE; NE]	2,76 [1,07; 7,12]	0,0285
Japan / Rest der Welt	10/19 (52,6 %)	10,9 [0,9; 15,9]	6/22 (27,3 %)	NE [0,7; NE]	1,34 [0,46; 3,94]	0,5919
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	6/20 (30,0 %)	15,9 [1,6; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [NE; NE]	1,07 [0,32; 3,54]	0,9164
≥ 75 Jahre	20/38 (52,6 %)	10,7 [1,2; 13,6]	7/42 (16,7 %)	NE [NE; NE]	2,93 [1,22; 7,02]	0,0117

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	17/36 (47,2 %)	11,0 [3,5; NE]	7/44 (15,9 %)	NE [NE; NE]	2,37 [0,97; 5,78]	0,0509
≥ 2	9/22 (40,9 %)	15,9 [0,7; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [NE; NE]	1,57 [0,51; 4,84]	0,4245
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	10/25 (40,0 %)	NE [0,7; NE]	7/33 (21,2 %)	NE [NE; NE]	1,96 [0,74; 5,18]	0,1677
Männlich	16/33 (48,5 %)	11,0 [2,5; 15,9]	5/32 (15,6 %)	NE [NE; NE]	2,21 [0,78; 6,21]	0,1250
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/9 (44,4 %)	13,6 [0,2; NE]	5/11 (45,5 %)	5,0 [0,2; NE]	0,58 [0,13; 2,52]	0,4622
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	10,9 [0,9; NE]	2/17 (11,8 %)	NE [NE; NE]	3,06 [0,58; 16,17]	0,1670
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	16/37 (43,2 %)	11,0 [2,5; NE]	5/37 (13,5 %)	NE [NE; NE]	3,15 [1,15; 8,68]	0,0192
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	18/41 (43,9 %)	13,6 [2,8; NE]	9/46 (19,6 %)	NE [NE; NE]	2,00 [0,89; 4,51]	0,0877
Hohes Risiko	6/14 (42,9 %)	10,9 [0,9; NE]	1/16 (6,3 %)	NE [NE; NE]	6,59 [0,79; 55,20]	0,0456
Anderes	2/3 (66,7 %)	10,7 [0,4; NE]	2/3 (66,7 %)	0,4 [0,2; NE]	0,29 [0,03; 3,42]	0,3018
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/14 (42,9 %)	NE [0,5; NE]	4/20 (20,0 %)	NE [1,3; NE]	2,19 [0,61; 7,82]	0,2158
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/21 (52,4 %)	11,0 [1,6; NE]	3/22 (13,6 %)	NE [NE; NE]	3,49 [0,96; 12,63]	0,0433
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	9/23 (39,1 %)	15,9 [1,2; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [5,0; NE]	1,30 [0,41; 4,10]	0,6505

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	19/41 (46,3 %)	10,9 [2,8; NE]	8/44 (18,2 %)	NE [NE; NE]	2,40 [1,04; 5,54]	0,0349
> 5 × 10 ⁹ /l	7/17 (41,2 %)	13,6 [1,0; NE]	4/21 (19,0 %)	NE [NE; NE]	1,72 [0,50; 5,95]	0,3878
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	10/23 (43,5 %)	13,6 [2,5; NE]	5/35 (14,3 %)	NE [NE; NE]	3,10 [1,05; 9,17]	0,0312
> 50 %	16/34 (47,1 %)	10,9 [1,2; NE]	7/30 (23,3 %)	NE [5,0; NE]	1,49 [0,59; 3,73]	0,3924
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; 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; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-47: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	24/55 (43,6 %)	15,4 [2,7; NE]	39/55 (70,9 %)	1,1 [0,6; 2,3]	0,46 [0,27; 0,78]	0,0030
nein	9/16 (56,3 %)	1,0 [0,3; NE]	9/18 (50,0 %)	1,8 [0,3; NE]	1,23 [0,48; 3,16]	0,6690
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfartzbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	24/53 (45,3 %)	12,6 [1,5; NE]	37/53 (69,8 %)	1,1 [0,6; 2,8]	0,50 [0,30; 0,85]	0,0093
nein	9/18 (50,0 %)	3,5 [0,4; NE]	11/20 (55,0 %)	1,8 [0,3; NE]	0,86 [0,35; 2,12]	0,7489
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	20/48 (41,7 %)	NE [1,1; NE]	29/49 (59,2 %)	1,7 [1,0; 5,8]	0,62 [0,35; 1,11]	0,1083
Japan / Rest der Welt	13/23 (56,5 %)	3,5 [0,5; NE]	19/24 (79,2 %)	0,7 [0,2; 2,3]	0,52 [0,25; 1,07]	0,0731
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	12/33 (36,4 %)	15,4 [1,5; NE]	22/31 (71,0 %)	1,0 [0,5; 3,9]	0,35 [0,17; 0,72]	0,0033
≥ 75 Jahre	21/38 (55,3 %)	2,7 [0,5; NE]	26/42 (61,9 %)	1,3 [0,7; 2,9]	0,87 [0,48; 1,55]	0,6324
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	22/45 (48,9 %)	6,0 [1,0; NE]	31/50 (62,0 %)	1,3 [0,7; 2,9]	0,66 [0,38; 1,16]	0,1445
≥ 2	11/26 (42,3 %)	12,6 [0,8; NE]	17/23 (73,9 %)	1,0 [0,3; 3,9]	0,42 [0,19; 0,94]	0,0290

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	12/30 (40,0 %)	NE [0,5; NE]	23/36 (63,9 %)	1,9 [0,5; 5,5]	0,65 [0,32; 1,32]	0,2276
Männlich	21/41 (51,2 %)	6,0 [1,4; NE]	25/37 (67,6 %)	1,0 [0,4; 1,7]	0,52 [0,29; 0,94]	0,0289
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/11 (36,4 %)	12,6 [2,7; NE]	7/12 (58,3 %)	1,7 [0,1; NE]	0,47 [0,13; 1,66]	0,2312
Asiatisch	11/15 (73,3 %)	0,8 [0,1; 15,4]	16/19 (84,2 %)	0,5 [0,2; 1,7]	0,67 [0,30; 1,52]	0,3382
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	18/45 (40,0 %)	NE [1,0; NE]	25/42 (59,5 %)	1,3 [0,7; 5,8]	0,58 [0,31; 1,07]	0,0776
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	25/50 (50,0 %)	12,6 [0,8; NE]	36/51 (70,6 %)	1,3 [0,7; 2,8]	0,58 [0,34; 0,98]	0,0388
Hohes Risiko	6/16 (37,5 %)	NE [0,7; NE]	10/19 (52,6 %)	1,2 [0,5; NE]	0,58 [0,21; 1,63]	0,2989
Anderes	2/5 (40,0 %)	3,5 [0,1; NE]	2/3 (66,7 %)	0,5 [0,1; NE]	0,25 [0,02; 3,04]	0,2459
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	7/16 (43,8 %)	12,6 [0,5; NE]	20/24 (83,3 %)	0,7 [0,3; 1,5]	0,25 [0,10; 0,64]	0,0020
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	14/28 (50,0 %)	3,5 [0,7; NE]	17/25 (68,0 %)	1,0 [0,5; 1,9]	0,63 [0,31; 1,30]	0,2056
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	12/27 (44,4 %)	15,4 [0,5; NE]	11/24 (45,8 %)	5,8 [1,0; NE]	0,99 [0,43; 2,27]	0,9789
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	23/50 (46,0 %)	6,0 [1,1; NE]	32/48 (66,7 %)	1,7 [0,7; 2,9]	0,65 [0,38; 1,12]	0,1218
$> 5 \times 10^9/l$	10/21 (47,6 %)	12,6 [0,7; NE]	16/25 (64,0 %)	1,0 [0,3; 5,5]	0,42 [0,18; 1,01]	0,0453

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	10/30 (33,3 %)	NE [6,0; NE]	21/39 (53,8 %)	2,9 [1,3; 5,8]	0,44 [0,20; 0,97]	0,0365
> 50 %	23/40 (57,5 %)	1,5 [0,7; NE]	27/34 (79,4 %)	0,7 [0,4; 1,0]	0,55 [0,31; 0,98]	0,0401
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	28/56 (50,0 %)	14,4 [3,2; 32,2]	40/55 (72,7 %)	1,1 [0,6; 2,3]	0,44 [0,26; 0,74]	0,0015
nein	9/16 (56,3 %)	1,0 [0,3; NE]	11/19 (57,9 %)	1,7 [0,3; NE]	1,08 [0,44; 2,64]	0,8714
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	28/54 (51,9 %)	14,4 [1,5; 32,2]	38/53 (71,7 %)	1,1 [0,6; 2,8]	0,48 [0,28; 0,81]	0,0048
nein	9/18 (50,0 %)	3,5 [0,4; NE]	13/21 (61,9 %)	1,7 [0,3; NE]	0,78 [0,33; 1,84]	0,5691
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	22/49 (44,9 %)	30,3 [1,1; NE]	31/50 (62,0 %)	1,3 [1,0; 5,5]	0,59 [0,34; 1,04]	0,0675
Japan / Rest der Welt	15/23 (65,2 %)	3,5 [0,5; 17,3]	20/24 (83,3 %)	0,7 [0,2; 2,3]	0,50 [0,24; 1,00]	0,0477
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/34 (44,1 %)	15,4 [12,6; NE]	24/31 (77,4 %)	1,0 [0,5; 3,9]	0,32 [0,16; 0,63]	0,0007
≥ 75 Jahre	22/38 (57,9 %)	2,7 [0,5; NE]	27/43 (62,8 %)	1,3 [0,7; 2,8]	0,86 [0,48; 1,53]	0,6091
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	24/45 (53,3 %)	6,0 [1,0; NE]	33/51 (64,7 %)	1,2 [0,7; 2,8]	0,64 [0,37; 1,11]	0,1112
≥ 2	13/27 (48,1 %)	14,4 [0,8; NE]	18/23 (78,3 %)	1,0 [0,3; 3,9]	0,36 [0,16; 0,79]	0,0083

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	13/31 (41,9 %)	30,3 [0,5; NE]	25/37 (67,6 %)	1,7 [0,7; 5,5]	0,57 [0,29; 1,15]	0,1138
Männlich	24/41 (58,5 %)	12,6 [1,4; 17,3]	26/37 (70,3 %)	1,0 [0,4; 1,7]	0,51 [0,29; 0,92]	0,0240
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/11 (45,5 %)	12,6 [2,7; NE]	7/12 (58,3 %)	1,7 [0,1; NE]	0,45 [0,13; 1,59]	0,2064
Asiatisch	12/15 (80,0 %)	0,8 [0,1; 15,4]	17/19 (89,5 %)	0,5 [0,2; 1,7]	0,61 [0,28; 1,37]	0,2296
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	20/46 (43,5 %)	30,3 [1,1; NE]	27/43 (62,8 %)	1,2 [0,7; 5,5]	0,55 [0,30; 1,00]	0,0476
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	29/51 (56,9 %)	12,6 [0,8; 32,2]	38/52 (73,1 %)	1,3 [0,7; 2,8]	0,54 [0,32; 0,92]	0,0200
Hohes Risiko	6/16 (37,5 %)	NE [0,7; NE]	11/19 (57,9 %)	1,2 [0,5; NE]	0,54 [0,20; 1,49]	0,2268
Anderes	2/5 (40,0 %)	3,5 [0,1; NE]	2/3 (66,7 %)	0,5 [0,1; NE]	0,25 [0,02; 3,04]	0,2459
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/16 (50,0 %)	14,4 [0,5; NE]	20/24 (83,3 %)	0,7 [0,3; 1,5]	0,24 [0,09; 0,63]	0,0019
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	15/28 (53,6 %)	3,5 [0,7; NE]	19/26 (73,1 %)	1,0 [0,5; 1,9]	0,59 [0,30; 1,19]	0,1397
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/28 (50,0 %)	15,4 [0,5; NE]	12/24 (50,0 %)	5,8 [1,0; NE]	0,88 [0,39; 1,98]	0,7637
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	24/51 (47,1 %)	6,0 [1,1; NE]	35/49 (71,4 %)	1,3 [0,7; 2,8]	0,59 [0,35; 1,01]	0,0507
$> 5 \times 10^9/l$	13/21 (61,9 %)	12,6 [0,7; 17,3]	16/25 (64,0 %)	1,0 [0,3; 5,5]	0,42 [0,17; 0,99]	0,0421

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	13/31 (41,9 %)	30,3 [6,0; NE]	23/39 (59,0 %)	2,9 [1,1; 8,8]	0,41 [0,20; 0,87]	0,0174
> 50 %	24/40 (60,0 %)	1,5 [0,7; 15,4]	28/35 (80,0 %)	0,7 [0,5; 1,0]	0,55 [0,31; 0,96]	0,0348
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; 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; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-48: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Appetit vermindert in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
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
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	9/54 (16,7 %)	NE [32,2; NE]	18/53 (34,0 %)	NE [2,9; NE]	0,31 [0,13; 0,74]	0,0058
nein	4/18 (22,2 %)	NE [1,0; NE]	3/21 (14,3 %)	NE [NE; NE]	1,64 [0,37; 7,32]	0,5153
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	7/49 (14,3 %)	NE [NE; NE]	10/50 (20,0 %)	NE [NE; NE]	0,68 [0,26; 1,80]	0,4377
Japan / Rest der Welt	6/23 (26,1 %)	32,2 [14,2; NE]	11/24 (45,8 %)	8,8 [1,0; NE]	0,27 [0,08; 0,88]	0,0208
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	3/34 (8,8 %)	NE [22,1; NE]	10/31 (32,3 %)	NE [5,8; NE]	0,14 [0,03; 0,64]	0,0034
≥ 75 Jahre	10/38 (26,3 %)	32,2 [32,2; NE]	11/43 (25,6 %)	NE [2,9; NE]	0,93 [0,38; 2,25]	0,8644
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	9/45 (20,0 %)	NE [32,2; NE]	15/51 (29,4 %)	NE [5,8; NE]	0,48 [0,20; 1,16]	0,0958
≥ 2	4/27 (14,8 %)	NE [14,2; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [8,8; NE]	0,39 [0,10; 1,59]	0,1761

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	5/31 (16,1 %)	NE [NE; NE]	10/37 (27,0 %)	NE [5,8; NE]	0,60 [0,20; 1,78]	0,3565
Männlich	8/41 (19,5 %)	NE [22,1; NE]	11/37 (29,7 %)	NE [2,1; NE]	0,41 [0,15; 1,10]	0,0676
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	2/11 (18,2 %)	32,2 [32,2; NE]	1/12 (8,3 %)	NE [1,7; NE]	1,12 [0,07; 17,86]	0,9378
Asiatisch	5/15 (33,3 %)	NE [0,3; NE]	10/19 (52,6 %)	2,9 [0,8; NE]	0,30 [0,08; 1,12]	0,0597
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	6/46 (13,0 %)	NE [NE; NE]	10/43 (23,3 %)	NE [5,8; NE]	0,50 [0,18; 1,39]	0,1757
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	11/51 (21,6 %)	NE [32,2; NE]	13/52 (25,0 %)	NE [8,8; NE]	0,61 [0,26; 1,45]	0,2617
Hohes Risiko	2/16 (12,5 %)	NE [NE; NE]	7/19 (36,8 %)	NE [0,9; NE]	0,27 [0,06; 1,30]	0,0799
Anderes	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,0; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/16 (18,8 %)	NE [NE; NE]	8/24 (33,3 %)	NE [1,3; NE]	0,49 [0,13; 1,85]	0,2829
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	5/28 (17,9 %)	NE [32,2; NE]	9/26 (34,6 %)	NE [1,2; NE]	0,35 [0,11; 1,15]	0,0719
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	5/28 (17,9 %)	NE [22,1; NE]	4/24 (16,7 %)	NE [5,8; NE]	0,69 [0,16; 2,91]	0,6115
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	8/51 (15,7 %)	NE [NE; NE]	16/49 (32,7 %)	NE [5,8; NE]	0,42 [0,18; 1,00]	0,0437
$> 5 \times 10^9/l$	5/21 (23,8 %)	32,2 [22,1; NE]	5/25 (20,0 %)	NE [2,1; NE]	0,60 [0,14; 2,52]	0,4796

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	5/31 (16,1 %)	NE [32,2; NE]	12/39 (30,8 %)	NE [5,8; NE]	0,37 [0,12; 1,14]	0,0718
> 50 %	8/40 (20,0 %)	NE [22,1; NE]	9/35 (25,7 %)	NE [2,1; NE]	0,61 [0,23; 1,62]	0,3122
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; 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; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-49: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Hypokaliämie in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	10/55 (18,2 %)	NE [NE; NE]	18/55 (32,7 %)	NE [3,5; NE]	0,49 [0,23; 1,08]	0,0724
nein	1/16 (6,3 %)	NE [NE; NE]	3/18 (16,7 %)	NE [2,1; NE]	0,36 [0,04; 3,48]	0,3583
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	10/53 (18,9 %)	NE [NE; NE]	16/53 (30,2 %)	NE [5,5; NE]	0,57 [0,25; 1,26]	0,1577
nein	1/18 (5,6 %)	NE [NE; NE]	5/20 (25,0 %)	NE [2,1; NE]	0,19 [0,02; 1,68]	0,0971
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	6/48 (12,5 %)	NE [NE; NE]	12/49 (24,5 %)	NE [5,5; NE]	0,46 [0,17; 1,23]	0,1124
Japan / Rest der Welt	5/23 (21,7 %)	NE [15,5; NE]	9/24 (37,5 %)	NE [1,4; NE]	0,49 [0,16; 1,50]	0,2032
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	6/33 (18,2 %)	NE [15,5; NE]	10/31 (32,3 %)	NE [5,5; NE]	0,51 [0,18; 1,43]	0,1936
≥ 75 Jahre	5/38 (13,2 %)	NE [NE; NE]	11/42 (26,2 %)	NE [3,5; NE]	0,47 [0,16; 1,35]	0,1500
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	7/45 (15,6 %)	NE [15,5; NE]	15/50 (30,0 %)	NE [3,5; NE]	0,42 [0,17; 1,04]	0,0543
≥ 2	4/26 (15,4 %)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [2,3; NE]	0,65 [0,18; 2,31]	0,4995

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	4/30 (13,3 %)	NE [NE; NE]	12/36 (33,3 %)	NE [2,8; NE]	0,39 [0,12; 1,22]	0,0927
Männlich	7/41 (17,1 %)	NE [15,5; NE]	9/37 (24,3 %)	NE [5,6; NE]	0,61 [0,22; 1,65]	0,3231
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	0/11 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/12 (16,7 %)	NE [1,3; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Asiatisch	5/15 (33,3 %)	15,5 [0,5; NE]	8/19 (42,1 %)	NE [0,6; NE]	0,57 [0,17; 1,91]	0,3600
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	6/45 (13,3 %)	NE [NE; NE]	11/42 (26,2 %)	NE [5,5; NE]	0,47 [0,17; 1,27]	0,1286
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	9/50 (18,0 %)	NE [NE; NE]	14/51 (27,5 %)	NE [5,5; NE]	0,59 [0,25; 1,39]	0,2225
Hohes Risiko	2/16 (12,5 %)	NE [NE; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [0,7; NE]	0,45 [0,09; 2,32]	0,3252
Anderes	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/3 (66,7 %)	0,6 [0,5; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	2/16 (12,5 %)	NE [NE; NE]	8/24 (33,3 %)	5,5 [2,3; NE]	0,28 [0,06; 1,31]	0,0838
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	2/28 (7,1 %)	NE [NE; NE]	8/25 (32,0 %)	NE [2,1; NE]	0,19 [0,04; 0,92]	0,0221
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	7/27 (25,9 %)	NE [15,5; NE]	5/24 (20,8 %)	NE [NE; NE]	1,33 [0,42; 4,23]	0,6321
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	7/50 (14,0 %)	NE [NE; NE]	15/48 (31,3 %)	NE [3,5; NE]	0,43 [0,17; 1,06]	0,0577
$> 5 \times 10^9/l$	4/21 (19,0 %)	15,5 [15,5; NE]	6/25 (24,0 %)	NE [5,5; NE]	0,68 [0,19; 2,45]	0,5536

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	2/30 (6,7 %)	NE [NE; NE]	11/39 (28,2 %)	NE [5,5; NE]	0,19 [0,04; 0,88]	0,0179
> 50 %	9/40 (22,5 %)	NE [15,5; NE]	10/34 (29,4 %)	NE [1,7; NE]	0,75 [0,30; 1,85]	0,5242
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	10/56 (17,9 %)	NE [NE; NE]	18/55 (32,7 %)	NE [5,5; NE]	0,48 [0,22; 1,05]	0,0599
nein	1/16 (6,3 %)	NE [NE; NE]	3/19 (15,8 %)	NE [NE; NE]	0,39 [0,04; 3,76]	0,3993
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	10/54 (18,5 %)	NE [NE; NE]	16/53 (30,2 %)	NE [5,5; NE]	0,54 [0,24; 1,22]	0,1332
nein	1/18 (5,6 %)	NE [NE; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [3,5; NE]	0,21 [0,02; 1,82]	0,1191
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	6/49 (12,2 %)	NE [NE; NE]	12/50 (24,0 %)	NE [5,5; NE]	0,46 [0,17; 1,23]	0,1131
Japan / Rest der Welt	5/23 (21,7 %)	NE [15,5; NE]	9/24 (37,5 %)	NE [1,4; NE]	0,47 [0,15; 1,48]	0,1886
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	6/34 (17,6 %)	NE [NE; NE]	10/31 (32,3 %)	NE [5,5; NE]	0,51 [0,18; 1,42]	0,1896
≥ 75 Jahre	5/38 (13,2 %)	NE [NE; NE]	11/43 (25,6 %)	NE [3,5; NE]	0,47 [0,16; 1,36]	0,1541
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	7/45 (15,6 %)	NE [NE; NE]	15/51 (29,4 %)	NE [5,6; NE]	0,43 [0,17; 1,07]	0,0624

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 2	4/27 (14,8 %)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [2,3; NE]	0,60 [0,17; 2,14]	0,4255
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	4/31 (12,9 %)	NE [NE; NE]	12/37 (32,4 %)	NE [3,5; NE]	0,39 [0,13; 1,22]	0,0936
Männlich	7/41 (17,1 %)	NE [NE; NE]	9/37 (24,3 %)	NE [5,6; NE]	0,60 [0,22; 1,63]	0,3103
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	0/11 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/12 (16,7 %)	NE [1,3; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Asiatisch	5/15 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	8/19 (42,1 %)	NE [0,6; NE]	0,58 [0,18; 1,95]	0,3772
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	6/46 (13,0 %)	NE [NE; NE]	11/43 (25,6 %)	NE [5,5; NE]	0,47 [0,17; 1,28]	0,1317
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	9/51 (17,6 %)	NE [NE; NE]	14/52 (26,9 %)	NE [5,5; NE]	0,58 [0,25; 1,36]	0,2024
Hohes Risiko	2/16 (12,5 %)	NE [NE; NE]	5/19 (26,3 %)	NE [5,6; NE]	0,46 [0,09; 2,38]	0,3436
Anderes	0/5 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/3 (66,7 %)	0,6 [0,5; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	2/16 (12,5 %)	NE [NE; NE]	8/24 (33,3 %)	5,5 [2,3; NE]	0,27 [0,06; 1,30]	0,0813
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	2/28 (7,1 %)	NE [NE; NE]	8/26 (30,8 %)	NE [3,5; NE]	0,21 [0,04; 0,99]	0,0298
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	7/28 (25,0 %)	NE [15,5; NE]	5/24 (20,8 %)	NE [NE; NE]	1,25 [0,39; 4,01]	0,7101
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	7/51 (13,7 %)	NE [NE; NE]	15/49 (30,6 %)	NE [5,6; NE]	0,44 [0,18; 1,09]	0,0677
> 5 × 10 ⁹ /l	4/21 (19,0 %)	NE [15,5; NE]	6/25 (24,0 %)	NE [5,5; NE]	0,64 [0,18; 2,30]	0,4865

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

Endpunkt	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) in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Hypokaliämie; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	2/31 (6,5 %)	NE [NE; NE]	11/39 (28,2 %)	NE [5,5; NE]	0,19 [0,04; 0,85]	0,0151
> 50 %	9/40 (22,5 %)	NE [NE; NE]	10/35 (28,6 %)	NE [1,7; NE]	0,74 [0,29; 1,84]	0,5089
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; 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; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-50: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	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						
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
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	19/53 (35,8 %)	19,7 [7,1; NE]	31/53 (58,5 %)	2,5 [1,3; 11,7]	0,47 [0,26; 0,84]	0,0098
nein	9/18 (50,0 %)	19,3 [0,7; NE]	8/20 (40,0 %)	8,8 [1,6; NE]	1,22 [0,47; 3,17]	0,6887
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	19/48 (39,6 %)	NE [1,8; NE]	28/49 (57,1 %)	3,5 [1,4; 8,8]	0,60 [0,34; 1,09]	0,0901
Japan / Rest der Welt	9/23 (39,1 %)	19,3 [7,1; NE]	11/24 (45,8 %)	NE [1,3; NE]	0,59 [0,23; 1,50]	0,2647
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/33 (45,5 %)	15,3 [1,2; NE]	16/31 (51,6 %)	3,5 [1,2; NE]	0,76 [0,37; 1,57]	0,4561
≥ 75 Jahre	13/38 (34,2 %)	19,3 [6,0; NE]	23/42 (54,8 %)	2,7 [1,4; 8,8]	0,48 [0,24; 0,95]	0,0320
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	16/45 (35,6 %)	19,3 [7,1; NE]	28/50 (56,0 %)	3,5 [1,4; 11,7]	0,49 [0,26; 0,92]	0,0226
≥ 2	12/26 (46,2 %)	19,7 [0,7; NE]	11/23 (47,8 %)	2,7 [1,3; NE]	0,91 [0,39; 2,10]	0,8223

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	10/30 (33,3 %)	NE [1,1; NE]	19/36 (52,8 %)	5,8 [1,3; NE]	0,57 [0,26; 1,25]	0,1549
Männlich	18/41 (43,9 %)	15,3 [1,9; 19,7]	20/37 (54,1 %)	2,7 [1,0; NE]	0,65 [0,34; 1,24]	0,1863
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/11 (63,6 %)	1,9 [0,6; NE]	5/12 (41,7 %)	11,7 [1,1; NE]	1,49 [0,46; 4,81]	0,5004
Asiatisch	4/15 (26,7 %)	19,7 [15,3; NE]	10/19 (52,6 %)	2,7 [0,6; NE]	0,21 [0,05; 0,96]	0,0262
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	17/45 (37,8 %)	NE [1,8; NE]	24/42 (57,1 %)	3,5 [1,4; 8,8]	0,59 [0,32; 1,10]	0,0951
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	17/50 (34,0 %)	19,7 [7,1; NE]	30/51 (58,8 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,42 [0,23; 0,78]	0,0048
Hohes Risiko	7/16 (43,8 %)	NE [0,5; NE]	9/19 (47,4 %)	5,8 [0,5; NE]	0,91 [0,34; 2,49]	0,8605
Anderes	4/5 (80,0 %)	0,7 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/16 (31,3 %)	NE [1,1; NE]	14/24 (58,3 %)	1,5 [0,7; NE]	0,44 [0,16; 1,22]	0,1037
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	15/28 (53,6 %)	6,0 [0,9; NE]	12/25 (48,0 %)	7,1 [1,6; NE]	1,00 [0,46; 2,14]	0,9934
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	8/27 (29,6 %)	19,7 [15,3; NE]	13/24 (54,2 %)	3,8 [1,3; NE]	0,37 [0,14; 0,95]	0,0324
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	19/50 (38,0 %)	19,7 [6,0; NE]	28/48 (58,3 %)	2,5 [1,3; 11,7]	0,58 [0,32; 1,04]	0,0637
$> 5 \times 10^9/l$	9/21 (42,9 %)	15,3 [1,8; NE]	11/25 (44,0 %)	3,8 [1,3; NE]	0,63 [0,25; 1,62]	0,3353

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	8/30 (26,7 %)	NE [6,0; NE]	19/39 (48,7 %)	5,8 [1,6; NE]	0,44 [0,19; 1,00]	0,0446
> 50 %	19/40 (47,5 %)	15,3 [0,7; NE]	20/34 (58,8 %)	2,1 [0,7; 11,7]	0,69 [0,36; 1,31]	0,2555
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	21/56 (37,5 %)	NE [15,3; NE]	34/55 (61,8 %)	2,5 [1,3; 7,7]	0,42 [0,24; 0,75]	0,0025
nein	9/16 (56,3 %)	2,9 [0,7; NE]	8/19 (42,1 %)	7,1 [0,9; NE]	1,18 [0,45; 3,12]	0,7338
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	20/54 (37,0 %)	NE [15,3; NE]	32/53 (60,4 %)	2,7 [1,3; 7,7]	0,44 [0,25; 0,80]	0,0053
nein	10/18 (55,6 %)	11,5 [0,7; NE]	10/21 (47,6 %)	7,1 [0,9; NE]	0,94 [0,38; 2,32]	0,8996
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	20/49 (40,8 %)	NE [1,9; NE]	30/50 (60,0 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,56 [0,32; 1,00]	0,0483
Japan / Rest der Welt	10/23 (43,5 %)	19,3 [7,1; NE]	12/24 (50,0 %)	7,7 [1,3; NE]	0,52 [0,21; 1,30]	0,1570
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/34 (44,1 %)	19,7 [1,2; NE]	18/31 (58,1 %)	2,5 [1,2; NE]	0,64 [0,32; 1,31]	0,2215
≥ 75 Jahre	15/38 (39,5 %)	NE [7,1; NE]	24/43 (55,8 %)	2,7 [1,4; 11,7]	0,47 [0,24; 0,92]	0,0252
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	16/45 (35,6 %)	NE [15,3; NE]	31/51 (60,8 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,43 [0,23; 0,79]	0,0053

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 2	14/27 (51,9 %)	18,4 [0,7; NE]	11/23 (47,8 %)	3,8 [1,3; NE]	0,88 [0,39; 2,02]	0,7672
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	11/31 (35,5 %)	NE [1,1; NE]	21/37 (56,8 %)	5,8 [1,3; 11,7]	0,52 [0,25; 1,11]	0,0859
Männlich	19/41 (46,3 %)	19,3 [6,0; NE]	21/37 (56,8 %)	2,7 [0,9; NE]	0,58 [0,31; 1,10]	0,0914
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/11 (63,6 %)	1,9 [0,6; NE]	5/12 (41,7 %)	11,7 [1,1; NE]	1,54 [0,48; 4,93]	0,4671
Asiatisch	5/15 (33,3 %)	NE [15,3; NE]	11/19 (57,9 %)	2,7 [0,6; NE]	0,17 [0,04; 0,79]	0,0108
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	18/46 (39,1 %)	NE [2,9; NE]	26/43 (60,5 %)	2,7 [1,3; 7,1]	0,55 [0,30; 1,00]	0,0481
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	19/51 (37,3 %)	NE [11,5; NE]	31/52 (59,6 %)	2,5 [1,3; 8,8]	0,41 [0,23; 0,75]	0,0031
Hohes Risiko	7/16 (43,8 %)	NE [0,5; NE]	10/19 (52,6 %)	3,5 [0,5; NE]	0,85 [0,32; 2,26]	0,7420
Anderes	4/5 (80,0 %)	0,7 [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	7,7 [NE; NE]	2,49 [0,26; 24,12]	0,4168
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/16 (31,3 %)	NE [1,1; NE]	14/24 (58,3 %)	1,5 [0,7; NE]	0,44 [0,16; 1,22]	0,1049
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	15/28 (53,6 %)	6,0 [0,9; NE]	14/26 (53,8 %)	7,1 [0,9; NE]	0,91 [0,44; 1,91]	0,8128
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	10/28 (35,7 %)	NE [15,3; NE]	14/24 (58,3 %)	3,8 [1,3; NE]	0,35 [0,14; 0,86]	0,0182
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	20/51 (39,2 %)	NE [6,0; NE]	31/49 (63,3 %)	2,5 [1,3; 8,8]	0,51 [0,28; 0,90]	0,0191
> 5 × 10 ⁹ /l	10/21 (47,6 %)	15,3 [1,8; NE]	11/25 (44,0 %)	3,8 [1,3; NE]	0,62 [0,24; 1,60]	0,3222

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	9/31 (29,0 %)	NE [7,1; NE]	21/39 (53,8 %)	5,8 [1,6; NE]	0,40 [0,18; 0,87]	0,0176
> 50 %	20/40 (50,0 %)	18,4 [0,7; NE]	21/35 (60,0 %)	2,1 [0,7; 11,7]	0,63 [0,33; 1,20]	0,1546
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
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	15/42 (35,7 %)	19,7 [7,1; NE]	27/46 (58,7 %)	2,1 [1,3; 11,7]	0,44 [0,23; 0,84]	0,0109
nein	8/16 (50,0 %)	19,3 [0,7; NE]	7/19 (36,8 %)	8,8 [2,4; NE]	1,31 [0,47; 3,64]	0,6031
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	15/39 (38,5 %)	NE [1,8; NE]	24/43 (55,8 %)	3,8 [1,3; 8,8]	0,58 [0,30; 1,10]	0,0925
Japan / Rest der Welt	8/19 (42,1 %)	15,3 [7,1; NE]	10/22 (45,5 %)	NE [0,9; NE]	0,62 [0,23; 1,67]	0,3403
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/20 (50,0 %)	15,3 [0,7; NE]	11/23 (47,8 %)	3,8 [1,1; NE]	0,84 [0,35; 2,05]	0,7069
≥ 75 Jahre	13/38 (34,2 %)	19,3 [6,0; NE]	23/42 (54,8 %)	2,7 [1,4; 8,8]	0,48 [0,24; 0,95]	0,0320

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	13/36 (36,1 %)	15,3 [7,1; NE]	24/44 (54,5 %)	5,8 [1,4; 11,7]	0,52 [0,26; 1,02]	0,0531
≥ 2	10/22 (45,5 %)	19,7 [0,7; NE]	10/21 (47,6 %)	3,8 [1,3; NE]	0,87 [0,35; 2,14]	0,7545
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/25 (28,0 %)	NE [2,9; NE]	16/33 (48,5 %)	8,8 [1,3; NE]	0,49 [0,20; 1,21]	0,1167
Männlich	16/33 (48,5 %)	15,3 [1,8; NE]	18/32 (56,3 %)	2,1 [0,9; NE]	0,70 [0,36; 1,39]	0,3090
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	7,1 [0,5; NE]	4/11 (36,4 %)	11,7 [1,1; NE]	1,32 [0,34; 5,11]	0,6861
Asiatisch	4/12 (33,3 %)	15,3 [0,6; NE]	9/17 (52,9 %)	2,7 [0,5; NE]	0,26 [0,06; 1,23]	0,0678
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	14/37 (37,8 %)	NE [1,8; NE]	21/37 (56,8 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,57 [0,29; 1,12]	0,0992
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	15/41 (36,6 %)	19,7 [6,0; NE]	27/46 (58,7 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,45 [0,23; 0,86]	0,0140
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	NE [0,5; NE]	7/16 (43,8 %)	5,8 [0,5; NE]	0,75 [0,24; 2,40]	0,6292
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/14 (28,6 %)	NE [1,1; NE]	13/20 (65,0 %)	1,3 [0,5; NE]	0,31 [0,10; 0,97]	0,0342
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/21 (52,4 %)	7,1 [0,9; NE]	9/22 (40,9 %)	7,1 [1,6; NE]	1,14 [0,47; 2,77]	0,7674
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	8/23 (34,8 %)	19,7 [1,6; NE]	12/23 (52,2 %)	3,8 [1,3; NE]	0,47 [0,18; 1,22]	0,1111

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	16/41 (39,0 %)	19,3 [2,9; NE]	25/44 (56,8 %)	2,7 [1,3; NE]	0,60 [0,32; 1,13]	0,1104
> 5 × 10 ⁹ /l	7/17 (41,2 %)	15,3 [1,8; NE]	9/21 (42,9 %)	3,8 [1,3; NE]	0,57 [0,20; 1,65]	0,2936
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	7/23 (30,4 %)	NE [6,0; NE]	16/35 (45,7 %)	8,8 [2,1; NE]	0,56 [0,23; 1,36]	0,1934
> 50 %	15/34 (44,1 %)	19,3 [1,6; NE]	18/30 (60,0 %)	2,1 [0,7; 11,7]	0,57 [0,28; 1,14]	0,1086
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	17/44 (38,6 %)	19,7 [15,3; NE]	30/48 (62,5 %)	2,4 [1,3; 8,8]	0,41 [0,22; 0,76]	0,0040
nein	8/14 (57,1 %)	2,9 [0,7; NE]	7/18 (38,9 %)	7,1 [0,9; NE]	1,31 [0,47; 3,68]	0,6098
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	16/42 (38,1 %)	NE [7,1; NE]	28/46 (60,9 %)	2,1 [1,3; 7,7]	0,43 [0,22; 0,82]	0,0081
nein	9/16 (56,3 %)	11,5 [0,7; NE]	9/20 (45,0 %)	7,1 [0,9; NE]	1,03 [0,40; 2,64]	0,9573
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	16/39 (41,0 %)	NE [1,9; NE]	26/44 (59,1 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,56 [0,30; 1,05]	0,0681
Japan / Rest der Welt	9/19 (47,4 %)	18,4 [7,1; NE]	11/22 (50,0 %)	7,7 [0,9; NE]	0,56 [0,22; 1,45]	0,2289
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/20 (50,0 %)	15,3 [0,7; NE]	13/23 (56,5 %)	3,8 [1,0; NE]	0,73 [0,31; 1,72]	0,4697

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

Endpunkt Subgruppe	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
≥ 75 Jahre	15/38 (39,5 %)	NE [7,1; NE]	24/43 (55,8 %)	2,7 [1,4; 11,7]	0,47 [0,24; 0,92]	0,0252
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	13/36 (36,1 %)	NE [7,1; NE]	27/45 (60,0 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,43 [0,22; 0,84]	0,0113
≥ 2	12/22 (54,5 %)	11,5 [0,7; NE]	10/21 (47,6 %)	3,8 [1,3; NE]	0,90 [0,37; 2,18]	0,8134
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	8/25 (32,0 %)	NE [2,9; NE]	18/34 (52,9 %)	7,7 [1,3; NE]	0,47 [0,20; 1,12]	0,0833
Männlich	17/33 (51,5 %)	15,3 [1,9; 19,7]	19/32 (59,4 %)	2,1 [0,9; NE]	0,63 [0,32; 1,23]	0,1721
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	7,1 [0,5; NE]	4/11 (36,4 %)	11,7 [1,1; NE]	1,38 [0,36; 5,28]	0,6405
Asiatisch	5/12 (41,7 %)	19,7 [0,6; NE]	10/17 (58,8 %)	2,7 [0,5; NE]	0,22 [0,05; 1,00]	0,0323
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	15/37 (40,5 %)	NE [1,8; NE]	23/38 (60,5 %)	2,4 [1,2; 8,8]	0,55 [0,28; 1,06]	0,0679
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	17/41 (41,5 %)	19,7 [7,1; NE]	28/47 (59,6 %)	2,7 [1,3; 11,7]	0,46 [0,24; 0,87]	0,0138
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	NE [0,5; NE]	8/16 (50,0 %)	5,8 [0,5; NE]	0,68 [0,22; 2,10]	0,4962
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	7,7 [NE; NE]	2,30 [0,21; 25,65]	0,4855
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/14 (28,6 %)	NE [1,1; NE]	13/20 (65,0 %)	1,3 [0,5; NE]	0,32 [0,10; 0,98]	0,0350
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/21 (52,4 %)	7,1 [0,9; NE]	11/23 (47,8 %)	7,7 [1,6; NE]	1,04 [0,45; 2,41]	0,9327
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	10/23 (43,5 %)	19,7 [1,6; NE]	13/23 (56,5 %)	3,8 [1,3; NE]	0,46 [0,19; 1,15]	0,0903

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

Endpunkt Subgruppe	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) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	17/41 (41,5 %)	19,7 [2,9; NE]	28/45 (62,2 %)	2,4 [1,1; 11,7]	0,53 [0,29; 0,99]	0,0436
> 5 × 10 ⁹ /l	8/17 (47,1 %)	15,3 [1,8; NE]	9/21 (42,9 %)	7,1 [1,3; NE]	0,56 [0,19; 1,61]	0,2767
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	8/23 (34,8 %)	NE [6,0; NE]	18/35 (51,4 %)	7,7 [1,6; NE]	0,54 [0,23; 1,24]	0,1370
> 50 %	16/34 (47,1 %)	19,3 [1,6; NE]	19/31 (61,3 %)	1,3 [0,7; 11,7]	0,51 [0,25; 1,03]	0,0567
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; 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; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						