

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (Tibsovo[®])

Servier Deutschland GmbH

Modul 4 A – Anhang 4-G

Erwachsene 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.....	4
Anhang 4-G: Darstellung der Subgruppenanalysen mit signifikantem und nicht-signifikantem Interaktionstest für die Gesamtpopulation der Studie AGILE	5

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4G-1: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 4G-2: Subgruppenergebnisse für Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	10
Tabelle 4G-3: Subgruppenergebnisse für komplette Remission (CR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	13
Tabelle 4G-4: Subgruppenergebnisse für komplette Remission und komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CR+CRh) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	16
Tabelle 4G-5: Subgruppenergebnisse für objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	19
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.....	22
Tabelle 4G-7: Subgruppenergebnisse für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	25
Tabelle 4G-8: Subgruppenergebnisse für keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
Tabelle 4G-9: Subgruppenergebnisse für jegliche Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4G-10: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4G-11: Subgruppenergebnisse für schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4G-12: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4G-13: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4G-14: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4G-15: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4G-16: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4G-17: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75

Tabelle 4G-18: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4G-19: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4G-20: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4G-21: 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.....	95
Tabelle 4G-22: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Obstipation in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4G-23: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4G-24: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4G-25: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4G-26: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4G-27: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Appetit vermindert in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4G-28: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Hypokaliämie in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4G-29: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129

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 für die Gesamtpopulation 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
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
<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
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
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

Medizinischer 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
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
$> 50 \%$	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

Medizinischer 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-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
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
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

Medizinischer 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; 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 amerikani- sche 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
$> 50 \%$	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

Medizinischer 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
<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 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
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
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

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	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 amerikanische 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
CR+CRh; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	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

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 %	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
<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; 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</p>						

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
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
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

Medizinischer 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
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 amerikani- sche 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
$> 50 \%$	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

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]
<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 Ansprechrate; 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
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
> 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

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
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
<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 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
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
Männlich	13/42 (31,0 %)	NE [3,7; NE]	6/38 (15,8 %)	NE [NE; NE]	1,29 [0,48; 3,43]	0,6125

Medizinischer 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]	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						
≤ 5 × 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 × 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						
≤ 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						
≤ 5 × 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 × 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						
≤ 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
<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-8: 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
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
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

Medizinischer 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
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
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

Medizinischer 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
> 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
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

Medizinischer 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
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
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

Medizinischer 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
> 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
<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; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-9: Subgruppenergebnisse für jegliche 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
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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

Medizinischer 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 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 × 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
Jegliche Infektionen; 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

Medizinischer 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						
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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

Medizinischer 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; 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
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 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 × 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
Jegliche Infektionen; 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

 Medizinischer 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-10: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende 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
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwerwiegende Infektionen; 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 Infektionen; 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 Infektionen; 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 Infektionen; 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 Infektionen; 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
Schwerwiegende Infektionen; 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

Medizinischer 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 Infektionen; 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 Infektionen; 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 Infektionen; 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 Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 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 × 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
Schwerwiegende Infektionen; 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

Medizinischer 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 Infektionen; 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 Infektionen; 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 Infektionen; 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 Infektionen; 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 Infektionen; 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
≥ 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 Infektionen; 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

Medizinischer 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 Infektionen; 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 Infektionen; 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 Infektionen; 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 Infektionen; 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
Schwerwiegende Infektionen; 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

 Medizinischer 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; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-11: Subgruppenergebnisse für schwere Infektionen (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
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	26/55 (47,3 %)	7,1 [1,6; NE]	37/55 (67,3 %)	2,3 [1,3; 3,8]	0,60 [0,36; 0,99]	0,0450
nein	9/16 (56,3 %)	1,8 [0,7; NE]	8/18 (44,4 %)	7,1 [0,9; NE]	1,30 [0,50; 3,39]	0,5872
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	24/53 (45,3 %)	19,6 [1,6; NE]	35/53 (66,0 %)	2,2 [1,2; 3,8]	0,59 [0,35; 0,99]	0,0439
nein	11/18 (61,1 %)	2,8 [0,7; NE]	10/20 (50,0 %)	7,1 [0,9; NE]	1,36 [0,57; 3,25]	0,4905
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	22/48 (45,8 %)	6,0 [1,2; NE]	31/49 (63,3 %)	2,5 [1,3; 7,1]	0,68 [0,39; 1,18]	0,1714
Japan / Rest der Welt	13/23 (56,5 %)	2,8 [0,7; NE]	14/24 (58,3 %)	2,1 [0,9; NE]	0,81 [0,38; 1,74]	0,5874
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	17/33 (51,5 %)	2,9 [0,9; NE]	18/31 (58,1 %)	2,3 [1,1; NE]	0,84 [0,43; 1,63]	0,6014
≥ 75 Jahre	18/38 (47,4 %)	7,1 [1,3; NE]	27/42 (64,3 %)	2,4 [1,3; 7,1]	0,63 [0,35; 1,16]	0,1347
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	21/45 (46,7 %)	7,1 [1,3; NE]	34/50 (68,0 %)	2,1 [1,1; 5,8]	0,59 [0,34; 1,02]	0,0558
≥ 2	14/26 (53,8 %)	1,9 [0,7; NE]	11/23 (47,8 %)	2,7 [1,3; NE]	1,09 [0,48; 2,44]	0,8415
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	13/30 (43,3 %)	NE [0,9; NE]	22/36 (61,1 %)	2,5 [1,3; 11,7]	0,69 [0,35; 1,39]	0,2981
Männlich	22/41 (53,7 %)	6,0 [1,3; NE]	23/37 (62,2 %)	2,1 [0,7; 7,1]	0,74 [0,41; 1,33]	0,3059

Medizinischer 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 Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/11 (63,6 %)	1,9 [0,6; NE]	8/12 (66,7 %)	2,2 [0,3; 11,7]	0,99 [0,36; 2,74]	0,9787
Asiatisch	7/15 (46,7 %)	19,6 [0,6; NE]	13/19 (68,4 %)	1,5 [0,5; NE]	0,43 [0,16; 1,14]	0,0799
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 %)	6,0 [0,9; NE]	24/42 (57,1 %)	3,5 [1,6; 8,8]	0,80 [0,45; 1,45]	0,4695
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	23/50 (46,0 %)	19,6 [1,6; NE]	33/51 (64,7 %)	2,3 [1,3; 7,1]	0,61 [0,35; 1,04]	0,0685
Hohes Risiko	8/16 (50,0 %)	2,9 [0,5; NE]	11/19 (57,9 %)	3,0 [0,5; NE]	0,84 [0,34; 2,12]	0,7150
Anderes	4/5 (80,0 %)	0,7 [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,2; NE]	4,11 [0,44; 38,03]	0,1798
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	7/16 (43,8 %)	NE [1,1; NE]	15/24 (62,5 %)	1,5 [0,7; NE]	0,57 [0,23; 1,41]	0,2162
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	18/28 (64,3 %)	2,8 [0,7; 7,1]	14/25 (56,0 %)	3,5 [0,9; NE]	1,14 [0,56; 2,31]	0,7141
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	10/27 (37,0 %)	19,6 [1,5; NE]	16/24 (66,7 %)	2,5 [1,3; 11,7]	0,51 [0,23; 1,15]	0,0982
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	24/50 (48,0 %)	6,0 [1,3; NE]	31/48 (64,6 %)	2,2 [1,3; 8,8]	0,70 [0,41; 1,19]	0,1879
> 5 × 10 ⁹ /l	11/21 (52,4 %)	7,1 [0,8; NE]	14/25 (56,0 %)	3,0 [1,2; NE]	0,76 [0,34; 1,70]	0,5099
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	11/30 (36,7 %)	NE [2,9; NE]	20/39 (51,3 %)	5,8 [2,1; NE]	0,58 [0,28; 1,22]	0,1488
> 50 %	23/40 (57,5 %)	1,9 [0,7; NE]	25/34 (73,5 %)	1,3 [0,6; 3,5]	0,74 [0,42; 1,31]	0,3024

Medizinischer 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						
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	27/56 (48,2 %)	18,4 [1,9; NE]	37/55 (67,3 %)	2,3 [1,3; 4,4]	0,60 [0,36; 0,99]	0,0431
nein	10/16 (62,5 %)	1,8 [0,7; NE]	10/19 (52,6 %)	1,7 [0,9; NE]	1,12 [0,46; 2,72]	0,8014
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	25/54 (46,3 %)	19,6 [1,6; NE]	35/53 (66,0 %)	2,3 [1,3; 4,4]	0,58 [0,34; 0,98]	0,0400
nein	12/18 (66,7 %)	2,8 [0,7; NE]	12/21 (57,1 %)	2,4 [0,9; NE]	1,08 [0,48; 2,43]	0,8480
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	23/49 (46,9 %)	11,5 [1,5; NE]	32/50 (64,0 %)	2,5 [1,3; 7,1]	0,66 [0,38; 1,13]	0,1279
Japan / Rest der Welt	14/23 (60,9 %)	2,8 [0,7; NE]	15/24 (62,5 %)	2,1 [0,9; NE]	0,76 [0,36; 1,61]	0,4775
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	17/34 (50,0 %)	19,6 [0,9; NE]	20/31 (64,5 %)	2,3 [1,1; 4,4]	0,73 [0,38; 1,40]	0,3422
≥ 75 Jahre	20/38 (52,6 %)	7,1 [1,3; NE]	27/43 (62,8 %)	2,4 [1,3; 8,8]	0,67 [0,37; 1,21]	0,1854
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	21/45 (46,7 %)	7,1 [1,3; NE]	35/51 (68,6 %)	2,1 [1,0; 5,8]	0,59 [0,34; 1,01]	0,0516
≥ 2	16/27 (59,3 %)	2,9 [0,7; NE]	12/23 (52,2 %)	3,8 [1,3; NE]	0,95 [0,44; 2,08]	0,9010
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	14/31 (45,2 %)	18,4 [0,9; NE]	24/37 (64,9 %)	2,4 [1,3; 8,8]	0,64 [0,33; 1,26]	0,1958
Männlich	23/41 (56,1 %)	6,0 [1,3; NE]	23/37 (62,2 %)	2,1 [0,9; 7,1]	0,73 [0,41; 1,32]	0,2955

Medizinischer 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 Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	7/11 (63,6 %)	1,9 [0,6; NE]	7/12 (58,3 %)	3,0 [0,3; NE]	1,20 [0,42; 3,44]	0,7332
Asiatisch	8/15 (53,3 %)	18,4 [0,6; NE]	14/19 (73,7 %)	1,5 [0,5; 4,4]	0,41 [0,16; 1,07]	0,0588
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	22/46 (47,8 %)	11,5 [1,1; NE]	26/43 (60,5 %)	2,5 [1,4; 8,8]	0,74 [0,42; 1,32]	0,3059
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	25/51 (49,0 %)	18,4 [1,8; NE]	33/52 (63,5 %)	2,3 [1,3; 8,8]	0,61 [0,36; 1,04]	0,0651
Hohes Risiko	8/16 (50,0 %)	2,9 [0,5; NE]	13/19 (68,4 %)	3,0 [0,5; 5,8]	0,75 [0,31; 1,81]	0,5167
Anderes	4/5 (80,0 %)	0,7 [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,2; NE]	4,11 [0,44; 38,03]	0,1798
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	7/16 (43,8 %)	NE [1,1; NE]	16/24 (66,7 %)	1,5 [0,7; NE]	0,54 [0,22; 1,31]	0,1633
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	18/28 (64,3 %)	2,8 [0,7; 7,1]	15/26 (57,7 %)	3,5 [0,9; NE]	1,12 [0,56; 2,24]	0,7423
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	12/28 (42,9 %)	NE [1,5; NE]	16/24 (66,7 %)	2,5 [1,3; 11,7]	0,50 [0,23; 1,09]	0,0760
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	25/51 (49,0 %)	18,4 [1,6; NE]	33/49 (67,3 %)	2,2 [1,3; 5,8]	0,66 [0,39; 1,12]	0,1209
> 5 × 10 ⁹ /l	12/21 (57,1 %)	7,1 [0,8; NE]	14/25 (56,0 %)	3,0 [1,2; NE]	0,73 [0,33; 1,64]	0,4512
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	12/31 (38,7 %)	NE [2,9; NE]	20/39 (51,3 %)	5,8 [2,1; NE]	0,59 [0,29; 1,21]	0,1479
> 50 %	24/40 (60,0 %)	1,9 [0,7; 19,6]	27/35 (77,1 %)	1,3 [0,7; 3,5]	0,69 [0,39; 1,20]	0,1851

Medizinischer 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; 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; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4G-12: 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
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
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)	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
<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-13: 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
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
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

Medizinischer 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]	1,32 [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
<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-14: 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
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
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

Medizinischer 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	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
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

Medizinischer 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						
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
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

Medizinischer 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: 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
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

Medizinischer 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; 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-15: 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						
≤ 5 × 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 × 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						
≤ 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
<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-16: 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
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
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

Medizinischer 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) 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						
≤ 5 × 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 × 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) 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

Medizinischer 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) 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
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

Medizinischer 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: 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						
≤ 5 × 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 × 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) 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

Medizinischer 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-17: 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
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
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						

Medizinischer 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
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						
≤ 5 × 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 × 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
<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-18: 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
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
<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-19: 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
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
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

Medizinischer 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, 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						
≤ 5 × 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 × 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, 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

Medizinischer 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, 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
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

Medizinischer 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: 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: Zyto genetisches 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
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; 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
<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-20: 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
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						
≤ 5 × 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 × 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
<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-21: 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
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
≥ 2	1/26 (3,8 %)	NE [12,7; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [2,8; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0052

Medizinischer 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: 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
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	9/50 (18,0 %)	NE [NE; NE]	19/48 (39,6 %)	9,8 [1,7; NE]	0,36 [0,16; 0,81]	0,0105

Medizinischer 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	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.]	–
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

Medizinischer 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: 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.]	–
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

Medizinischer 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	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						
≤ 5 × 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 × 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						
≤ 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
<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-22: 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
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
<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-23: 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
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
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

Medizinischer 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	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						
≤ 5 × 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 × 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
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

Medizinischer 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 %	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
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

Medizinischer 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	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						
≤ 5 × 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 × 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
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

Medizinischer 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 %	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

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

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

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

AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; 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

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

Tabelle 4G-24: 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
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
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

Medizinischer 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	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						
≤ 5 × 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 × 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
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

Medizinischer 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; 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-25: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen 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
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; 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 Knochenkrankungen; 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 Knochenkrankungen; 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 Knochenkrankungen; 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 Knochenkrankungen; 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
<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-26: 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 Prüfarztbewertung 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-27: 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
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-28: 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
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						
≤ 5 × 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 × 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 Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis 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-29: 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
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						
≤ 5 × 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 × 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
<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>						