

**„Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ivosidenib (TIBSOVO®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 4 A – Anhang 4-I

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	10
Anhang 4-I: Darstellung der der Ergebnisse für die adaptierte AML-Subpopulation der Studie AGILE	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4I-1: Charakterisierung der adaptierten AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	13
Tabelle 4I-2: Geplante und tatsächliche Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt der adaptierten AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	18
Tabelle 4I-3: Verabreichte Folgetherapien der adaptierten AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	20
Tabelle 4I-4: Charakterisierung der adaptierten AML-Subpopulation*	22
Tabelle 4I-5: Ergebnisse für Gesamtüberleben der adaptierten AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	23
Tabelle 4I-6: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben der adaptierten AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	24
Tabelle 4I-7: Ergebnisse für Tumoransprechen für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	26
Tabelle 4I-8: Dauer des Ansprechens für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	26
Tabelle 4I-9: Gründe für eine Transfusion während der Behandlung für die AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	28
Tabelle 4I-10: Zeit bis zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit für die AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	28
Tabelle 4I-11: Ergebnisse für Transfusionsfreiheit für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	30
Tabelle 4I-12: Ergebnisse für Transfusionsfreiheit bei Patienten, die mindestens 24 Wochen beobachtet wurden, für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie... 30	30
Tabelle 4I-13: Ergebnisse für Infektionen für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	31
Tabelle 4I-14: Ergebnisse für UE für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	35
Tabelle 4I-15: Ergebnisse für UE nach SOC und PT für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	45
Tabelle 4I-16: Ergebnisse für schwerwiegende UE (SUE) nach SOC und PT für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	58
Tabelle 4I-17: Ergebnisse für schwere UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	62
Tabelle 4I-18: Ergebnisse für UE, die zum Tod führen, nach SOC und PT, für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	68
Tabelle 4I-19: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT, für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	70

Tabelle 4I-20: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	74
Tabelle 4I-21: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Wirksamkeit für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	76
Tabelle 4I-22: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Verträglichkeit für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	77
Tabelle 4I-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die adaptierte AML-Subpopulation für AGILE – Teil 1.....	78
Tabelle 4I-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die adaptierte AML-Subpopulation für AGILE – Teil 2.....	82
Tabelle 4I-25: Subgruppenergebnisse für keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	86
Tabelle 4I-26: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende Infektionen für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	86
Tabelle 4I-27: Subgruppenergebnisse für UE für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	88
Tabelle 4I-28: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	98
Tabelle 4I-29: Subgruppenergebnisse für SUE nach SOC und PT für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	23
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	24
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für Ereignisfreies Überleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	25
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	27
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	29
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	29
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für jegliche Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	32
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für jegliche Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	32
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	33
Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	33
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	34
Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	34
Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	37
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	37

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	38
Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	38
Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	39
Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	39
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	40
Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	40
Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	41
Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	41
Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	42
Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation a in der AGILE-Studie	42
Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	43
Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation a in der AGILE-Studie	43
Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	44

Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	44
Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	52
Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	52
Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	53
Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	53
Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	54
Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Elektrokardiogramm QT verlängert zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	54
Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	55
Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	55
Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	56
Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	56
Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit zum Datenschnitt der	

Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	57
Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Elektrokardiogramm QT verlängert zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	57
Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	61
Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	61
Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	67
Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	67
Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	87
Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	88
Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	90
Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	90
Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	91
Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	91

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	92
Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	92
Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	93
Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	93
Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	94
Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	94
Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	95
Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	95
Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	96
Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	96
Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	97
Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	99

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie.....	99
Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	100
Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	100
Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	101
Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie	102

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
BMI	Body-Maß-Index
BSA	Body Surface Area
cm	Zentimeter
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
dl	Deziliter
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	Elektronische Case Report Form
HR	Hazard Ratio
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
IDH1	Isocitrat-Dehydrogenase-1
IRT	Interactive Response Technology
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
m	Meter
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter

Abkürzung	Bedeutung
MLFS	Morphologisch leukämiefreier Zustand
MPD	Myeloproliferative Krankheit
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. b.	nicht berechenbar
NE	nicht schätzbar
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrage
OS	Gesamtüberleben
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WBC	Leukozytenzahl
WHO	World Health Organization

Anhang 4-I: Darstellung der der Ergebnisse für die adaptierte AML-Subpopulation der Studie AGILE

Charakterisierung der adaptierten AML-Subpopulation der Studie AGILE

Tabelle 4I-1: Charakterisierung der adaptierten AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 66	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 67
Alter: MW (SD)	75,6 (5,96)	76,1 (6,57)	75,6 (5,96)	76,3 (6,61)
Median	77,0	76,0	77,0	76,0
Altersgruppen: n (%)				
< 65	3 (5,1)	2 (3,0)	3 (5,1)	2 (3,0)
≥ 65	56 (94,9)	64 (97,0)	56 (94,9)	65 (97,0)
< 75	20 (33,9)	23 (34,8)	20 (33,9)	23 (34,3)
≥ 75	39 (66,1)	43 (65,2)	39 (66,1)	44 (65,7)
Geschlecht: n (%)				
Weiblich	25 (42,4)	33 (50,0)	25 (42,4)	34 (50,7)
Männlich	34 (57,6)	33 (50,0)	34 (57,6)	33 (49,3)
Geographische Region: n (%)				
USA / Kanada	2 (3,4)	3 (4,5)	2 (3,4)	3 (4,5)
Westeuropa / Israel / Australien	37 (62,7)	41 (62,1)	37 (62,7)	42 (62,7)
Japan	3 (5,1)	3 (4,5)	3 (5,1)	3 (4,5)
Rest der Welt	17 (28,8)	19 (28,8)	17 (28,8)	19 (28,4)
Ethnische Zugehörigkeit: n (%)				
Asiatisch	12 (20,3)	17 (25,8)	12 (20,3)	17 (25,4)
Weiß	10 (16,9)	11 (16,7)	10 (16,9)	11 (16,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	2 (3,0)	0	2 (3,0)
Andere	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Nicht berichtet	36 (61,0)	36 (54,5)	36 (61,0)	37 (55,2)

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

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 66	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 67
Größe (cm)				
n	58	66	58	67
MW (SD)	167,39 (10,584)	163,51 (9,597)	167,39 (10,584)	163,39 (9,580)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	168,00 (158,00; 176,80)	162,15 (156,00; 170,00)	168,00 (158,00; 176,80)	162,00 (155,00; 170,00)
Minimum, Maximum	143,0; 188,0	145,0; 184,0	143,0; 188,0	145,0; 184,0
Gewicht zu Studienbeginn (kg)				
n	58	66	58	67
MW (SD)	73,95 (12,009)	68,80 (16,108)	73,95 (12,009)	68,67 (16,021)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	73,30 (67,00; 78,90)	64,25 (56,00; 81,40)	73,30 (67,00; 78,90)	64,00 (56,00; 81,40)
Minimum, Maximum	34,0; 105,0	38,0; 116,0	34,0; 105,0	38,0; 116,0
BMI (kg/m ²)				
n	58	66	58	67
MW (SD)	26,47 (4,542)	25,62 (5,025)	26,47 (4,542)	25,62 (4,988)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	25,33 (23,46; 28,99)	25,11 (22,44; 27,72)	25,33 (23,46; 28,99)	25,02 (22,44; 27,72)
Minimum; Maximum	16,6; 42,0	16,4; 41,1	16,6; 42,0	16,4; 41,1
BSA (m ²)				
n	58	65	58	66
MW (SD)	1,836 (0,1750)	1,740 (0,2212)	1,836 (0,1750)	1,738 (0,2202)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	1,840 (1,750; 1,940)	1,700 (1,580; 1,880)	1,840 (1,750; 1,940)	1,690 (1,580; 1,880)
Minimum; Maximum	1,17; 2,20	1,27; 2,36	1,17; 2,20	1,27; 2,36

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

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 66	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 67
Krankheitstyp: n (%)				
Art der AML, Prüfarzt				
De-novo	43 (72,9)	46 (69,7)	43 (72,9)	46 (68,7)
Sekundäre	16 (27,1)	20 (30,3)	16 (27,1)	21 (31,3)
Behandlungsbezogene AML	2 (3,4)	1 (1,5)	2 (3,4)	1 (1,5)
Vorhergehende MDS	8 (13,6)	12 (18,2)	8 (13,6)	13 (19,4)
Vorhergehende MPD	4 (6,8)	7 (10,6)	4 (6,8)	7 (10,4)
Andere	2 (3,4)	0	2 (3,4)	0
Art der AML, IWRS				
De-novo	45 (76,3)	48 (72,7)	45 (76,3)	48 (71,6)
Sekundäre	14 (23,7)	18 (27,3)	14 (23,7)	19 (28,4)
ECOG-PS zu Studienbeginn: n (%)				
0	10 (16,9)	9 (13,6)	10 (16,9)	9 (13,4)
1	27 (45,8)	35 (53,0)	27 (45,8)	36 (53,7)
2	22 (37,3)	22 (33,3)	22 (37,3)	22 (32,8)
IDH1-Mutationstyp: n (%)				
R132C	37 (62,7)	45 (68,2)	37 (62,7)	46 (68,7)
R132G	4 (6,8)	3 (4,5)	4 (6,8)	3 (4,5)
R132H	12 (20,3)	11 (16,7)	12 (20,3)	11 (16,4)
R132L	2 (3,4)	0	2 (3,4)	0
R132S	2 (3,4)	6 (9,1)	2 (3,4)	6 (9,0)
Wildtyp ^a	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0
Fehlend ^a	1 (1,7)	1 (1,5)	1 (1,7)	1 (1,5)
Zytogenetisches Ergebnis basierend auf lokaler Testung, n (%)				
Normaler Karyotyp	28 (47,5)	28 (42,4)	28 (47,5)	29 (43,3)
Abnormaler Karyotyp	22 (37,3)	26 (39,4)	22 (37,3)	26 (38,8)

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

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 66	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 67
Fehlend	9 (15,3)	12 (18,2)	9 (15,3)	12 (17,9)
Zytogenetischer Risikostatus, Prüfarzt, n (%)				
Günstig	3 (5,1)	6 (9,1)	3 (5,1)	6 (9,0)
Intermediär	39 (66,1)	40 (60,6)	39 (66,1)	41 (61,2)
Ungünstig	14 (23,7)	17 (25,8)	14 (23,7)	17 (25,4)
Anderes	2 (3,4)	1 (1,5)	2 (3,4)	1 (1,5)
Fehlend	1 (1,7)	2 (3,0)	1 (1,7)	2 (3,0)
Knochenmarkspirat Blasten ^b n	58	64	58	65
MW (SD)	56,4 (23,29)	53,1 (23,75)	56,4 (23,29)	53,5 (23,80)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	56,5 (38,0; 76,0)	47,0 (32,5; 71,0)	56,5 (38,0; 76,0)	48,0 (33,0; 72,0)
Minimum; Maximum	20; 95	17; 100	20; 95	17; 100
Knochenmarksbiopsie Blasten n	6	9	6	9
MW (SD)	62,2 (19,90)	50,7 (24,43)	62,2 (19,90)	50,7 (24,43)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	62,5 (40,0; 80,0)	50,0 (25,0; 59,0)	62,5 (40,0; 80,0)	50,0 (25,0; 59,0)
Minimum; Maximum	40; 88	20; 90	40; 88	20; 90
Periphere Blutblasten n	46	54	46	55
MW (SD)	36,68 (31,025)	29,41 (31,433)	36,68 (31,025)	28,88 (31,393)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	29,50 (7,60; 68,00)	17,70 (2,00; 50,00)	29,50 (7,60; 68,00)	15,40 (0,50; 50,00)
Minimum; Maximum	0,0; 94,0	0,0; 98,0	0,0; 94,0	0,0; 98,0
WBC-Kategorie (10 ⁹ /l), n (%)				
< 15	54 (91,5)	53 (80,3)	54 (91,5)	54 (80,6)
15 – < 30	2 (3,4)	5 (7,6)	2 (3,4)	5 (7,5)

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

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 66	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 67
≥ 30	3 (5,1)	8 (12,1)	3 (5,1)	8 (11,9)
ANC-Kategorie (10 ⁹ /l), n (%)				
< 0,5	43 (72,9)	40 (60,6)	43 (72,9)	41 (61,2)
0,5 – < 1	4 (6,8)	9 (13,6)	4 (6,8)	9 (13,4)
≥ 1	10 (16,9)	15 (22,7)	10 (16,9)	15 (22,4)
Fehlend	2 (3,4)	2 (3,0)	2 (3,4)	2 (3,0)
Hämoglobinkategorie (10 ⁹ /l), n (%)				
< 80	15 (25,4)	12 (18,2)	15 (25,4)	13 (19,4)
≥ 80	44 (74,6)	54 (81,8)	44 (74,6)	54 (80,6)
Thrombozytenzahlkategorie (10 ⁹ /l), n (%)				
< 50	38 (64,4)	25 (37,9)	38 (64,4)	25 (37,3)
50 – < 100	12 (20,3)	17 (25,8)	12 (20,3)	17 (25,4)
≥ 100	9 (15,3)	24 (36,4)	9 (15,3)	25 (37,3)
Laktatdehydrogenase (LDH) (Einheiten/l)				
n	59	65	59	66
MW (SD)	337,00 (228,057)	362,55 (248,191)	337,00 (228,057)	361,52 (246,415)
Median (Erstes Quartil; drittes Quartil)	265,00 (214,00; 395,00)	308,00 (187,00; 421,00)	265,00 (214,00; 395,00)	304,50 (187,00; 421,00)
Minimum; Maximum	116,0; 1320,0	65,0; 1397,0	116,0; 1320,0	65,0; 1397,0
Kreatinin-Clearance ° der Kategorie I (ml/Minute), n (%)				
15 – < 40	4 (6,8)	7 (10,6)	4 (6,8)	7 (10,4)
40 – < 60	14 (23,7)	20 (30,3)	14 (23,7)	21 (31,3)
60 – < 90	24 (40,7)	28 (42,4)	24 (40,7)	28 (41,8)
≥ 90	16 (27,1)	11 (16,7)	16 (27,1)	11 (16,4)
Fehlend	1 (1,7)	0	1 (1,7)	0

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

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 66	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 67
Extramedulläre Erkrankung, n (%)				
Ja	4 (6,8)	2 (3,0)	4 (6,8)	2 (3,0)
Nein	47 (79,7)	57 (86,4)	47 (79,7)	58 (86,6)
Nicht bekannt	4 (6,8)	6 (9,1)	4 (6,8)	6 (9,0)
Nicht bewertet	4 (6,8)	1 (1,5)	4 (6,8)	1 (1,5)

a: Die IDH1-Mutation wurde bei diesen Personen durch lokale Tests bestätigt.

b: Für die Bestimmung von Knochenmarksblasten wird in erster Linie ein Knochenmarkspirat verwendet. Steht kein Knochenmarkspirat zur Verfügung, wird eine Knochenmarksbiopsie zur Beurteilung herangezogen.

c: Kreatinin-Clearance (ml/min) = (140 – Alter) × Gewicht zu Studienbeginn (kg) × (0,85 bei Frauen) / (72 × Serumkreatinin zu Studienbeginn [mg/dl]).

AML: Akute myeloische Leukämie; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; BMI: Body-Maß-Index; BSA: Body Surface Area, Körperoberfläche; cm: Zentimeter; dl: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; LDH: Laktatdehydrogenase; l: Liter; m: Meter; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; MPD: Myeloproliferative Krankheit; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; WBC: Leukozytenzahl

Tabelle 4I-2: Geplante und tatsächliche Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt der adaptierten AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Studie AG120-C-009 (AGILE)	Geplante Beobachtungsdauer		Tatsächliche Beobachtungsdauer Median (Min–Max)	
	Datenschnitt 18.03.2021	Datenschnitt 30.06.2022	Datenschnitt 18.03.2021 Median (Min; Max)	Datenschnitt 30.06.2022 Median (Min; Max)
OS Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	Bis zum Tod, bis zum Rücktritt des Patienten, bis zum Loss to Follow-up oder bis zum Ende der Studie durch den Sponsor.		9,03 (0,2; 29,0) ^a 4,02 (0,3; 30,0) ^a	17,71 (0,2; 44,5) ^a 5,16 (0,4; 46,2) ^a
EFS Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	Bis zum Versagen der Behandlung, bis zum Rezidiv, bis zum Tod, bis	Nicht erhoben	5,52 (0,0; 28,8) ^a 2,86 (0,0; 18,2) ^a	Nicht erhoben

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

Studie AG120-C-009 (AGILE)	Geplante Beobachtungsdauer		Tatsächliche Beobachtungsdauer Median (Min–Max)	
	Datenschnitt 18.03.2021	Datenschnitt 30.06.2022	Datenschnitt 18.03.2021 Median (Min; Max)	Datenschnitt 30.06.2022 Median (Min; Max)
Tumoransprechen Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	zur Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem 173 EFS-Ereignisse eingetreten sind, oder bis zu dem Zeitpunkt, der vom IDMC als notwendig erachtet wird.		8,36 (0,5; 28,8) ^a 4,53 (1,7; 18,4) ^a	
Dauer des Ansprechens Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin			4,50 (0,6; 22,1) ^b 8,87 (1,9; 14,1) ^b	Nicht erhoben
Transfusionsfreiheit Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	Behandlung, bis zum Rezidiv, bis zum Tod, bis zur Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis zu dem Zeitpunkt, an dem 173 EFS-Ereignisse eingetreten sind, oder bis zu dem Zeitpunkt, der vom IDMC als notwendig erachtet wird.		2,40 (0,0; 19,1) ^a 2,38 (0,0; 11,7) ^a	2,20 (0,0; 21,8) ^a 2,27 (0,0; 11,7) ^a
UE Ivosidenib + Azacitidin Placebo + Azacitidin	Bis vier Wochen (± 3 Tage) nach Behandlungsende.		7,93 (0,4; 29,2) ^c 3,71 (0,3; 21,0) ^c	12,09 (0,4; 47,0) ^c 4,02 (0,3; 27,2) ^c
<p>a: ITT-Population b: Patienten, die eine CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS erreicht haben c: Sicherheits-Population CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; EFS: Ereignisfreies Überleben; IDMC: Unabhängiges Datenüberwachungskomitee; ITT: Intention to treat; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; OS: Gesamtüberleben; PR: Partielle Remission; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

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

Tabelle 4I-3: Verabreichte Folgetherapien der adaptierten AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 66	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 67
Patienten mit Folgetherapien	12 (20,3)	14 (21,2)	17 (28,8)	21 (31,3)
Alle Folgetherapien				
Therapielinie				
Zweite Therapielinie	11 (18,6)	14 (21,2)	15 (25,4)	20 (29,9)
≥ Dritte Therapielinie	2 (3,4)	1 (1,5)	6 (10,2)	3 (4,5)
Therapieart				
Chemotherapie	6 (10,2)	9 (13,6)	8 (13,6)	13 (19,4)
BCL-2-Inhibitor	3 (5,1)	4 (6,1)	5 (8,5)	7 (10,4)
Hypomethylierende Substanzen	3 (5,1)	3 (4,5)	3 (5,1)	5 (7,5)
HSZT-Konditionierung	3 (5,1)	0 (0,0)	4 (6,8)	2 (3,0)
IDH1-Inhibitor	1 (1,7)	3 (4,5)	1 (1,7)	4 (6,0)
Immunotherapie	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)
Andere	1 (1,7)	1 (1,5)	3 (5,1)	2 (3,0)
Andere zielgerichtete Therapie	1 (1,7)	0 (0,0)	5 (8,5)	0 (0,0)
Allogene HSZT	3 (5,1)	1 (1,5)	4 (6,8)	2 (3,0)
Erste Folgetherapie				
Therapieart				
Chemotherapie	6 (10,2)	8 (12,1)	7 (11,9)	12 (17,9)
BCL-2-Inhibitor	2 (3,4)	2 (3,0)	3 (5,1)	3 (4,5)
Hypomethylierende Substanzen	2 (3,4)	3 (4,5)	2 (3,4)	4 (6,0)
HSZT-Konditionierung	2 (3,4)	0 (0,0)	2 (3,4)	1 (1,5)
IDH1-Inhibitor	0 (0,0)	2 (3,0)	0 (0,0)	2 (3,0)
Andere	1 (1,7)	1 (1,5)	2 (3,4)	2 (3,0)
Andere zielgerichtete Therapie	1 (1,7)	0 (0,0)	3 (5,1)	0 (0,0)

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

Gruppe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 66	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 67
Mehrere aufeinanderfolgende Therapien pro Patient sind zulässig. BCL-2: B-Zell-Lymphom-2-Protein; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IDH1: Isocitrat-Dehydrogenase-1				

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

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

Charakteristikum Kategorie	Ivosidenib + Azacitidin N = 59	Placebo + Azacitidin N = 67	Gesamt N = 126
Abdeckung Patienten der ITT Population (%)	80,8 %	89,3 %	85,1 %
Alterskategorien			
Patienten Alter ≥ 75 Jahre			
≥ 75Jahre mit mindestens einer Komorbidität n (%)	39 (66,1 %)	44 (65,7 %)	83 (65,9 %)
≥ 75Jahre Anzahl aller Komorbiditäten MW(SD)	11,1 (4,5)	10,8 (5,5)	10,9 (5,1)
Patienten Alter > 60-74 Jahre			
> 60-74 Jahre n (%)	20 (33,9 %)	23 (34,3 %)	43 (34,1 %)
> 60-74 Jahre Anzahl relevanter Komorbiditäten MW(SD)	2,4 (1,0)	2,4 (1,1)	2,4 (1,1)
ECOG-PS zu Studienbeginn 0 und 1 n (%)	10 (50,0 %)	11 (47,8 %)	21 (48,8 %)
ECOG-PS zu Studienbeginn 2 n (%)	10 (50,0 %)	12 (52,2 %)	22 (51,2 %)
Relevante Komorbiditäten bei Patienten Alter > 60-74 Jahre			
Mindestens eine Erkrankung des Herzens, der Leber, der Nieren oder der Lunge n (%)	14 (70,0 %)	15 (65,2 %)	29 (67,4 %)
Anzahl Erkrankungen des Herzens, der Leber, der Nieren oder der Lunge ^a MW (SD)	2,1 (0,8)	2,3 (1,0)	2,2 (0,9)
Mindestens eine bei Studienbeginn vorliegende Infektion ^b , welche systemisch antiviral, anti-mikrobiell oder anti-fungizid therapiert werden muss n (%)	10 (50,0 %)	13 (56,5 %)	23 (53,5 %)
Eine Diabetes-Mellitus Erkrankung, welche fortlaufend therapiert werden muss n (%)	5 (25 %)	3 (13,0 %)	8 (18,6 %)
Eine psychiatrische Erkrankung ^c , welche fortlaufend therapiert werden muss ^c n (%)	3 (15 %)	3 (13,0 %)	6 (14,0 %)
Kontraindikation der Wirkstoffe Cytarabin und Daunorubicin („7+3“) n (%)	7 (35 %)	10 (43,5 %)	17 (39,5 %)
<p>a: Aus den SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege; Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Leber- und Gallenerkrankungen, Herzerkrankungen</p> <p>b: Aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</p> <p>c: Aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; N: Anzahl; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA</p> <p>* Die Übersicht bezieht sich auf die Patientenzahlen zum aktuellsten Datenschnitt vom 30.06.2022 (Langzeitbeobachtung), da keine signifikanten Unterschiede zum primären Datenschnitt vorliegen. Abdeckung der Gesamtstudienpopulation jeweils über 80 % in beiden Armen bei beiden Datenschnitten.</p>			

Ergebnisse für Gesamtüberleben für die adaptierten AML-Subpopulation der Studie AGILE

Tabelle 4I-5: Ergebnisse für Gesamtüberleben der adaptierten AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis 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					
24/59 (40,7 %)	22,1 [9,0; NE]	41/66 (62,1 %)	7,9 [4,0; 12,8]	0,47 [0,27; 0,79]	0,0041
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
32/59 (54,2 %)	24,0 [11,3; 36,5]	51/67 (76,1 %)	7,9 [4,0; 12,8]	0,46 [0,29; 0,74]	0,0009

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

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

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

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

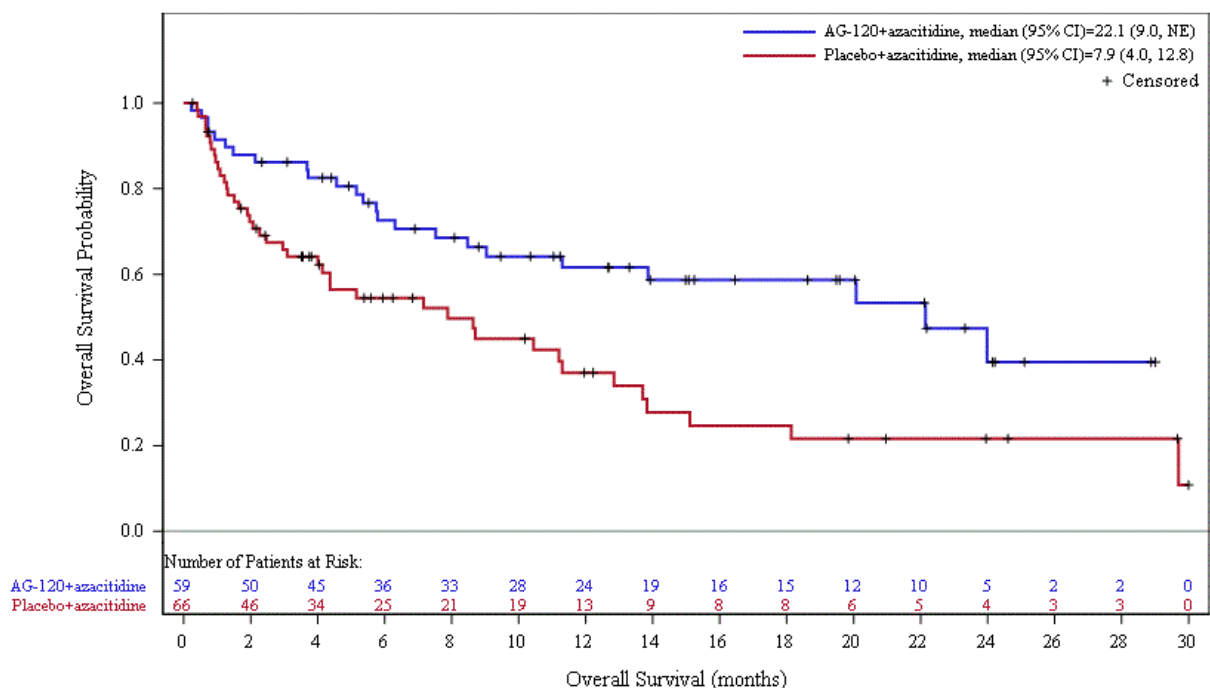


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

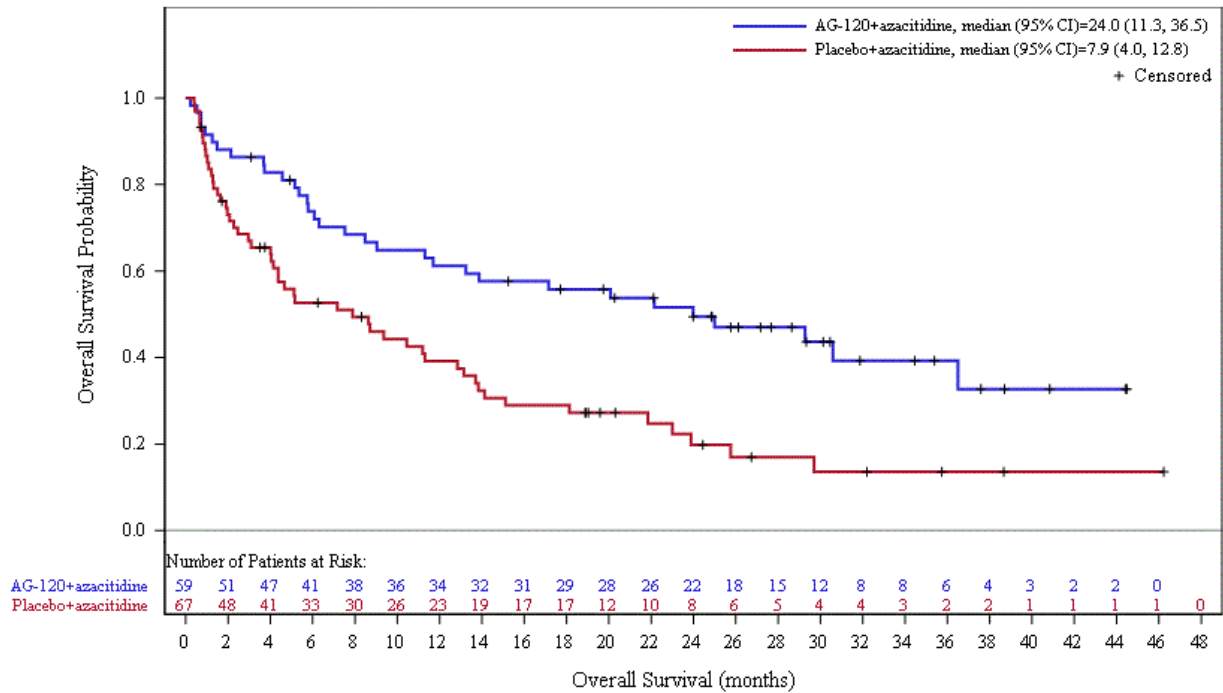


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Ergebnisse für Ereignisfreies Überleben für die adaptierten AML-Subpopulation der Studie AGILE

Tabelle 4I-6: Ergebnisse für Ereignisfreies Überleben der adaptierten AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis 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					
39/59 (66,1 %)	0,03 [0,03; 11,01]	55/66 (83,3 %)	0,03 [NE; NE]	0,35 [0,16; 0,76]	0,0069
Ereignisfreies Überleben bei Patienten, die innerhalb von 24 Wochen eine CR erreicht haben					
4/22 (18,2 %)	24,0 [14,8; NE]	3/7 (42,9 %)	14,6 [9,3; NE]	–	–

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

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis 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: Die HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: Der p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

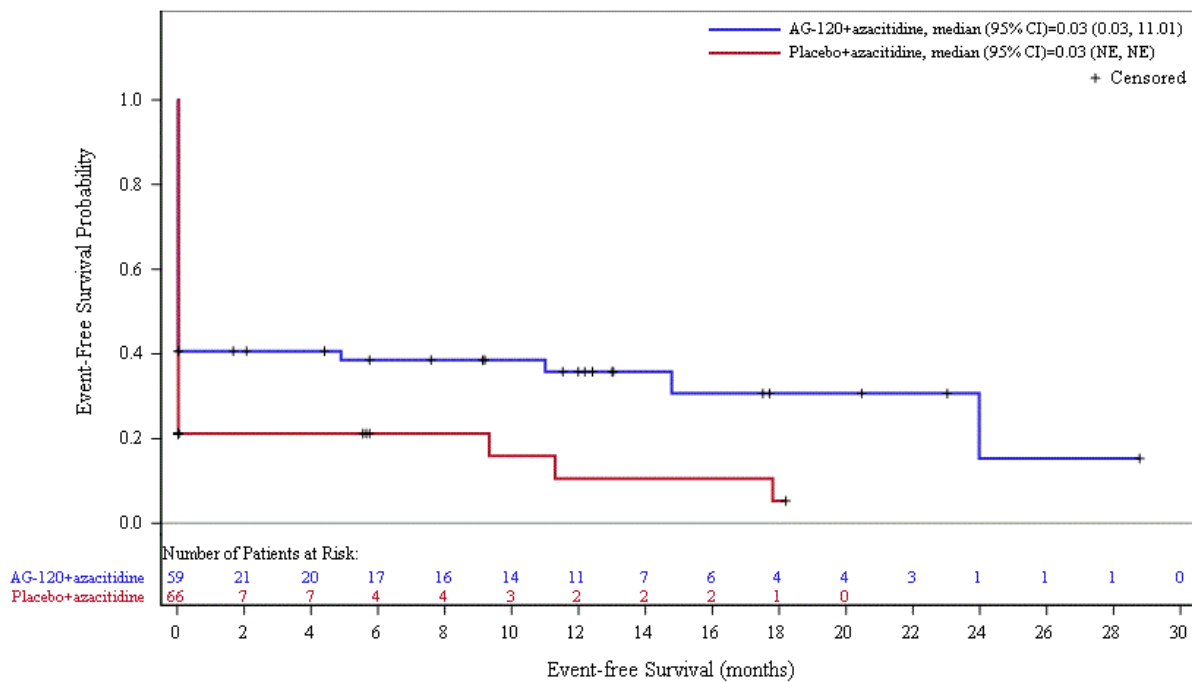


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für Ereignisfreies Überleben zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

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

Ergebnisse für Tumoransprechen für die adaptierten AML-Subpopulation der Studie AGILE

Tabelle 4I-7: Ergebnisse für Tumoransprechen für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

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]
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
CR					
28/59 (47,5 %)	10/66 (15,2 %)	4,95 [2,08; 11,80]	3,00 [1,60; 5,63]	0,31 [0,16; 0,47]	0,0001
CR+CRh					
32/59 (54,2 %)	12/66 (18,2 %)	5,43 [2,33; 12,63]	2,86 [1,64; 4,99]	0,35 [0,19; 0,51]	<0,0001
ORR					
37/59 (62,7 %)	12/66 (18,2 %)	8,12 [3,43; 19,22]	3,30 [1,92; 5,67]	0,43 [0,28; 0,59]	<0,0001
CR+CRi inkl. CRp					
33/59 (55,9 %)	11/66 (16,7 %)	6,46 [2,74; 15,24]	3,22 [1,81; 5,75]	0,38 [0,23; 0,54]	<0,0001
a: Die OR, RR und RD sowie die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).					
b: p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).					
AML: akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrare; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; USA: Vereinigte Staaten von Amerika					

Tabelle 4I-8: Dauer des Ansprechens für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Dauer des Ansprechens					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
10/37 (27,0 %)	22,1 [9,9; NE]	6/12 (50,0 %)	9,2 [6,6; 14,1]	0,34 [0,12; 1,01]	0,0427

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

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis 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>Die Dauer des Ansprechens ist bei Patienten, die eine CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS erreicht haben, definiert als die Zeit vom ersten Auftreten von CR, CRi (einschließlich CRp), PR oder MLFS bis zum bestätigten Rückfall, Fortschreiten der Erkrankung oder Tod aus beliebiger Ursache.</p> <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 stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; CR: komplette Remission; CRi: komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRp: komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MLFS: Morphologisch leukämiefreier Zustand; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PR: partielle Remission; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

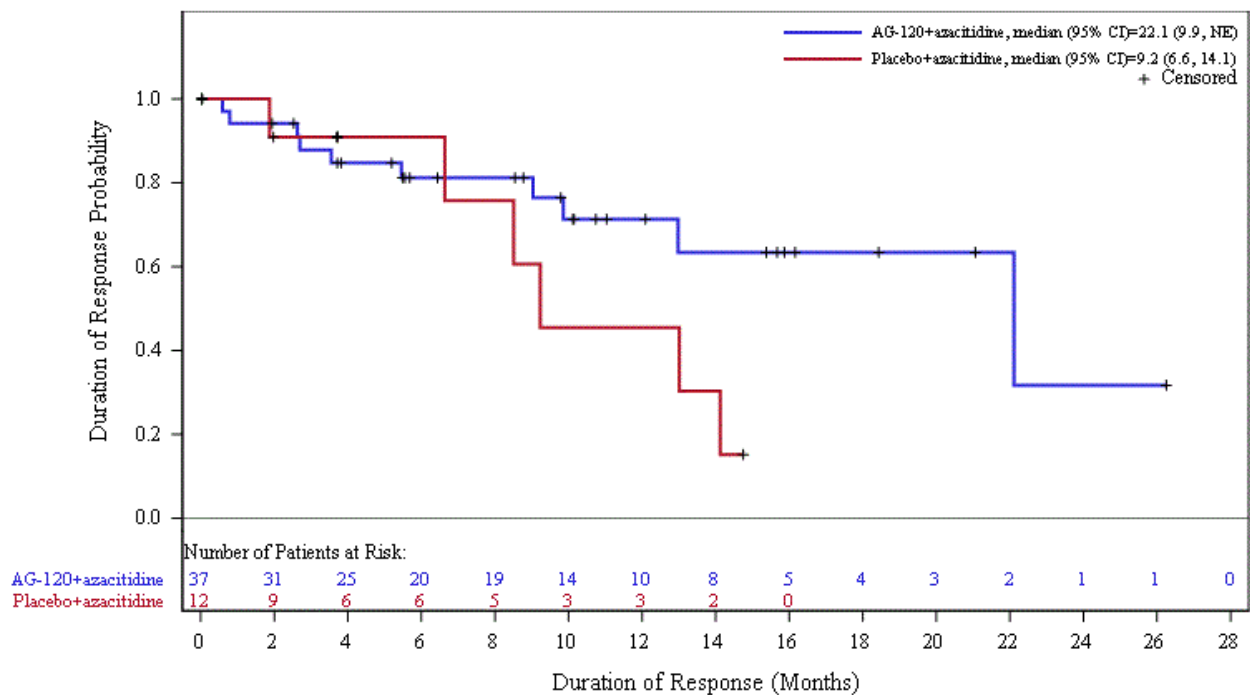


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Ergebnisse für Transfusionsfreiheit für die adaptierten AML-Subpopulation der Studie AGILE

Tabelle 4I-9: Gründe für eine Transfusion während der Behandlung für die AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Gründe	Datenschnitt 18.03.2021		Datenschnitt 30.06.2022	
	Ivosidenib + Azacitidin N = 58 *	Placebo + Azacitidin N = 65 *	Ivosidenib + Azacitidin N = 58 *	Placebo + Azacitidin N = 66 *
UE	27 (46,6)	26 (40,0)	30 (51,7)	30 (45,5)
Primäre Indikation	25 (43,1)	28 (43,1)	26 (44,8)	29 (43,9)
Anamnese	22 (37,9)	20 (30,8)	22 (37,9)	21 (31,8)
Andere	8 (13,8)	6 (9,2)	8 (13,8)	6 (9,1)

Pro Patient sind mehrere Gründe zulässig.
*: Ausgewertet auf Basis der Sicherheitspopulation.
N: Anzahl; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4I-10: Zeit bis zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit für die AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis 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					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
22/59 (37,3 %)	5,9 [2,8; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	2,91 [1,29; 6,56]	0,0071
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
26/59 (44,1 %)	4,6 [2,2; NE]	14/67 (20,9 %)	NE [4,6; NE]	1,97 [1,02; 3,81]	0,0393

a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.
b: HR und das 95 %-KI aus stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).
c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).
AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

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

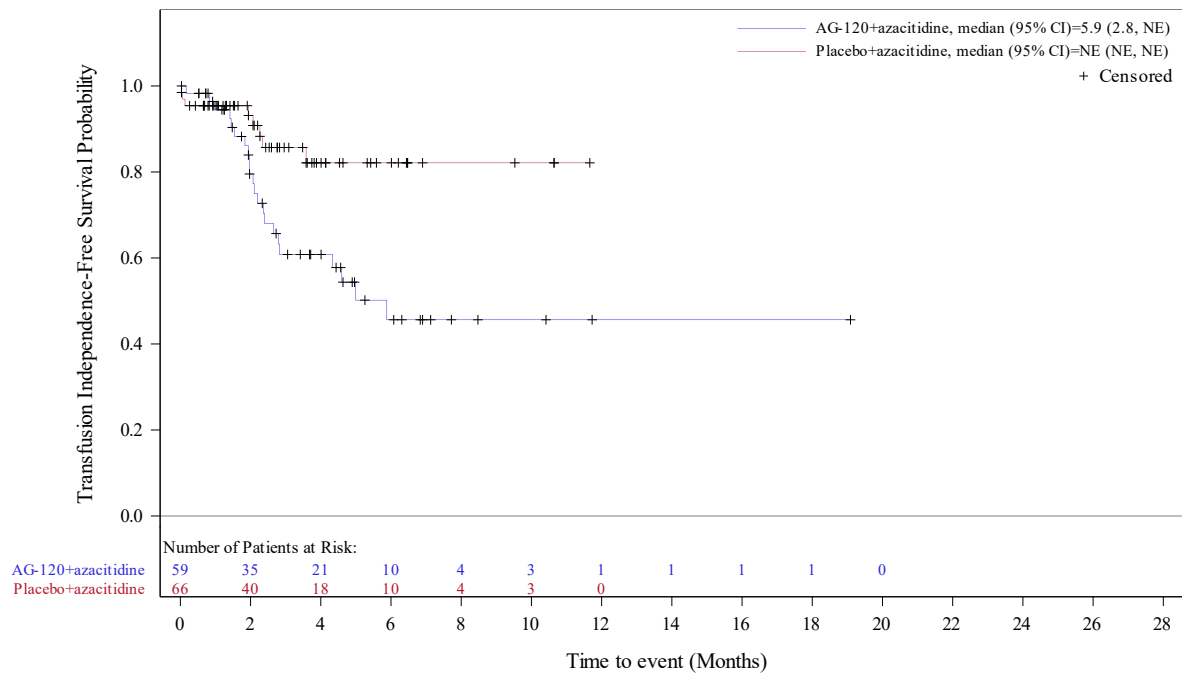


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

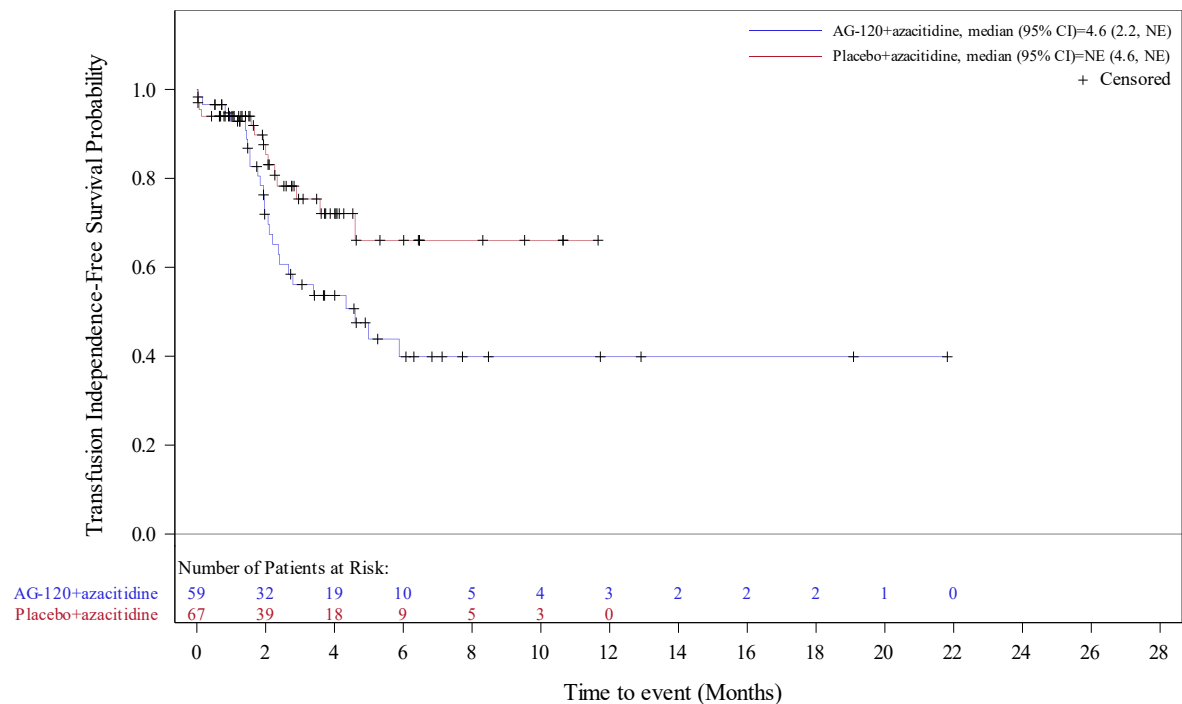


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

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

Tabelle 4I-11: Ergebnisse für Transfusionsfreiheit für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021					
27/59 (45,8 %)	16/66 (24,2 %)	2,51 [1,15; 5,46]	1,79 [1,09; 2,94]	0,20 [0,04; 0,36]	0,0188
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
31/59 (52,5 %)	20/67 (29,9 %)	2,46 [1,16; 5,20]	1,67 [1,09; 2,56]	0,21 [0,04; 0,38]	0,0158
a: Die OR, RR und RD sowie die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).					
b: p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).					
AML: akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; USA: Vereinigte Staaten von Amerika					

Tabelle 4I-12: Ergebnisse für Transfusionsfreiheit bei Patienten, die mindestens 24 Wochen beobachtet wurden, für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021		
Anzahl Personen im Behandlungsarm (N)	59	66
Personen mit ≥ 24-Wochen Auswertungsperiode (n1)	32	19
Personen ohne Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen n (n/n1)	10 (31,3)	11 (57,9)
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022		
Anzahl Personen im Behandlungsarm (N)	59	67
Personen mit ≥ 24-Wochen Auswertungsperiode (n2)	36	23
Personen ohne Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen n (n/n2)	10 (27,8)	9 (39,1)
N: Anzahl		

Ergebnisse für Infektionen für die adaptierten AML-Subpopulation der Studie AGILE

Tabelle 4I-13: Ergebnisse für Infektionen für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis 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	42/58 (72,4 %)	1,6 [0,7; 4,6]	51/65 (78,5 %)	1,1 [0,6; 1,5]	0,68 [0,45; 1,05]	0,0772
Schwerwiegende Infektionen	23/58 (39,7 %)	19,3 [6,0; NE]	34/65 (52,3 %)	3,8 [1,4; 11,7]	0,55 [0,32; 0,96]	0,0318
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3)	30/58 (51,7 %)	6,0 [1,6; NE]	40/65 (61,5 %)	2,3 [1,3; 7,1]	0,72 [0,44; 1,18]	0,1886
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Jegliche Infektionen	45/58 (77,6 %)	1,7 [0,7; 4,6]	52/66 (78,8 %)	1,0 [0,6; 1,5]	0,71 [0,47; 1,08]	0,1108
Schwerwiegende Infektionen	25/58 (43,1 %)	19,3 [7,1; NE]	37/66 (56,1 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,55 [0,32; 0,94]	0,0254
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3)	32/58 (55,2 %)	6,0 [1,6; NE]	42/66 (63,6 %)	2,2 [1,3; 5,8]	0,76 [0,47; 1,22]	0,2504
<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 stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>d: Erhebung basiert auf der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

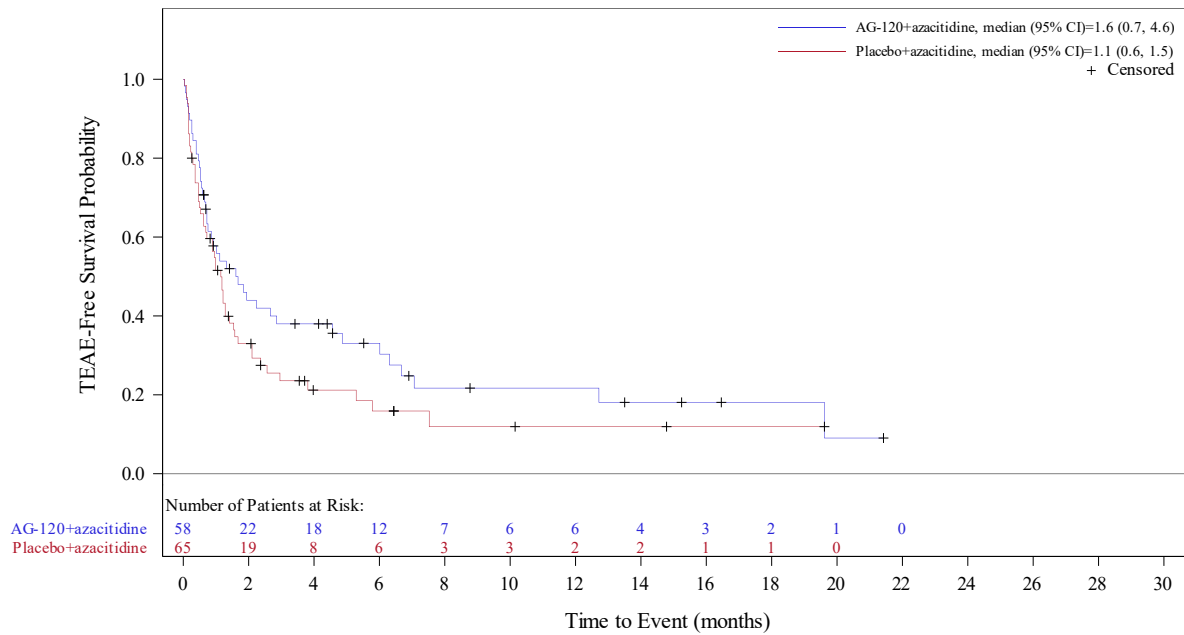


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für jegliche Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

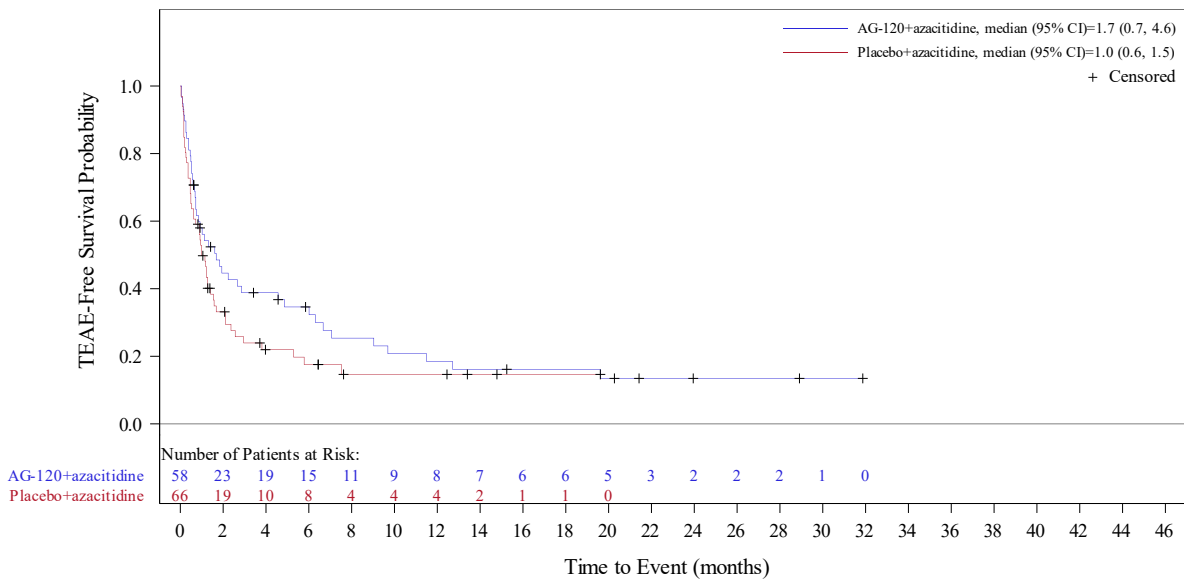


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für jegliche Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

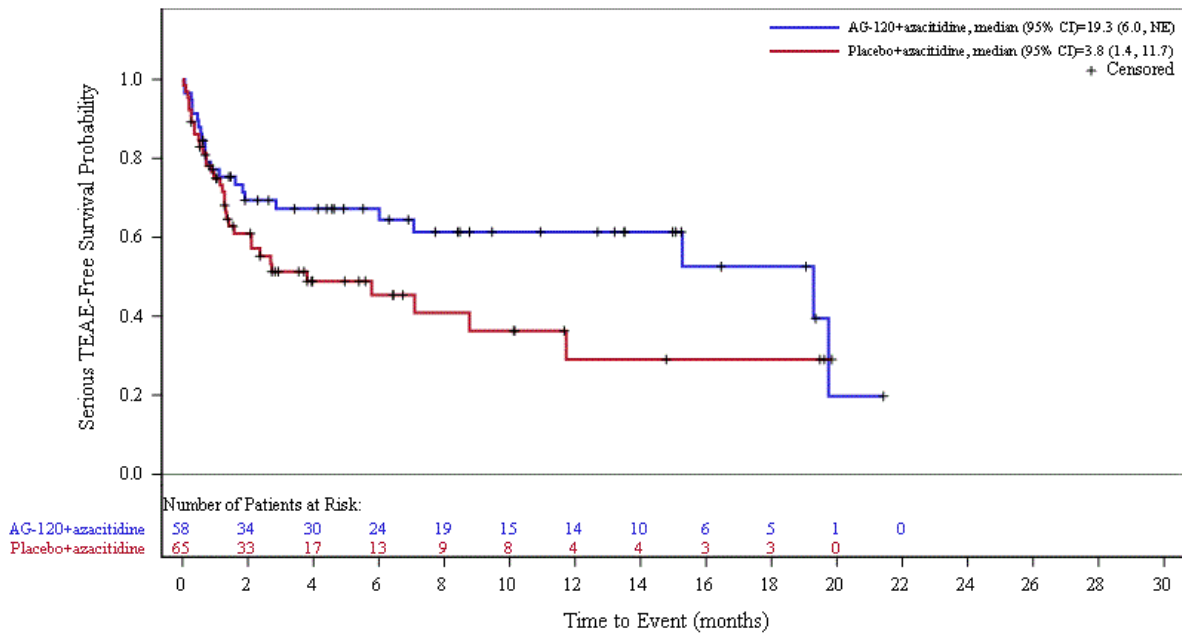


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

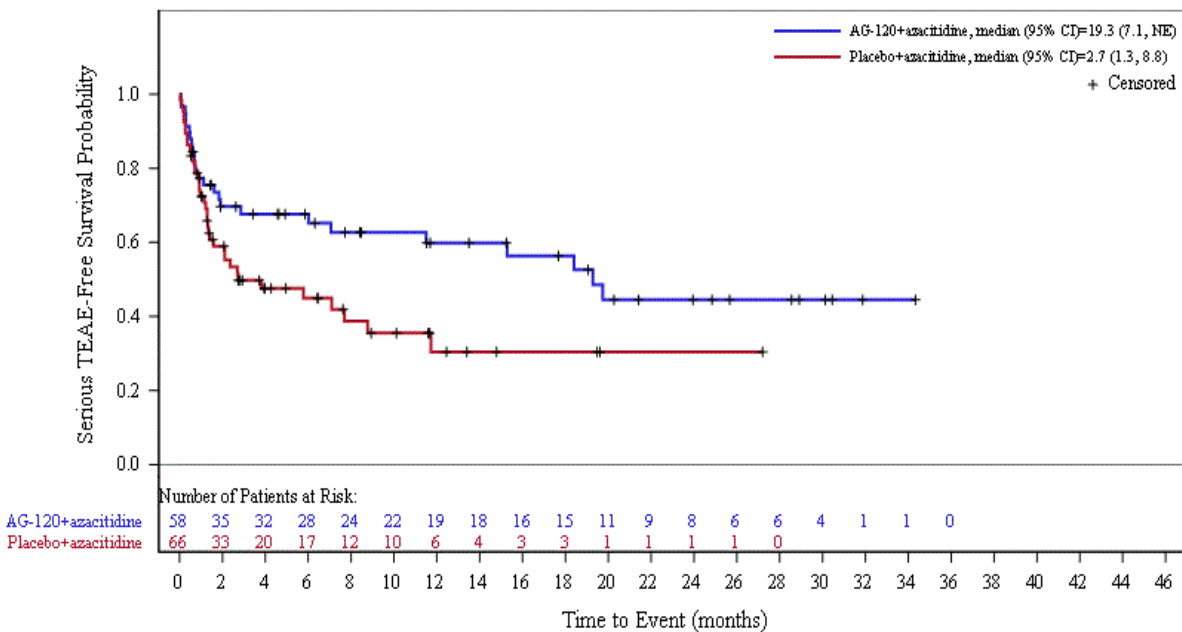


Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

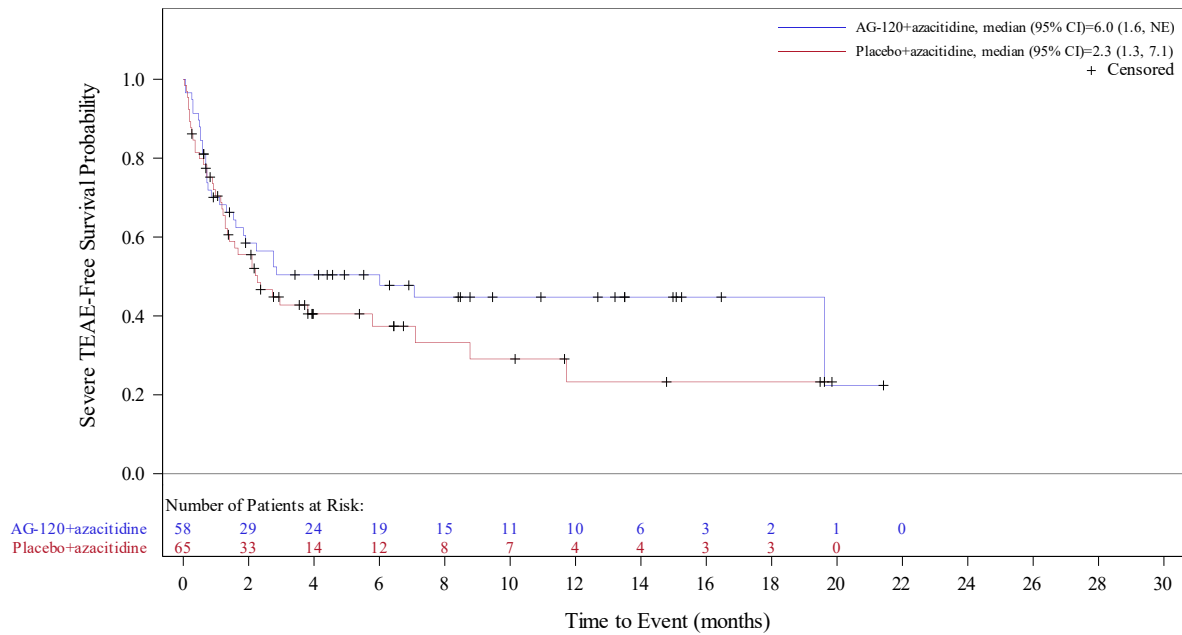


Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

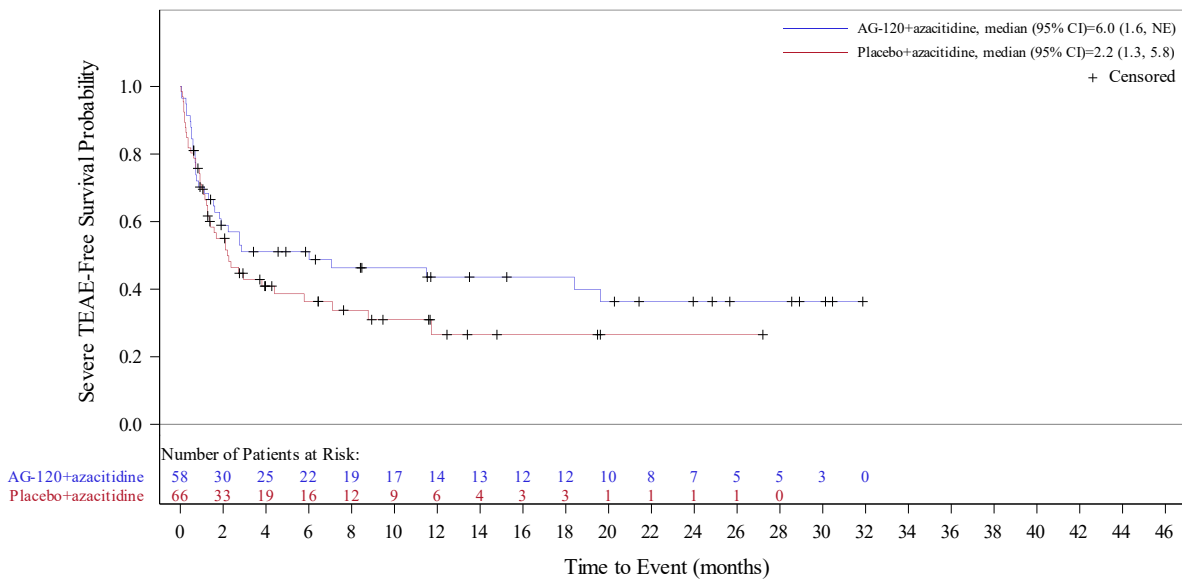


Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

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

Ergebnisse für Verträglichkeit für die adaptierten AML-Subpopulation der Studie AGILE

Tabelle 4I-14: Ergebnisse für UE für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis 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)					
57/58 (98,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	65/65 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,02 [0,67; 1,58]	0,9125
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
43/58 (74,1 %)	1,1 [0,6; 2,6]	53/65 (81,5 %)	1,4 [1,0; 1,7]	0,82 [0,54; 1,26]	0,3738
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
55/58 (94,8 %)	0,5 [0,3; 0,7]	61/65 (93,8 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,97 [0,65; 1,44]	0,8723
UE, die zum Therapieabbruch führen					
21/58 (36,2 %)	20,6 [8,3; NE]	18/65 (27,7 %)	NE [9,8; NE]	0,97 [0,49; 1,90]	0,9276
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
57/58 (98,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	65/65 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,02 [0,67; 1,58]	0,9125
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
43/58 (74,1 %)	1,1 [0,6; 2,6]	53/65 (81,5 %)	1,4 [1,0; 1,7]	0,82 [0,54; 1,26]	0,3738
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
55/58 (94,8 %)	0,5 [0,3; 0,7]	61/65 (93,8 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,97 [0,65; 1,44]	0,8723
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
21/58 (36,2 %)	20,6 [8,3; NE]	18/65 (27,7 %)	NE [9,8; NE]	0,97 [0,49; 1,90]	0,9276
UE, die zum Tod führen					
8/58 (13,8 %)	–	20/65 (30,8 %)	–	–	–
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022					
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
57/58 (98,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	66/66 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,01 [0,66; 1,56]	0,9465
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
45/58 (77,6 %)	1,4 [0,6; 2,6]	55/66 (83,3 %)	1,3 [0,9; 1,7]	0,81 [0,53; 1,23]	0,3168
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
55/58 (94,8 %)	0,5 [0,3; 0,7]	63/66 (95,5 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,96 [0,65; 1,43]	0,8440
UE, die zum Therapieabbruch führen					
24/58 (41,4 %)	20,7 [11,9; NE]	19/66 (28,8 %)	NE [10,8; NE]	0,95 [0,49; 1,84]	0,8842
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
57/58 (98,3 %)	0,1 [0,0; 0,1]	66/66 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,01 [0,66; 1,56]	0,9465

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

Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
Patienten mit Ereignis 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					
45/58 (77,6 %)	1,4 [0,6; 2,6]	55/66 (83,3 %)	1,3 [0,9; 1,7]	0,81 [0,53; 1,23]	0,3168
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
55/58 (94,8 %)	0,5 [0,3; 0,7]	63/66 (95,5 %)	0,5 [0,3; 0,8]	0,96 [0,65; 1,43]	0,8440
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
24/58 (41,4 %)	20,7 [11,9; NE]	19/66 (28,8 %)	NE [10,8; NE]	0,95 [0,49; 1,84]	0,8842
UE, die zum Tod führen					
8/58 (13,8 %)	–	22/66 (33,3 %)	–	–	–
<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 stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>					

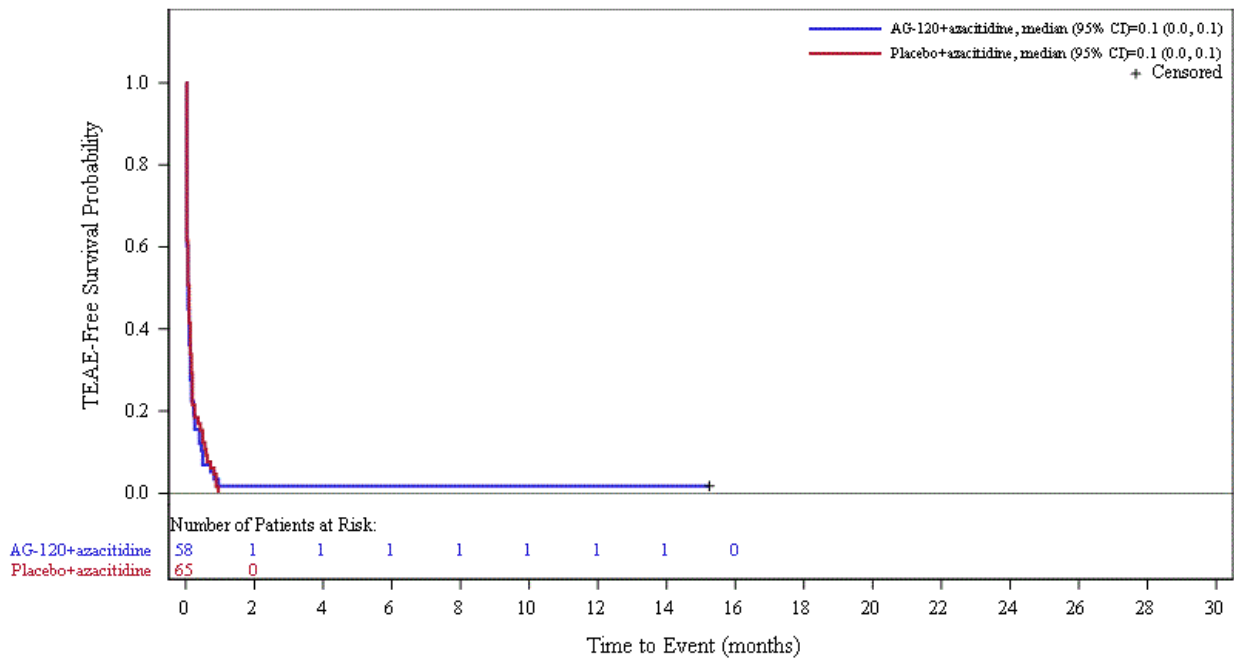


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

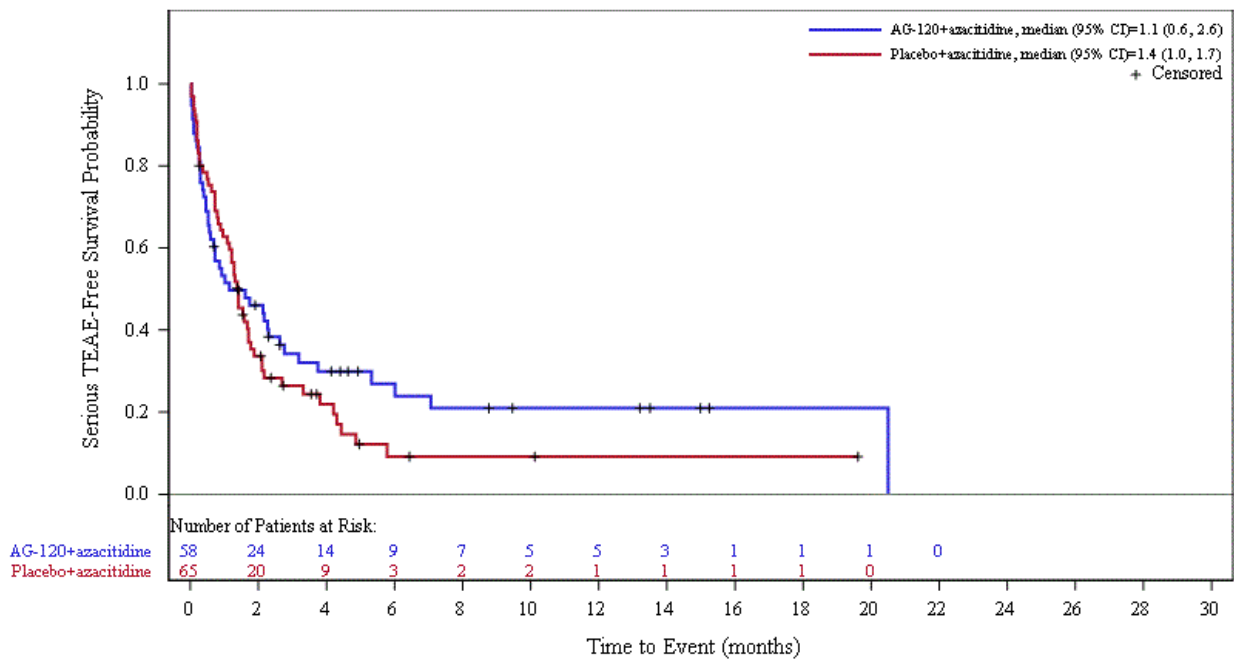


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

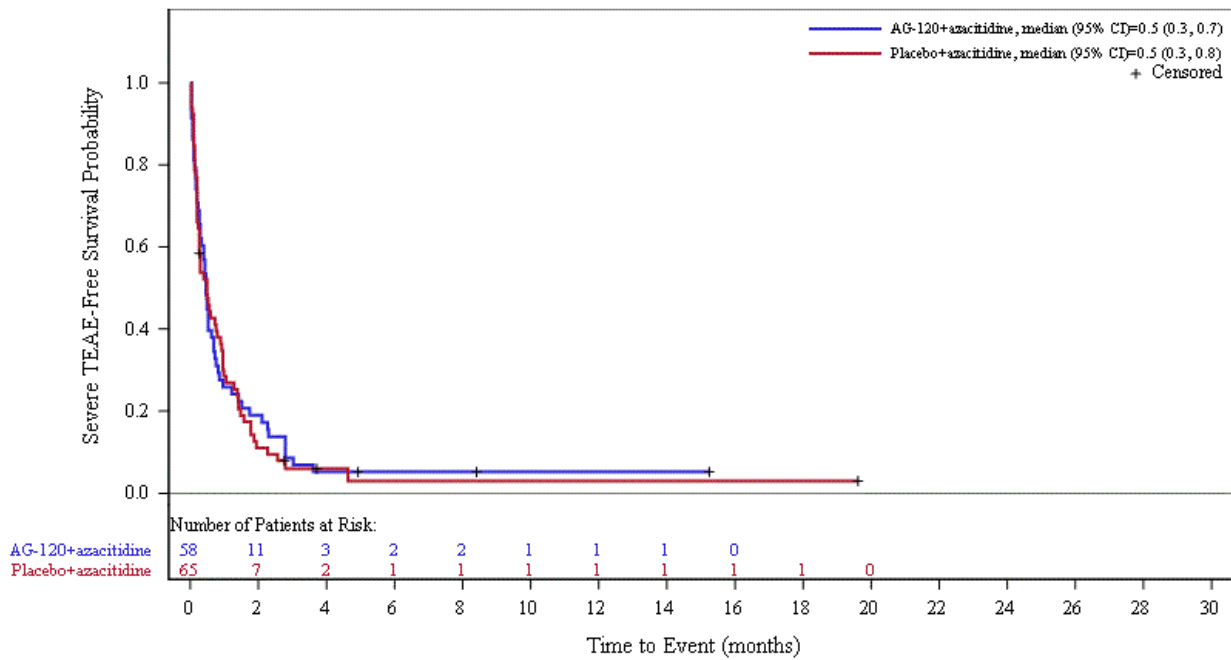


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

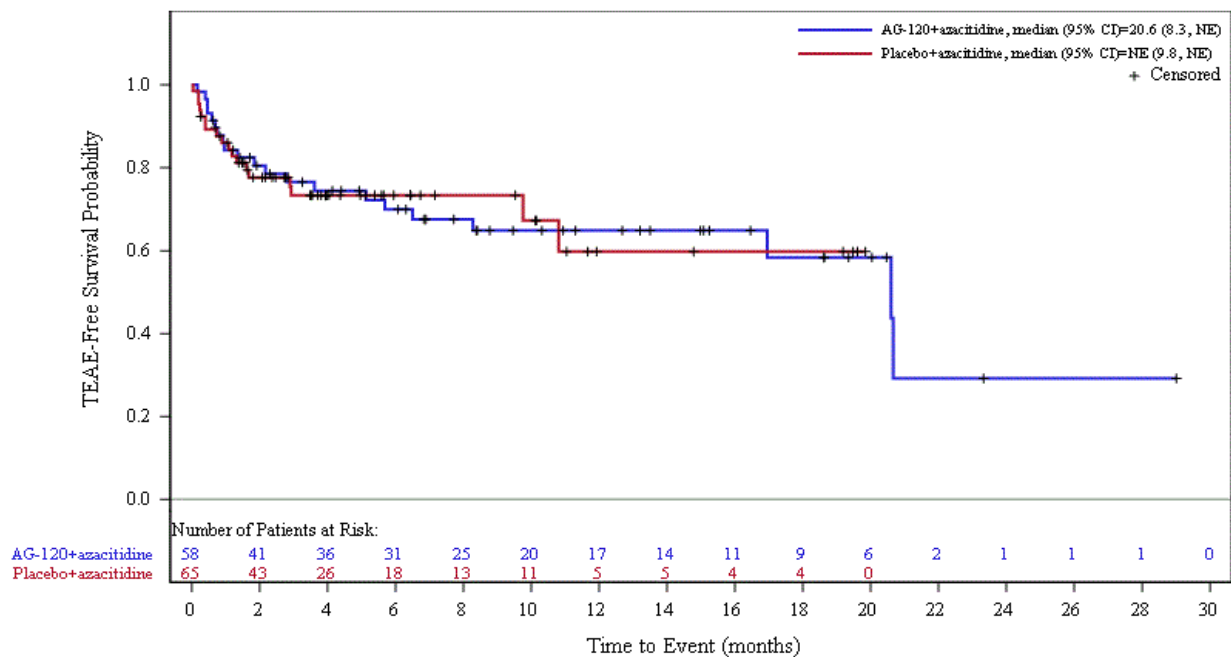


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

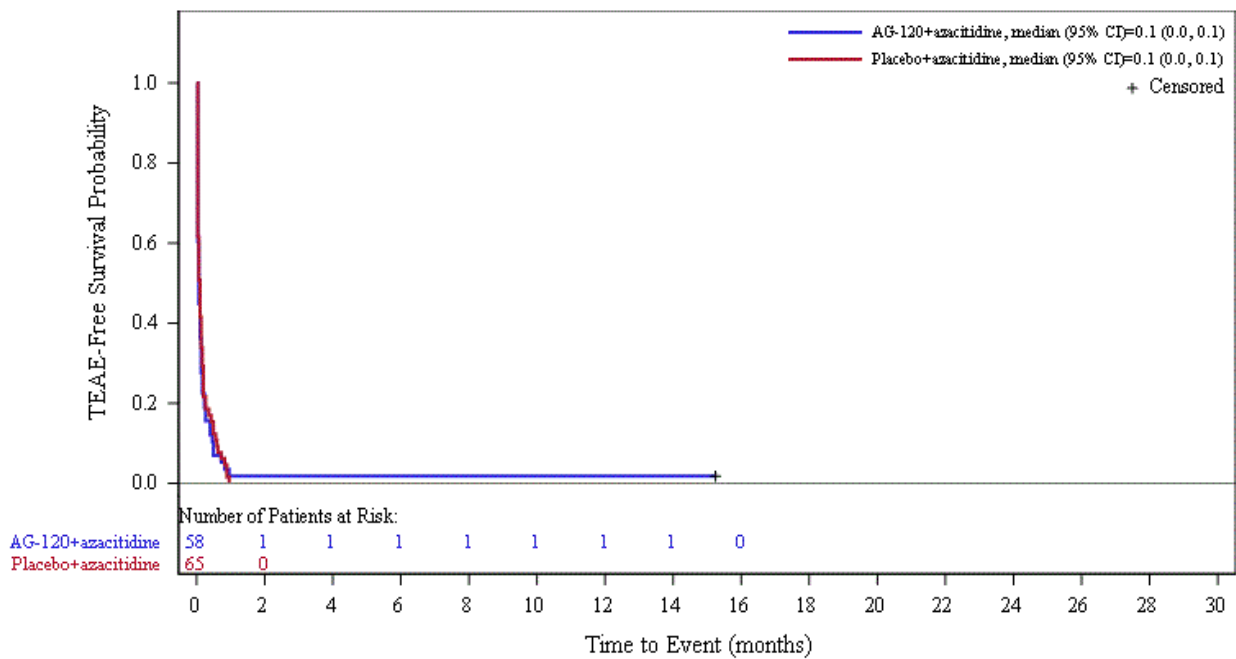


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

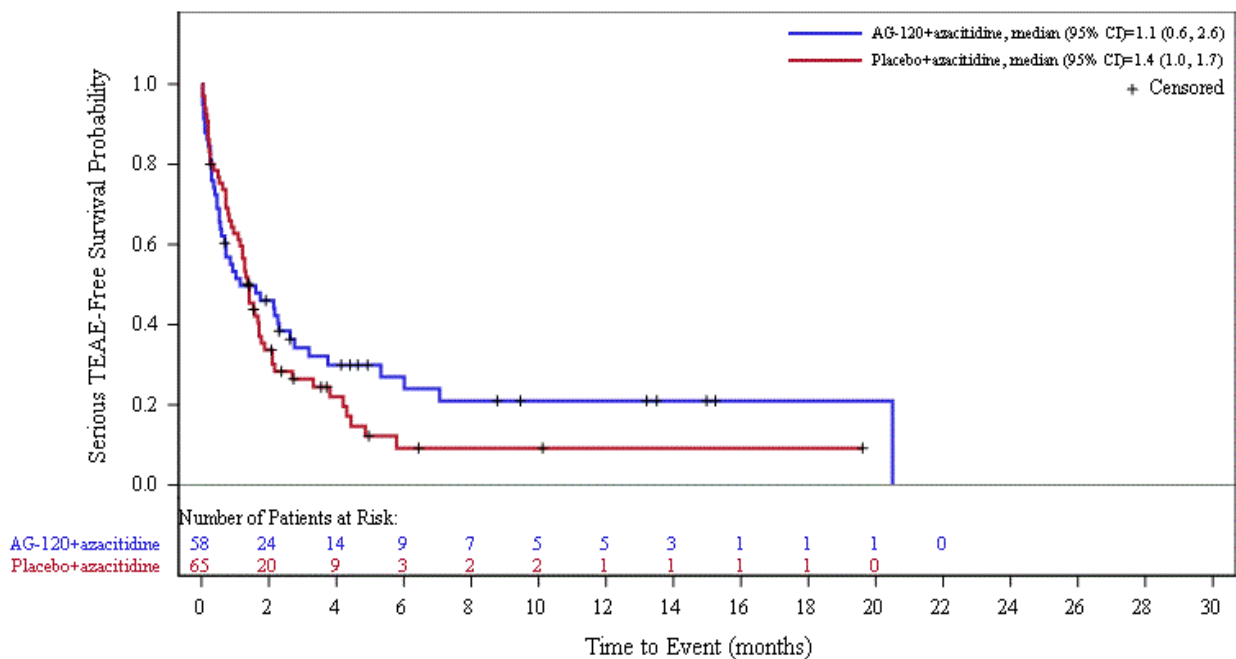


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

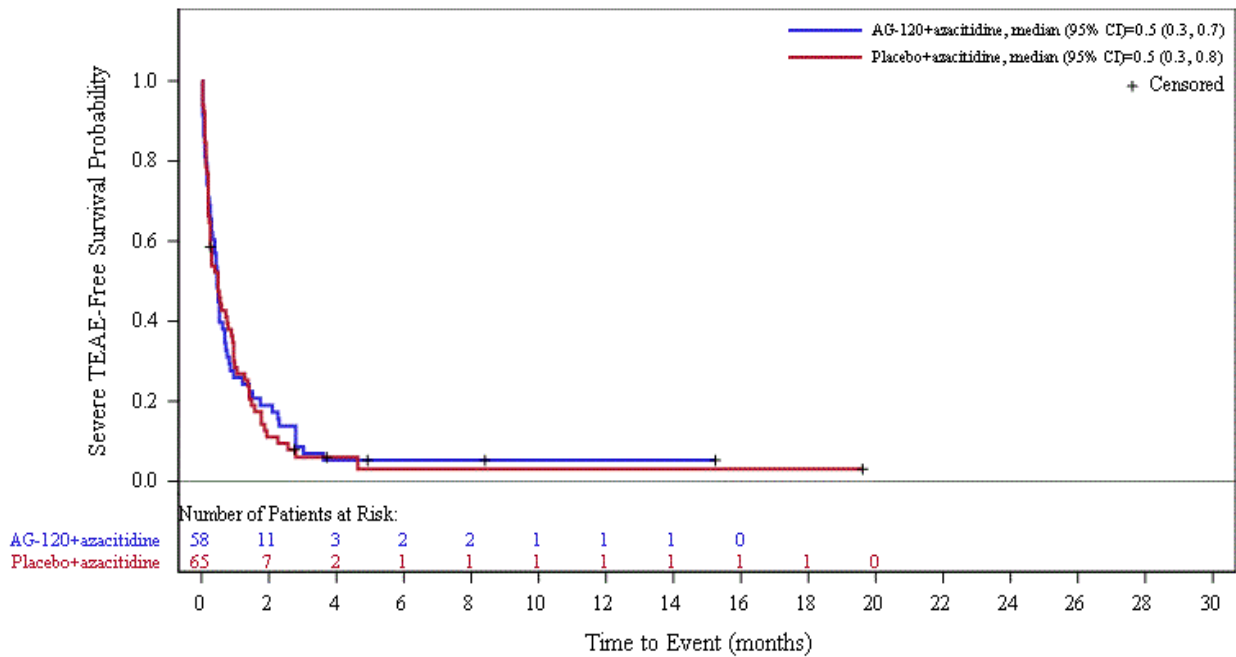


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

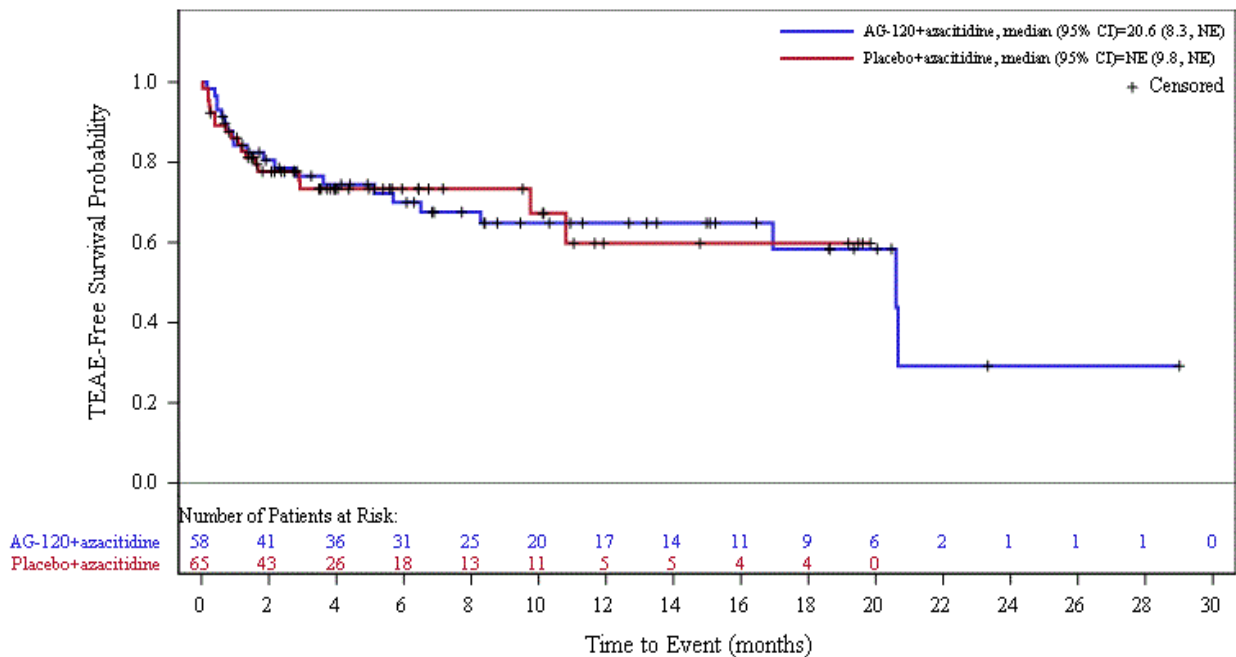


Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

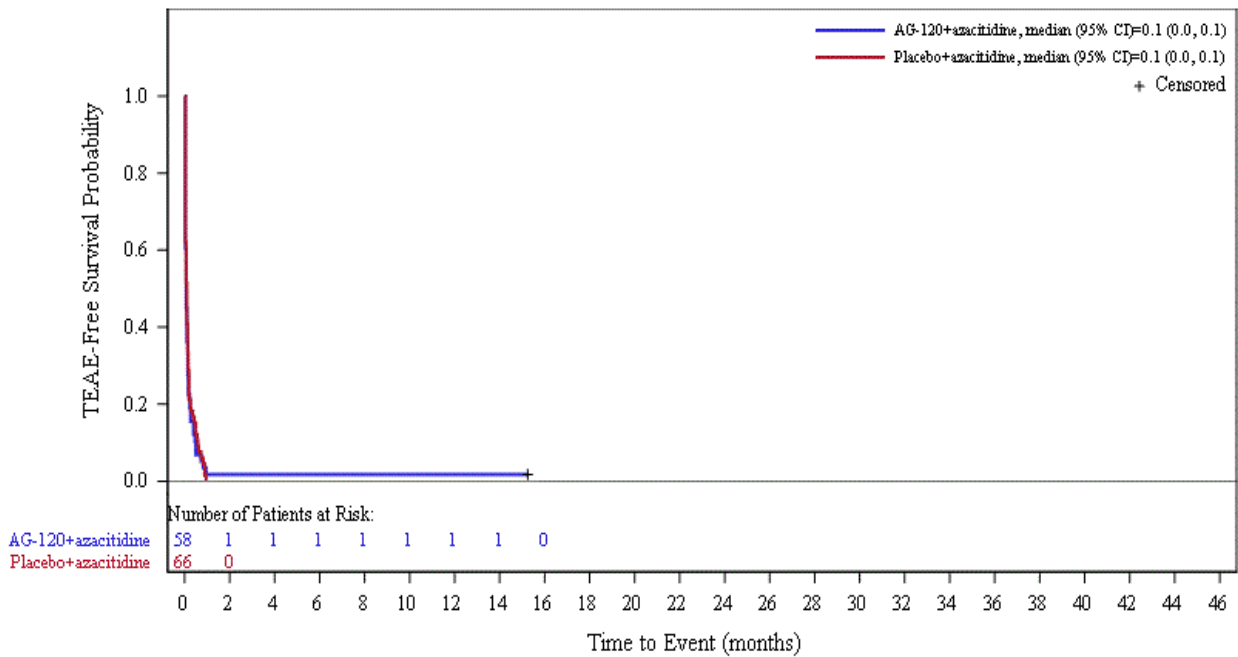


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

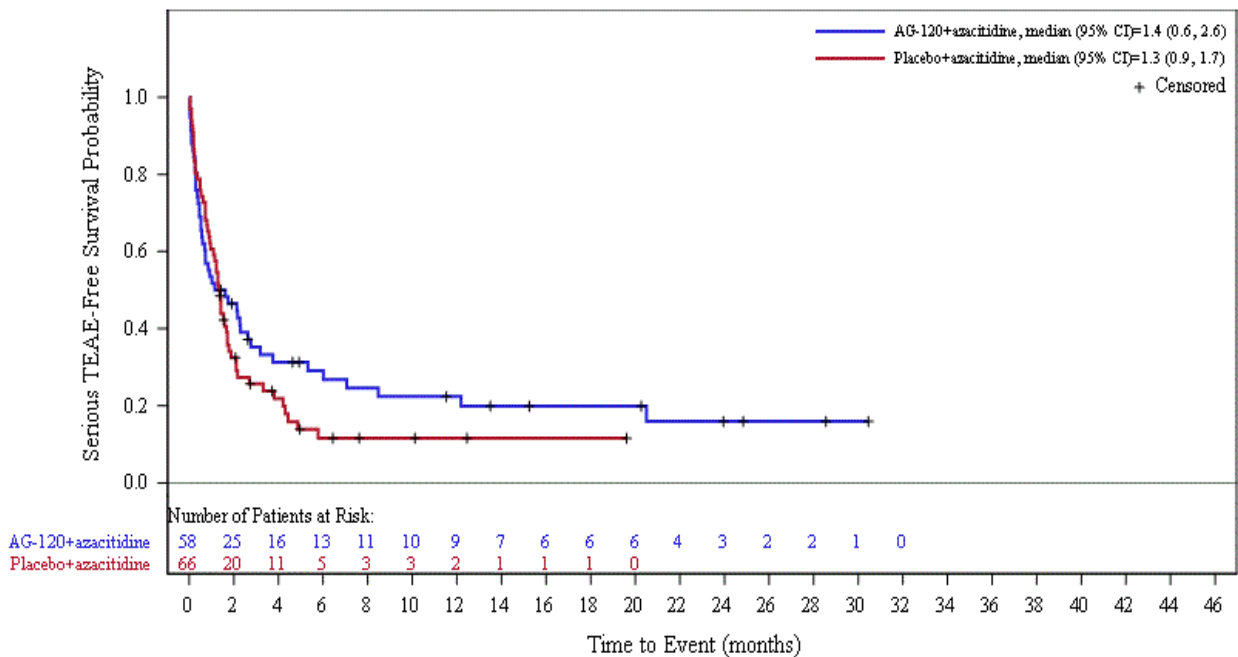


Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

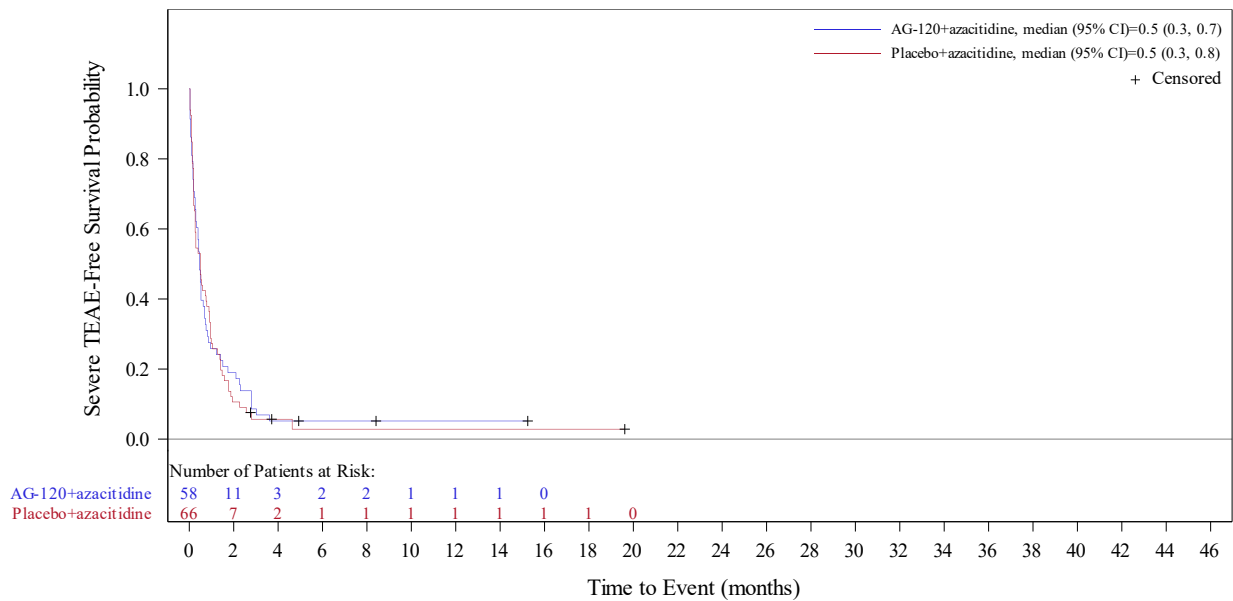


Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

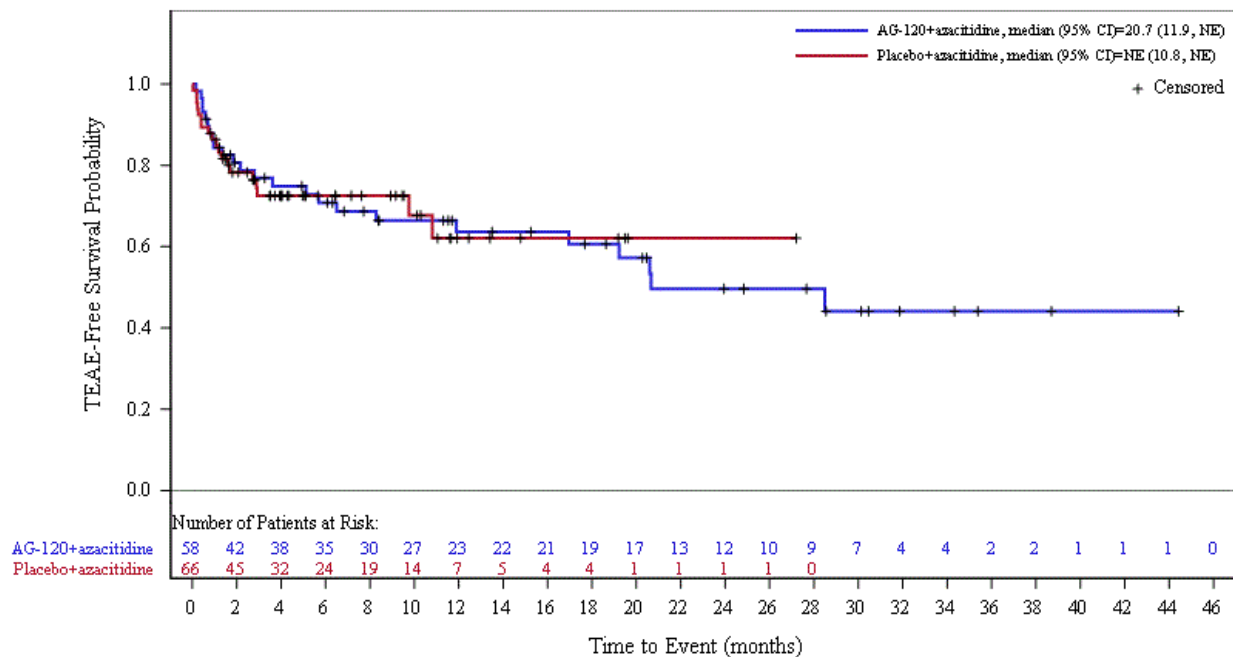


Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

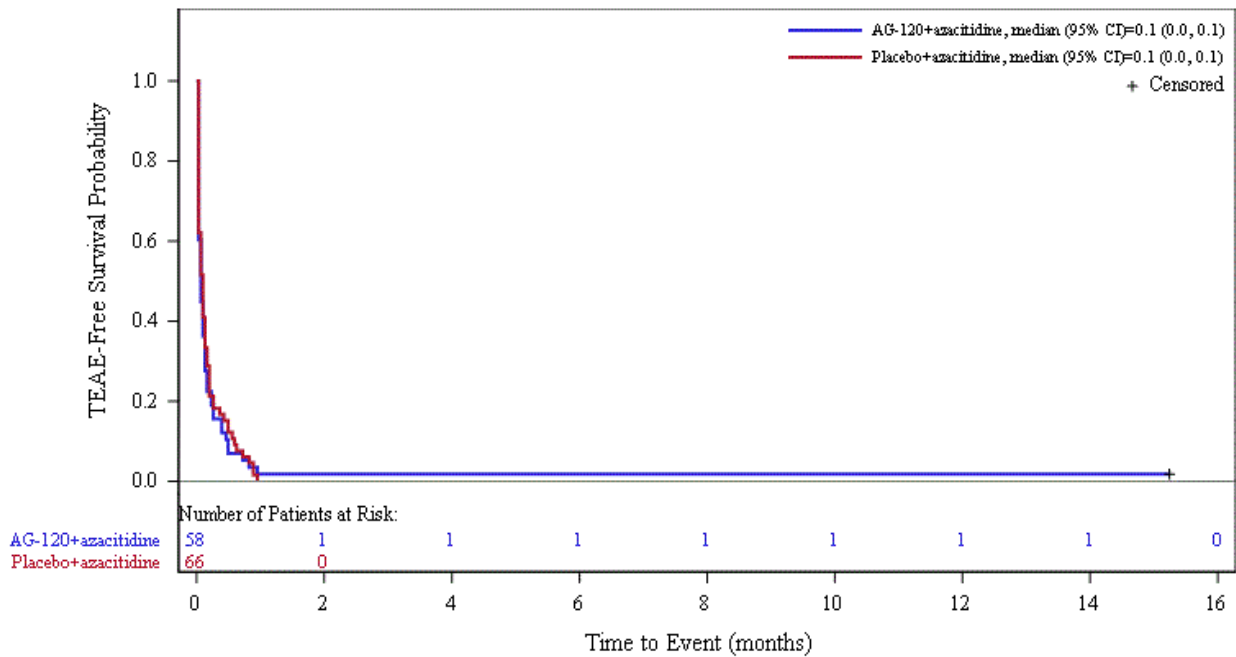


Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

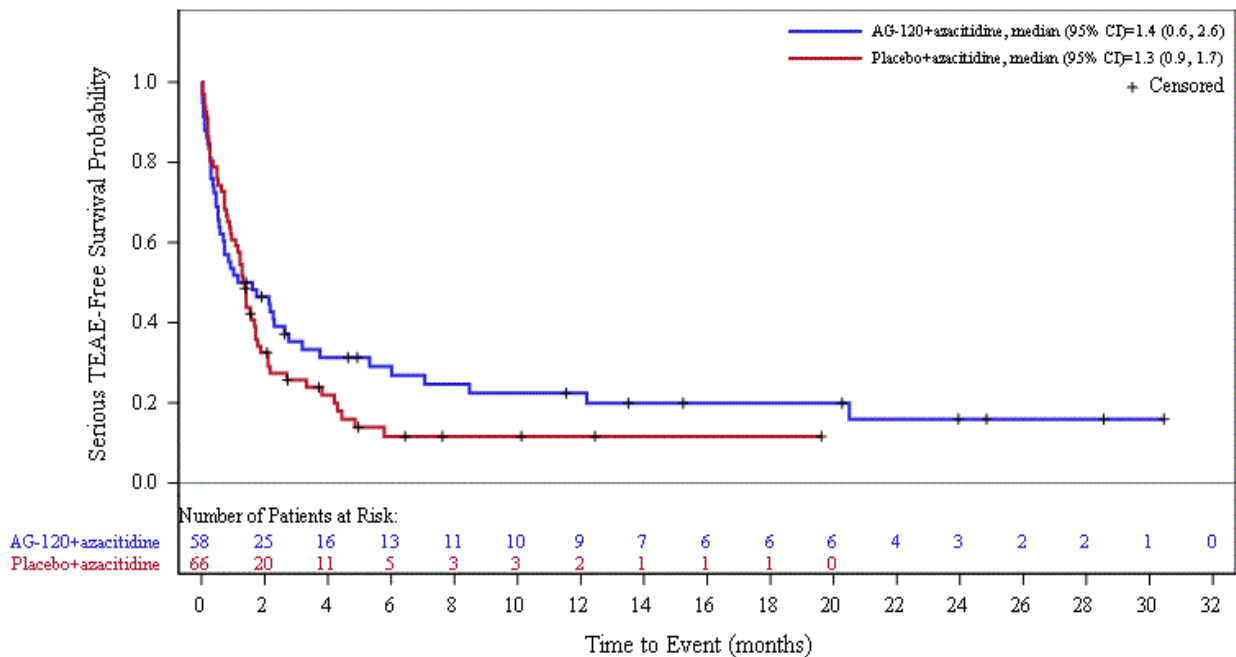


Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation a in der AGILE-Studie

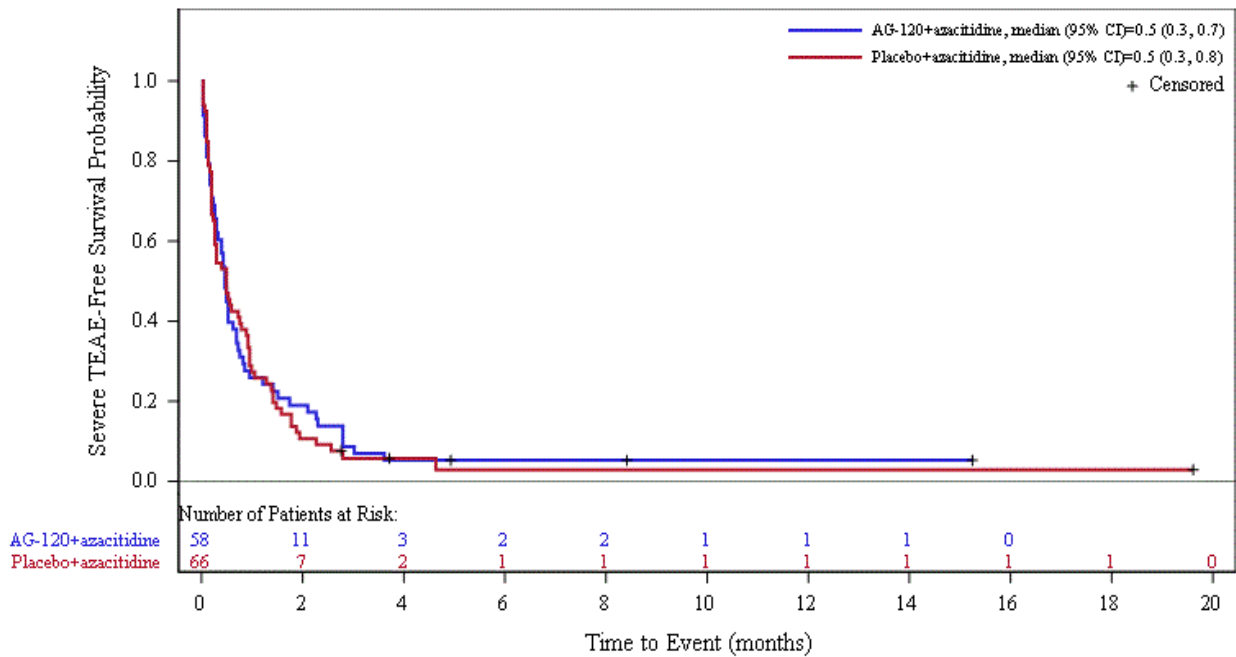


Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

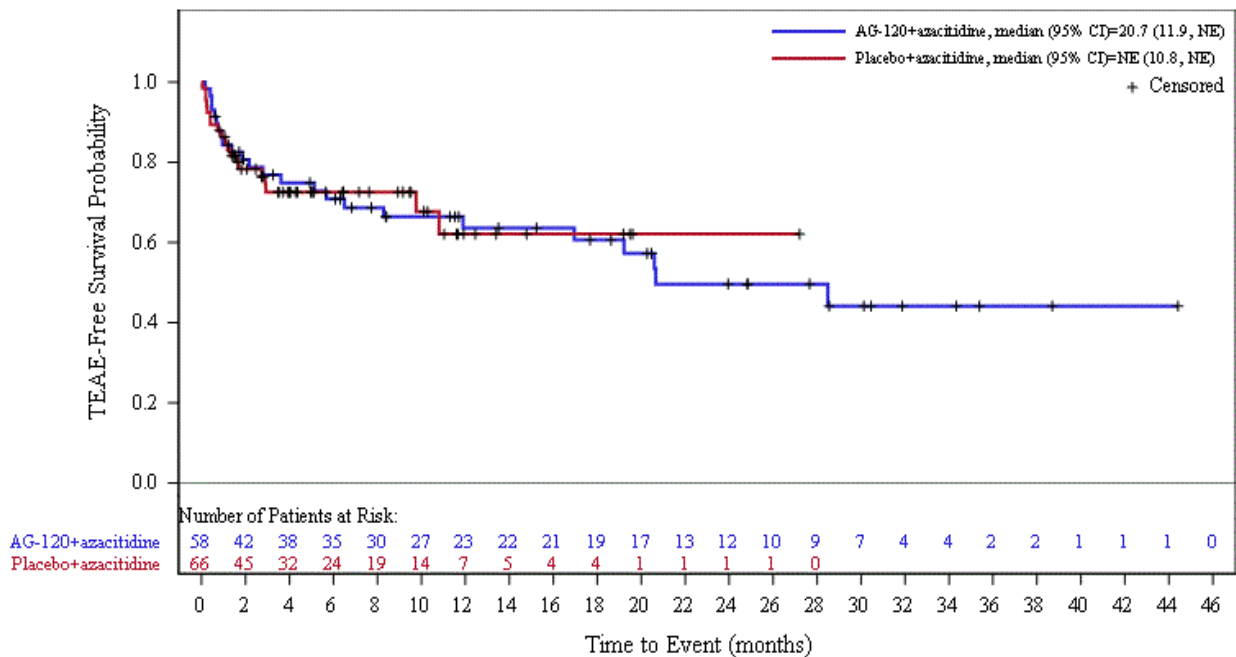


Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

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

Tabelle 4I-15: Ergebnisse für UE nach SOC und PT für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	37/58 (63,8 %)	1,0 [0,5; 13,5]	51/65 (78,5 %)	1,0 [0,5; 1,2]	0,68 [0,43; 1,06]	0,0852
Asthenie	9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	21/65 (32,3 %)	9,8 [4,2; NE]	0,33 [0,15; 0,76]	0,0061
Ermüdung	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	8/65 (12,3 %)	NE [NE; NE]	1,05 [0,39; 2,80]	0,9277
Fieber	22/58 (37,9 %)	17,9 [5,1; NE]	26/65 (40,0 %)	10,8 [2,8; NE]	0,79 [0,44; 1,42]	0,4325
Ödem peripher	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	15/65 (23,1 %)	NE [6,2; NE]	0,37 [0,15; 0,92]	0,0269
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	30/58 (51,7 %)	17,4 [1,2; 20,0]	37/65 (56,9 %)	2,7 [1,2; 4,6]	0,80 [0,48; 1,33]	0,3963
Dyspnoe	9/58 (15,5 %)	NE [20,0; NE]	8/65 (12,3 %)	NE [NE; NE]	0,94 [0,34; 2,61]	0,9081
Husten	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	10/65 (15,4 %)	NE [NE; NE]	0,49 [0,17; 1,40]	0,1761
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [18,1; NE]	0,73 [0,23; 2,35]	0,5974
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	46/58 (79,3 %)	0,9 [0,5; 2,0]	42/65 (64,6 %)	1,4 [0,8; 2,4]	1,02 [0,65; 1,62]	0,9197
Anämie	20/58 (34,5 %)	14,3 [7,9; NE]	20/65 (30,8 %)	NE [4,6; NE]	0,82 [0,42; 1,64]	0,5801
Febrile Neutropenie	18/58 (31,0 %)	NE [12,8; NE]	22/65 (33,8 %)	9,8 [4,5; NE]	0,67 [0,36; 1,26]	0,2136
Leukozytose	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	7,06 [0,85; 58,63]	0,0348
Neutropenie	16/58 (27,6 %)	NE [6,5; NE]	10/65 (15,4 %)	13,4 [13,4; NE]	1,45 [0,63; 3,34]	0,3811
Thrombozytopenie	17/58 (29,3 %)	NE [17,9; NE]	15/65 (23,1 %)	17,1 [12,5; NE]	1,06 [0,52; 2,17]	0,8753

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

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	49/58 (84,5 %)	0,2 [0,1; 0,5]	56/65 (86,2 %)	0,2 [0,1; 0,4]	0,98 [0,65; 1,50]	0,9417
Diarrhö	22/58 (37,9 %)	15,3 [2,8; NE]	24/65 (36,9 %)	14,0 [2,4; NE]	0,95 [0,52; 1,75]	0,8715
Erbrechen	25/58 (43,1 %)	13,0 [5,2; NE]	16/65 (24,6 %)	NE [NE; NE]	1,61 [0,84; 3,10]	0,1510
Hämorrhoiden	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,62 [0,17; 2,23]	0,4611
Obstipation	16/58 (27,6 %)	NE [14,0; NE]	34/65 (52,3 %)	2,3 [1,1; 13,4]	0,33 [0,17; 0,62]	0,0003
Übelkeit	24/58 (41,4 %)	NE [1,0; NE]	26/65 (40,0 %)	NE [1,0; NE]	1,13 [0,63; 2,02]	0,6746
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	19/58 (32,8 %)	NE [6,5; NE]	17/65 (26,2 %)	NE [6,8; NE]	0,98 [0,50; 1,92]	0,9561
Hämatom	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	6,00 [0,73; 49,13]	0,0581
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	12/58 (20,7 %)	20,6 [20,0; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	2,03 [0,69; 5,97]	0,1892
Differenzierungssyndrom	9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	1,91 [0,64; 5,73]	0,2379
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	29/58 (50,0 %)	9,4 [1,7; NE]	25/65 (38,5 %)	10,2 [2,9; NE]	1,23 [0,71; 2,15]	0,4627
Ausschlag	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,71 [0,22; 2,29]	0,5592
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	10/58 (17,2 %)	NE [20,5; NE]	15/65 (23,1 %)	NE [17,1; NE]	0,54 [0,23; 1,26]	0,1486
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	42/58 (72,4 %)	1,6 [0,7; 4,6]	51/65 (78,5 %)	1,1 [0,6; 1,5]	0,68 [0,45; 1,05]	0,0772
Pneumonie	13/58 (22,4 %)	NE [15,3; NE]	20/65 (30,8 %)	NE [9,3; NE]	0,60 [0,30; 1,23]	0,1628

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

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	19/58 (32,8 %)	NE [15,1; NE]	18/65 (27,7 %)	12,5 [5,8; NE]	0,92 [0,47; 1,78]	0,7944
Kopfschmerzen	7/58 (12,1 %)	NE [15,1; NE]	2/65 (3,1 %)	NE [NE; NE]	2,47 [0,49; 12,41]	0,2578
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	11/58 (19,0 %)	NE [NE; NE]	17/65 (26,2 %)	NE [4,9; NE]	0,54 [0,25; 1,17]	0,1156
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	18/58 (31,0 %)	NE [18,7; NE]	16/65 (24,6 %)	NE [NE; NE]	1,41 [0,70; 2,88]	0,3362
Schlaflosigkeit	13/58 (22,4 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	2,93 [1,03; 8,35]	0,0351
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamte SOC	26/58 (44,8 %)	11,0 [3,5; NE]	12/65 (18,5 %)	NE [NE; NE]	2,28 [1,11; 4,70]	0,0218
Arthralgie	7/58 (12,1 %)	NE [15,9; NE]	3/65 (4,6 %)	NE [NE; NE]	1,70 [0,42; 6,86]	0,4532
Schmerz in einer Extremität	9/58 (15,5 %)	26,4 [NE; NE]	3/65 (4,6 %)	NE [NE; NE]	1,77 [0,45; 6,93]	0,4100
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	32/58 (55,2 %)	3,2 [0,7; 15,4]	42/65 (64,6 %)	1,5 [0,7; 2,8]	0,75 [0,47; 1,21]	0,2430
Appetit vermindert	11/58 (19,0 %)	NE [NE; NE]	15/65 (23,1 %)	NE [NE; NE]	0,70 [0,32; 1,55]	0,3762
Hypokaliämie	11/58 (19,0 %)	NE [15,5; NE]	18/65 (27,7 %)	NE [5,5; NE]	0,62 [0,29; 1,32]	0,2104
Untersuchungen						
Gesamte SOC	31/58 (53,4 %)	2,8 [1,0; NE]	24/65 (36,9 %)	5,8 [2,3; NE]	1,66 [0,95; 2,92]	0,0734
Elektrokardiogramm QT verlängert	13/58 (22,4 %)	NE [NE; NE]	4/65 (6,2 %)	NE [NE; NE]	3,37 [1,09; 10,39]	0,0252
Gewicht erniedrigt	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	10/65 (15,4 %)	NE [5,8; NE]	0,33 [0,10; 1,07]	0,0533
Thrombozytenzahl vermindert	7/58 (12,1 %)	22,9 [22,9; NE]	4/65 (6,2 %)	NE [NE; NE]	1,23 [0,33; 4,61]	0,7554

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

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	16/58 (27,6 %)	20,2 [15,1; NE]	13/65 (20,0 %)	18,7 [6,8; NE]	0,88 [0,41; 1,88]	0,7397
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	39/58 (67,2 %)	1,0 [0,5; 7,9]	54/66 (81,8 %)	0,9 [0,5; 1,1]	0,64 [0,41; 1,00]	0,0495
Asthenie	10/58 (17,2 %)	NE [28,7; NE]	22/66 (33,3 %)	9,8 [4,2; NE]	0,34 [0,15; 0,75]	0,0058
Ermüdung	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	1,12 [0,42; 3,01]	0,8176
Fieber	25/58 (43,1 %)	32,1 [5,1; NE]	29/66 (43,9 %)	7,9 [1,8; NE]	0,74 [0,43; 1,29]	0,2940
Ödem peripher	9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	16/66 (24,2 %)	NE [8,6; NE]	0,41 [0,17; 0,98]	0,0398
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	32/58 (55,2 %)	17,4 [1,2; 23,4]	40/66 (60,6 %)	2,4 [1,1; 4,6]	0,71 [0,43; 1,17]	0,1796
Dyspnoe	9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	9/66 (13,6 %)	NE [NE; NE]	0,85 [0,32; 2,29]	0,7468
Husten	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	12/66 (18,2 %)	NE [10,8; NE]	0,39 [0,14; 1,09]	0,0647
Augenerkrankungen						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	7/66 (10,6 %)	NE [18,1; NE]	0,74 [0,24; 2,33]	0,6063
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	47/58 (81,0 %)	0,9 [0,5; 1,9]	44/66 (66,7 %)	1,4 [0,8; 2,4]	1,09 [0,70; 1,71]	0,6952
Anämie	22/58 (37,9 %)	22,0 [7,9; NE]	22/66 (33,3 %)	NE [4,6; NE]	0,80 [0,42; 1,54]	0,5070
Febrile Neutropenie	18/58 (31,0 %)	NE [12,8; NE]	22/66 (33,3 %)	9,8 [4,5; NE]	0,68 [0,36; 1,28]	0,2317
Leukozytose	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	7,06 [0,85; 58,63]	0,0348
Neutropenie	18/58 (31,0 %)	25,0 [6,5; NE]	14/66 (21,2 %)	13,4 [11,1; NE]	1,09 [0,52; 2,29]	0,8201

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

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Thrombozytopenie	18/58 (31,0 %)	NE [18,4; NE]	14/66 (21,2 %)	NE [12,5; NE]	1,11 [0,53; 2,32]	0,7812
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	49/58 (84,5 %)	0,2 [0,1; 0,5]	58/66 (87,9 %)	0,2 [0,1; 0,4]	0,95 [0,62; 1,44]	0,7959
Abdominalschmerz	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	7/66 (10,6 %)	NE [12,5; NE]	0,63 [0,19; 2,03]	0,4343
Diarrhö	23/58 (39,7 %)	32,2 [2,8; NE]	27/66 (40,9 %)	8,0 [2,5; NE]	0,88 [0,49; 1,58]	0,6577
Erbrechen	25/58 (43,1 %)	14,9 [5,2; NE]	17/66 (25,8 %)	NE [NE; NE]	1,58 [0,83; 3,00]	0,1619
Hämorrhoiden	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	0,52 [0,15; 1,79]	0,2898
Obstipation	19/58 (32,8 %)	NE [9,7; NE]	35/66 (53,0 %)	2,3 [1,1; 13,4]	0,36 [0,20; 0,66]	0,0007
Übelkeit	25/58 (43,1 %)	NE [1,0; NE]	27/66 (40,9 %)	NE [1,0; NE]	1,12 [0,64; 1,99]	0,6873
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	22/58 (37,9 %)	26,0 [6,5; NE]	17/66 (25,8 %)	NE [10,5; NE]	1,10 [0,57; 2,12]	0,7734
Hämatom	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	6,90 [0,86; 55,55]	0,0358
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	13/58 (22,4 %)	NE [20,6; NE]	6/66 (9,1 %)	NE [NE; NE]	1,80 [0,66; 4,91]	0,2471
Differenzierungssyndrom	9/58 (15,5 %)	NE [NE; NE]	5/66 (7,6 %)	NE [NE; NE]	1,95 [0,65; 5,85]	0,2225
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamte SOC	32/58 (55,2 %)	9,4 [1,8; 21,3]	25/66 (37,9 %)	10,2 [2,9; NE]	1,25 [0,72; 2,18]	0,4247
Ausschlag	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	0,58 [0,19; 1,82]	0,3475
Pruritus	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,08 [0,29; 3,99]	0,9095
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	12/58 (20,7 %)	NE [27,7; NE]	16/66 (24,2 %)	NE [17,1; NE]	0,53 [0,24; 1,20]	0,1220

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

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	45/58 (77,6 %)	1,7 [0,7; 4,6]	52/66 (78,8 %)	1,0 [0,6; 1,5]	0,71 [0,47; 1,08]	0,1108
Pneumonie	13/58 (22,4 %)	NE [NE; NE]	21/66 (31,8 %)	NE [9,3; NE]	0,56 [0,28; 1,15]	0,1088
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	21/58 (36,2 %)	NE [13,9; NE]	19/66 (28,8 %)	12,5 [5,8; NE]	0,90 [0,47; 1,72]	0,7392
Schwindelgefühl	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [12,5; NE]	1,46 [0,42; 5,13]	0,5520
Kopfschmerzen	9/58 (15,5 %)	NE [22,9; NE]	2/66 (3,0 %)	NE [NE; NE]	2,36 [0,47; 11,81]	0,2843
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	11/58 (19,0 %)	NE [NE; NE]	19/66 (28,8 %)	NE [4,9; NE]	0,50 [0,23; 1,06]	0,0650
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	19/58 (32,8 %)	NE [6,0; NE]	17/66 (25,8 %)	NE [NE; NE]	1,40 [0,70; 2,79]	0,3377
Schlaflosigkeit	14/58 (24,1 %)	NE [NE; NE]	7/66 (10,6 %)	NE [NE; NE]	3,30 [1,18; 9,28]	0,0167
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamte SOC	32/58 (55,2 %)	10,9 [2,8; 20,1]	16/66 (24,2 %)	NE [7,9; NE]	1,78 [0,93; 3,38]	0,0765
Arthralgie	10/58 (17,2 %)	NE [20,4; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,39 [0,40; 4,79]	0,5992
Rückenschmerzen	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	3/66 (4,5 %)	NE [NE; NE]	2,90 [0,58; 14,46]	0,1736
Schmerz in einer Extremität	10/58 (17,2 %)	NE [26,4; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,31 [0,37; 4,58]	0,6761
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	34/58 (58,6 %)	3,2 [0,7; 15,4]	45/66 (68,2 %)	1,3 [0,7; 2,3]	0,72 [0,45; 1,16]	0,1758
Appetit vermindert	13/58 (22,4 %)	NE [32,2; NE]	17/66 (25,8 %)	NE [8,8; NE]	0,64 [0,30; 1,39]	0,2591
Hypokaliämie	11/58 (19,0 %)	NE [NE; NE]	18/66 (27,3 %)	NE [NE; NE]	0,63 [0,29; 1,35]	0,2276

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

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Untersuchungen						
Gesamte SOC	33/58 (56,9 %)	2,8 [1,0; 18,4]	25/66 (37,9 %)	5,8 [2,3; NE]	1,67 [0,96; 2,90]	0,0668
Elektrokardiogramm QT verlängert	15/58 (25,9 %)	NE [27,2; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	3,59 [1,17; 11,01]	0,0174
Gewicht erniedrigt	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	10/66 (15,2 %)	NE [NE; NE]	0,35 [0,11; 1,13]	0,0674
Neutrophilenzahl erniedrigt	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	3/66 (4,5 %)	NE [NE; NE]	2,33 [0,59; 9,19]	0,2139
Thrombozytenzahl vermindert	9/58 (15,5 %)	NE [26,3; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,48 [0,42; 5,27]	0,5406
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	17/58 (29,3 %)	NE [12,2; NE]	13/66 (19,7 %)	NE [6,9; NE]	0,96 [0,45; 2,04]	0,9141
<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 stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

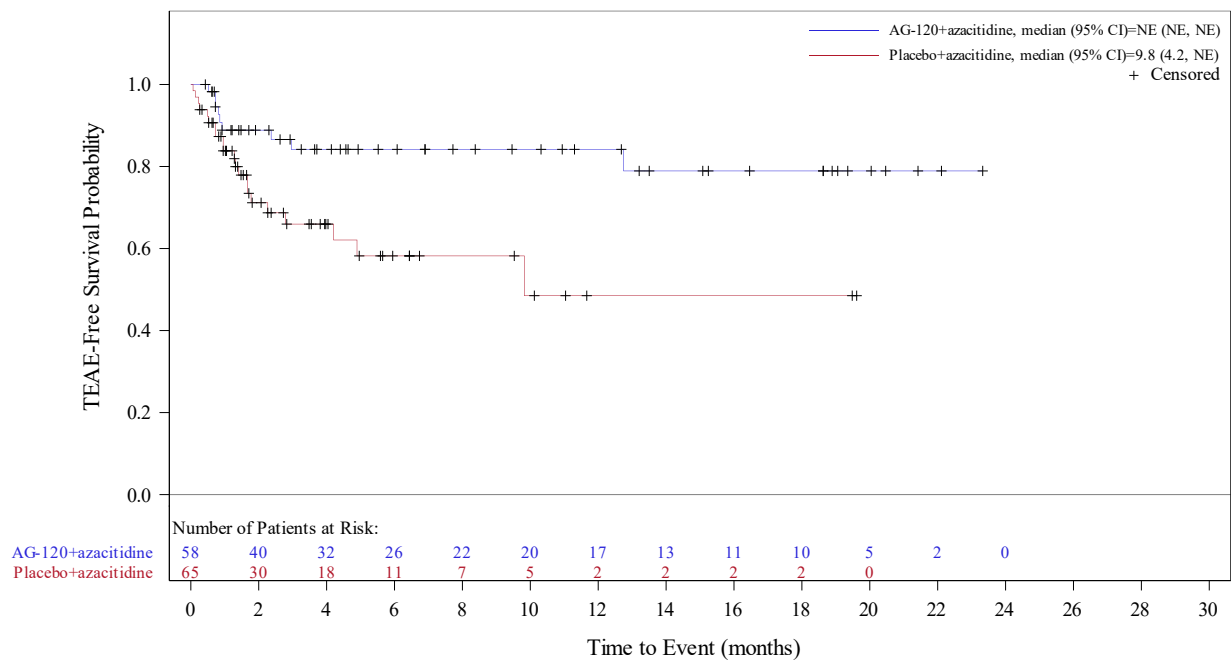


Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

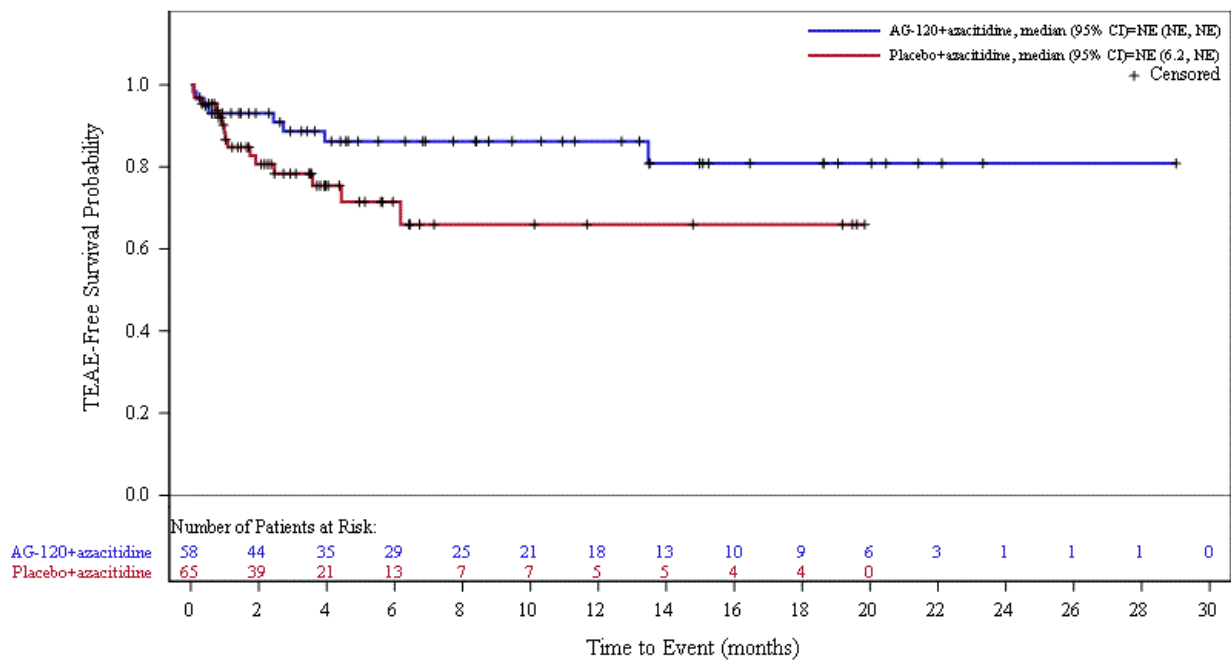


Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

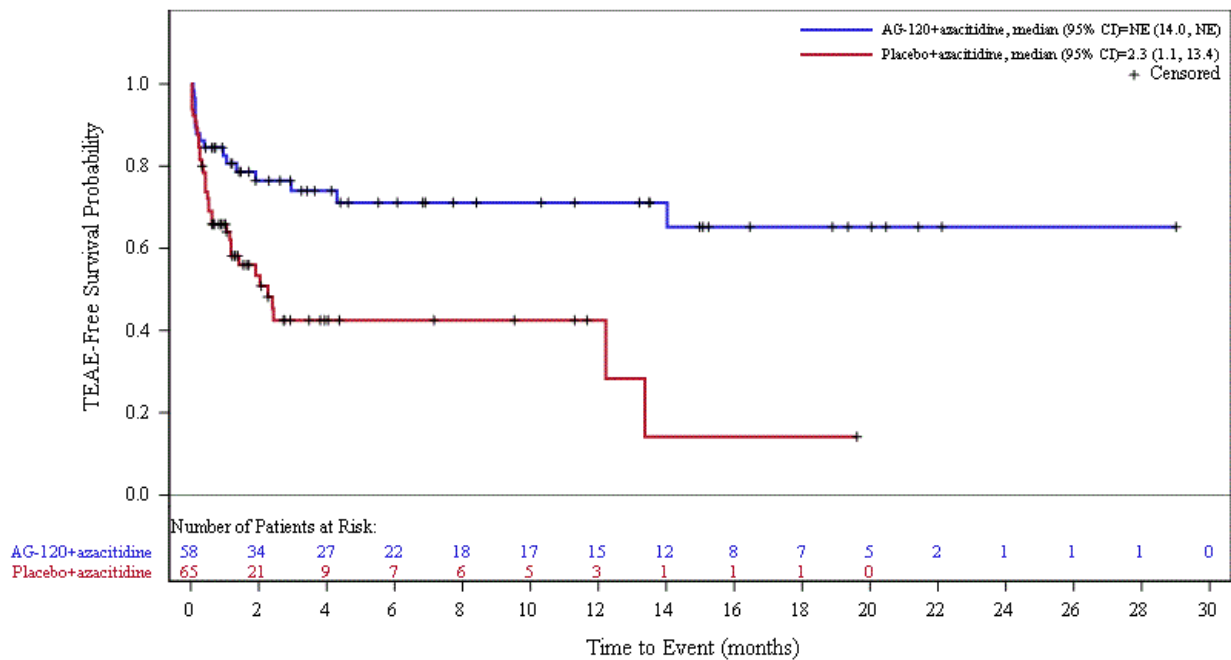


Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

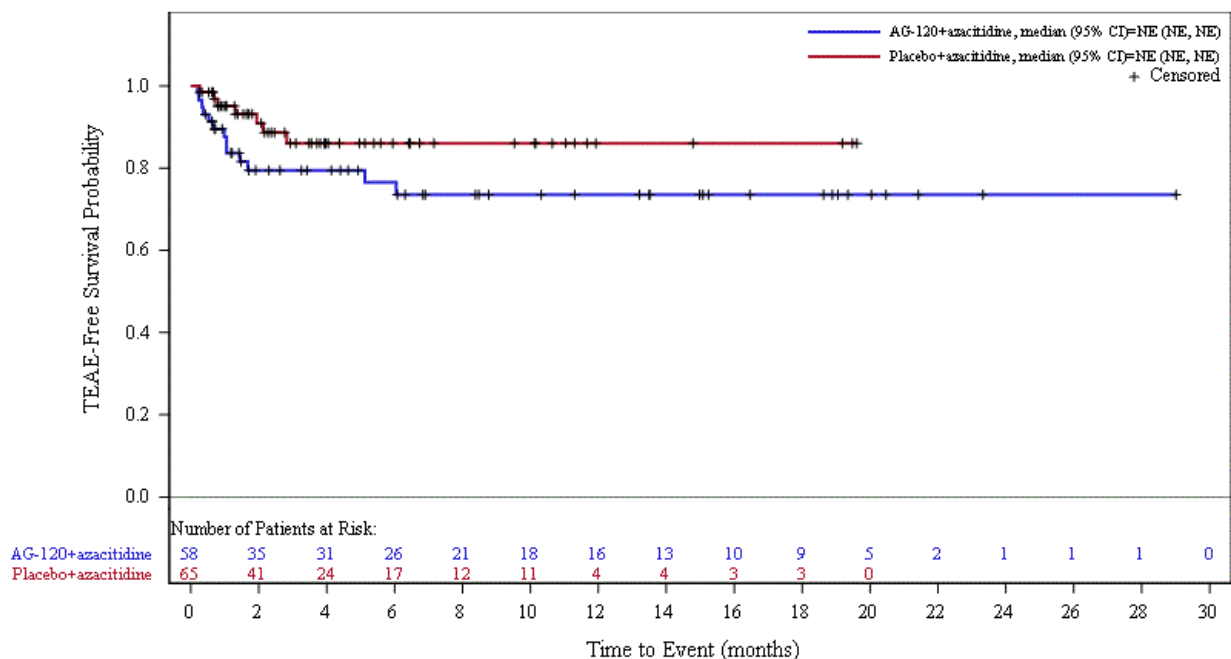


Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

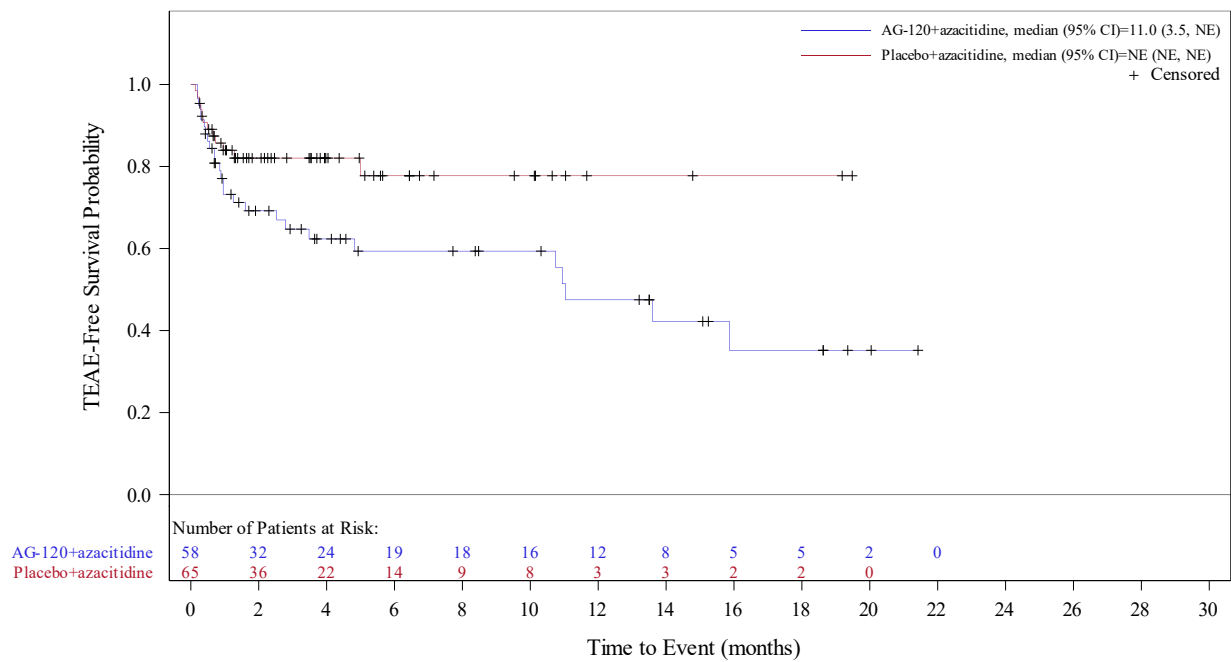


Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

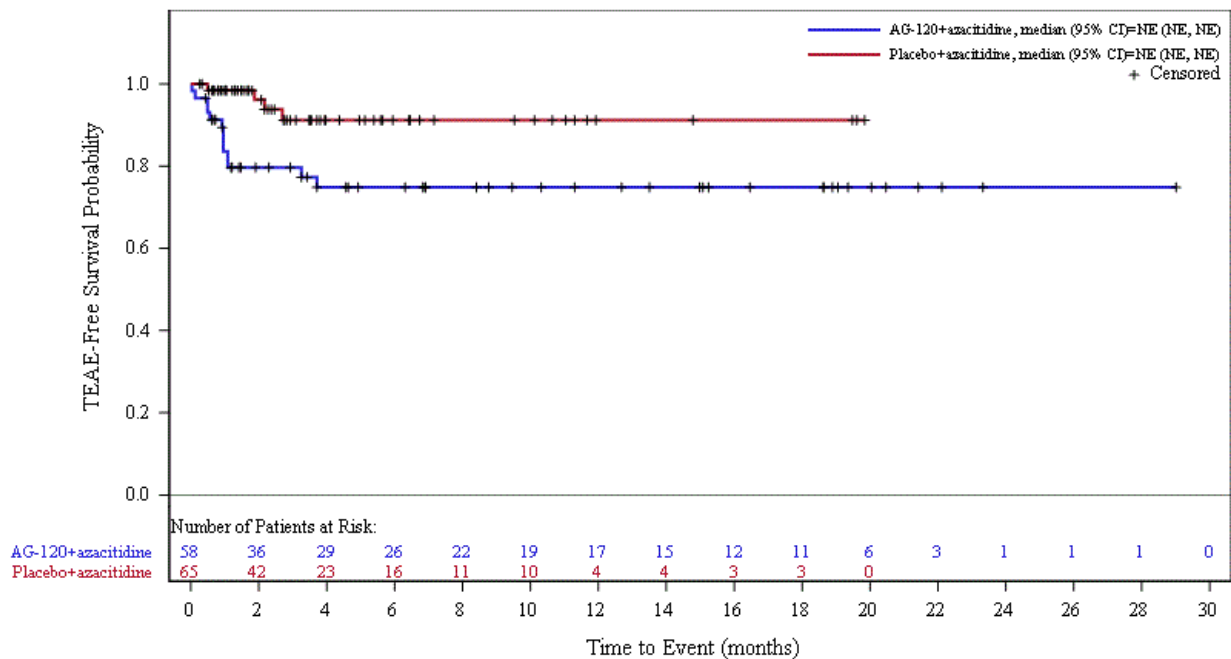


Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Elektrocardiogramm QT verlängert zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

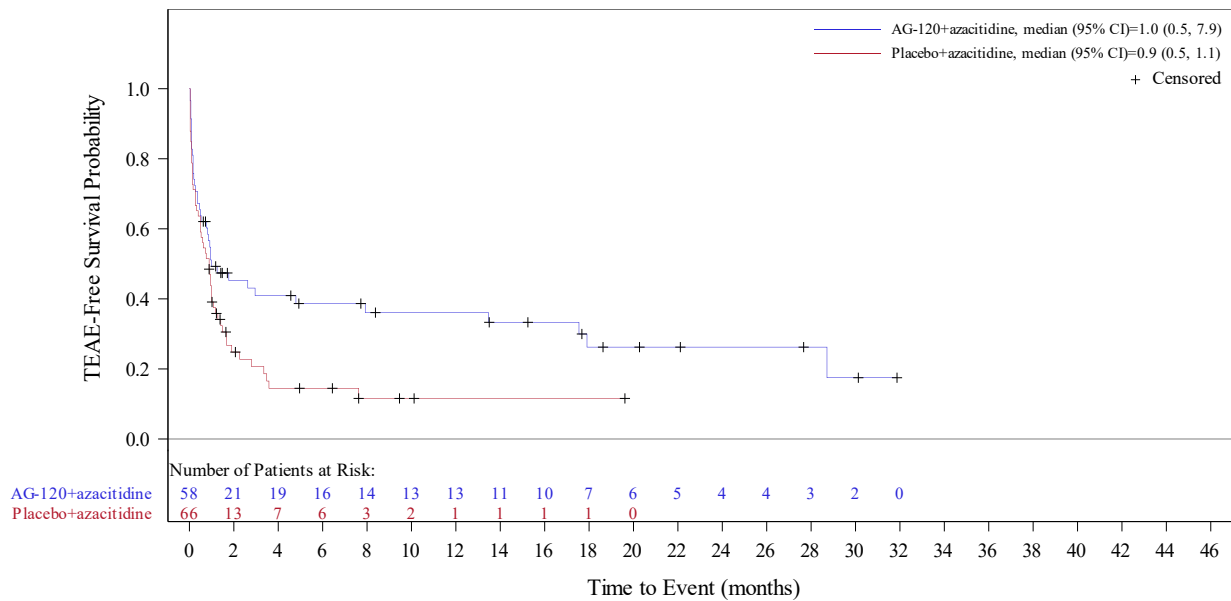


Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

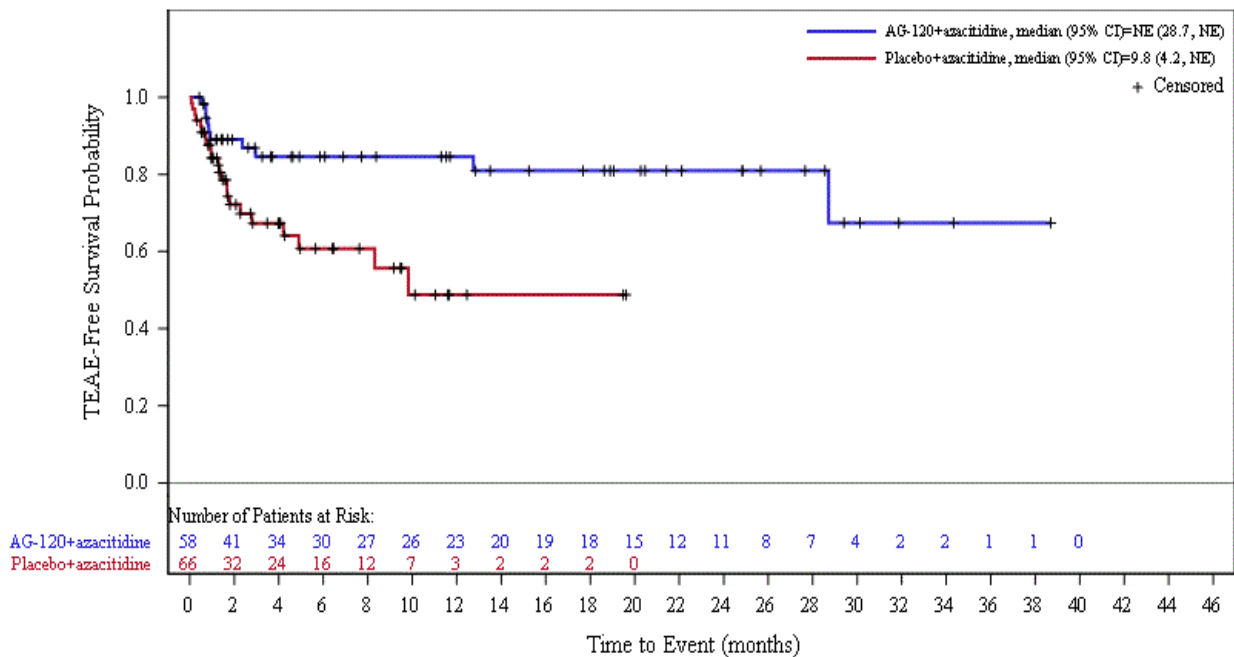


Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

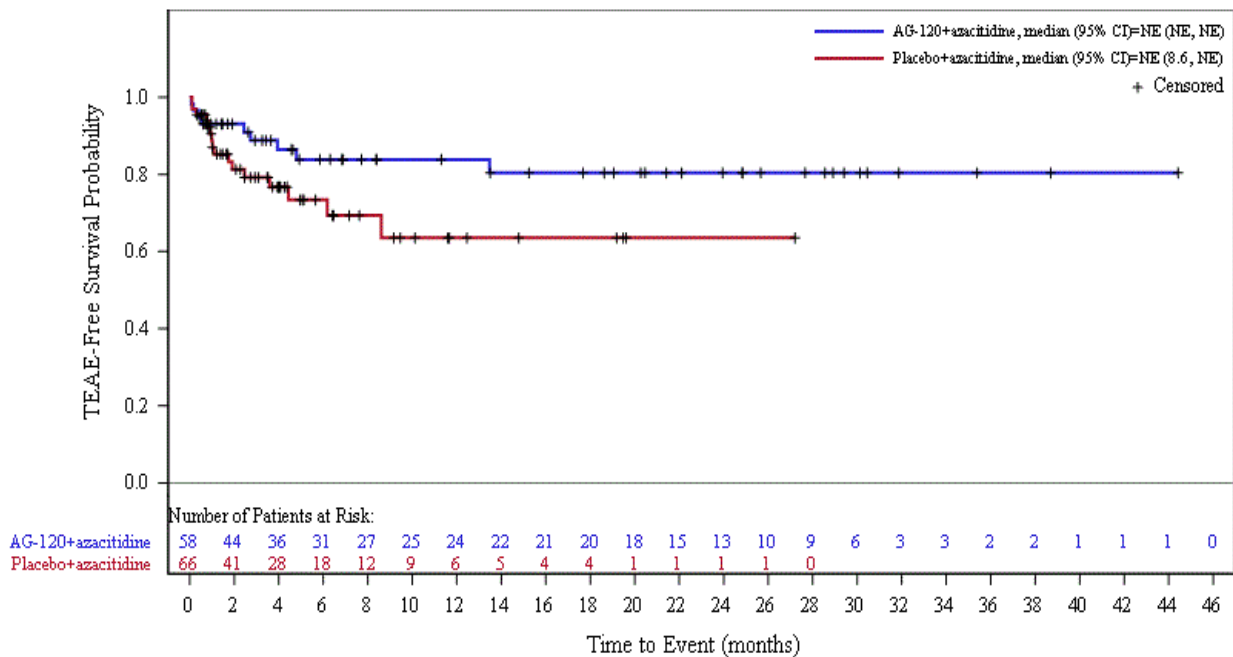


Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Ödem peripher zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

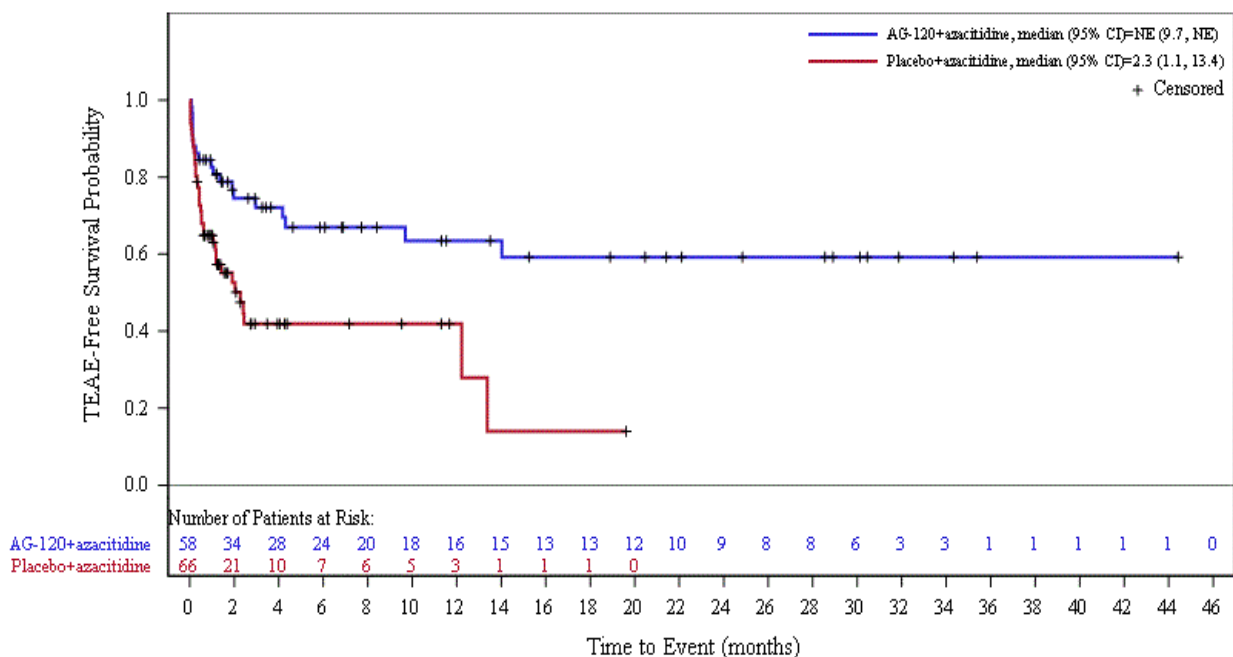


Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

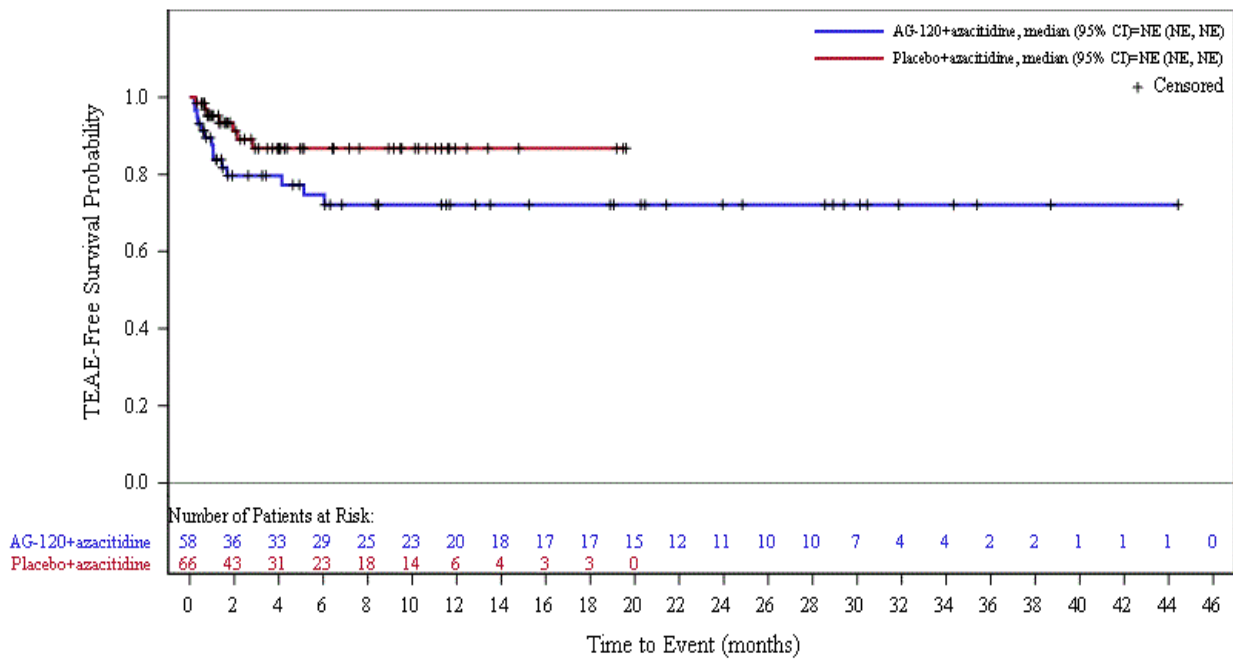


Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Psychiatrische Erkrankungen – PT Schlaflosigkeit zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

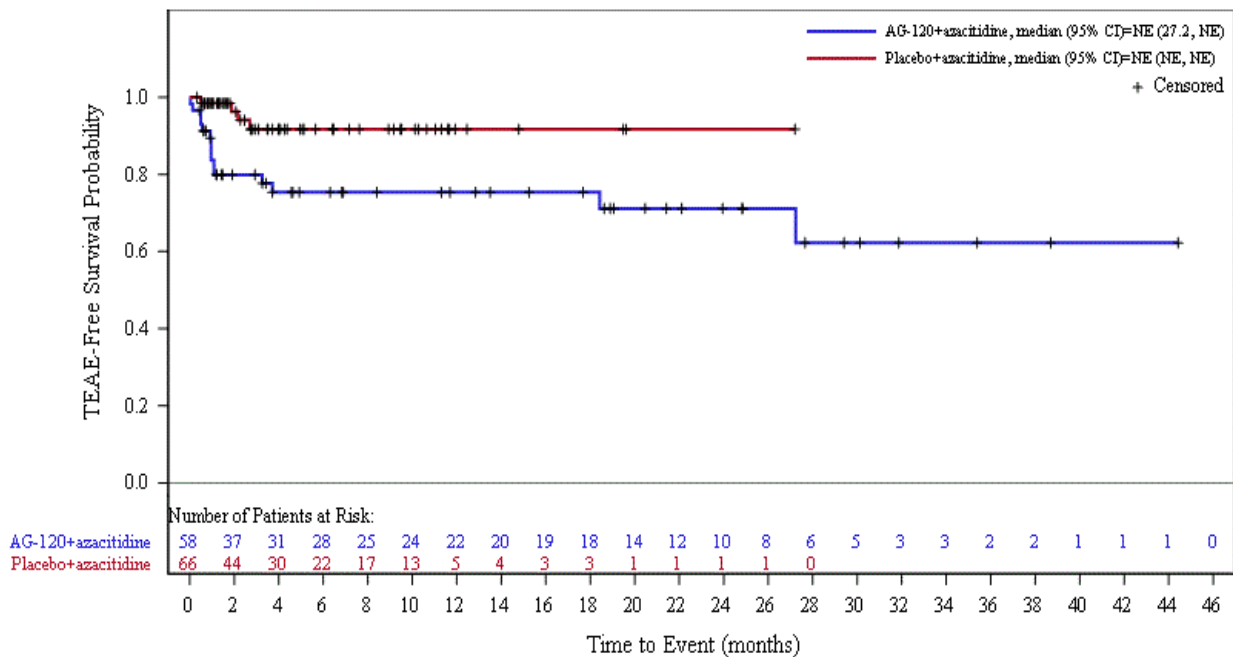


Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Untersuchungen – PT Elektrokardiogramm QT verlängert zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

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

Tabelle 4I-16: Ergebnisse für schwerwiegende UE (SUE) nach SOC und PT für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,84 [0,27; 2,63]	0,7600
Fieber	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	3/65 (4,6 %)	NE [NE; NE]	1,18 [0,26; 5,30]	0,8291
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	7/58 (12,1 %)	NE [19,7; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,95 [0,30; 3,00]	0,9264
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	19/58 (32,8 %)	NE [3,7; NE]	18/65 (27,7 %)	NE [4,5; NE]	0,82 [0,42; 1,62]	0,5773
Febrile Neutropenie	15/58 (25,9 %)	NE [NE; NE]	17/65 (26,2 %)	NE [5,8; NE]	0,71 [0,35; 1,45]	0,3461
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,50 [0,14; 1,75]	0,2730
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	20,6 [20,0; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	5,65 [0,67; 47,91]	0,0756
Differenzierungssyndrom	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	5,06 [0,58; 44,21]	0,1052
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	23/58 (39,7 %)	19,3 [6,0; NE]	34/65 (52,3 %)	3,8 [1,4; 11,7]	0,55 [0,32; 0,96]	0,0318
Pneumonie	10/58 (17,2 %)	NE [19,3; NE]	13/65 (20,0 %)	NE [NE; NE]	0,66 [0,27; 1,57]	0,3405
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [10,3; NE]	3,64 [0,40; 32,93]	0,2197

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

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	0,81 [0,28; 2,36]	0,7054
Fieber	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,04 [0,27; 3,94]	0,9568
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	0,82 [0,27; 2,49]	0,7279
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	19/58 (32,8 %)	NE [3,7; NE]	18/66 (27,3 %)	NE [5,8; NE]	0,88 [0,45; 1,72]	0,7140
Febrile Neutropenie	15/58 (25,9 %)	NE [NE; NE]	17/66 (25,8 %)	NE [7,1; NE]	0,72 [0,35; 1,48]	0,3656
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	NE [32,0; NE]	8/66 (12,1 %)	NE [NE; NE]	0,44 [0,13; 1,49]	0,1747
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	5,85 [0,69; 49,48]	0,0677
Differenzierungssyndrom	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	5,14 [0,59; 44,86]	0,1010
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	25/58 (43,1 %)	19,3 [7,1; NE]	37/66 (56,1 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,55 [0,32; 0,94]	0,0254
Pneumonie	10/58 (17,2 %)	NE [NE; NE]	15/66 (22,7 %)	NE [9,3; NE]	0,55 [0,24; 1,30]	0,1707
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	4,14 [0,47; 36,34]	0,1665
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	2/66 (3,0 %)	NE [NE; NE]	1,16 [0,19; 7,27]	0,8711

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

SOC	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
PT						
<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 stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

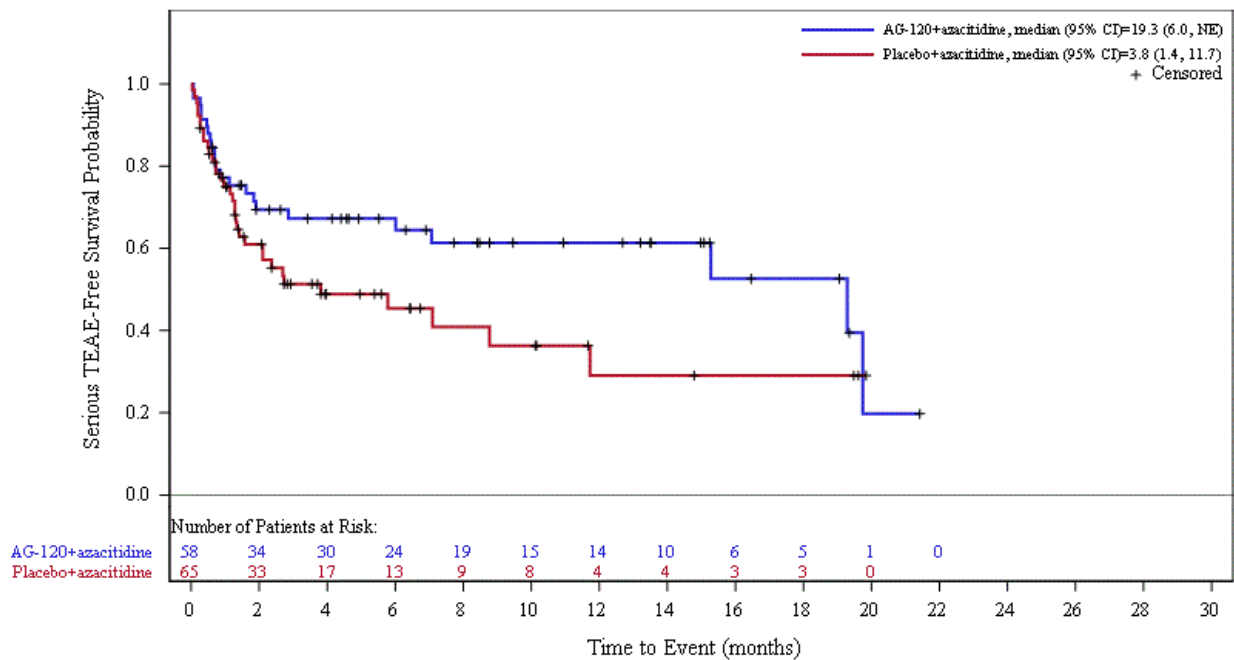


Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

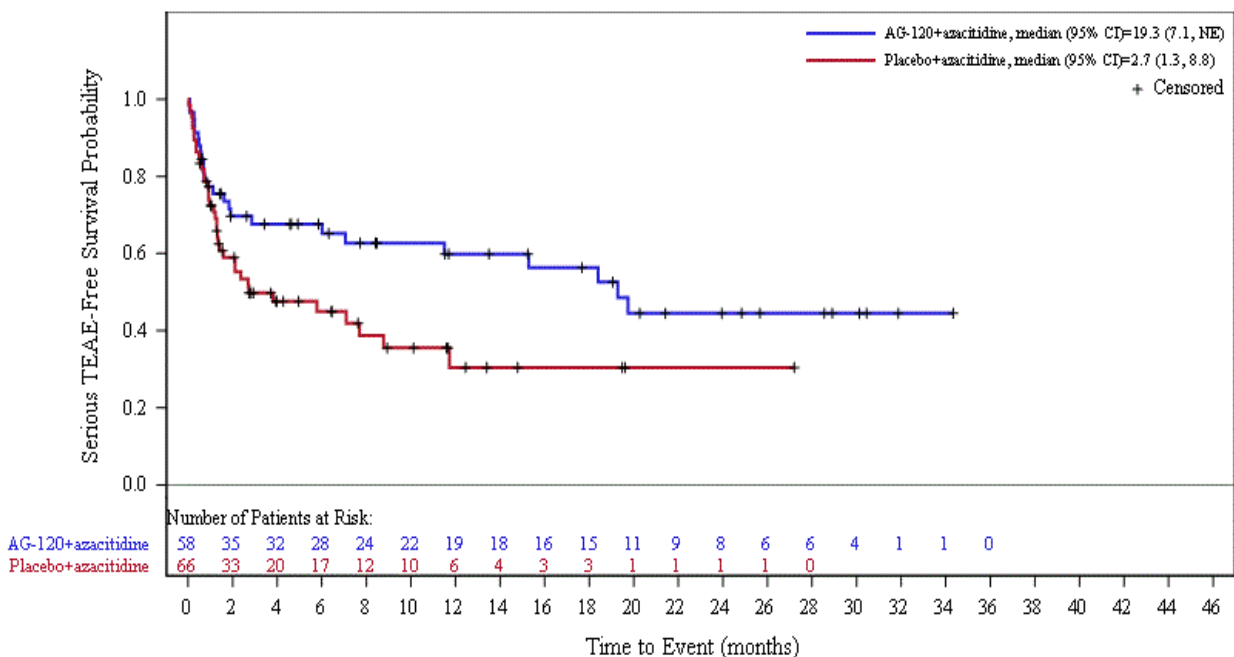


Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

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

Tabelle 4I-17: Ergebnisse für schwere UE (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	11/65 (16,9 %)	NE [NE; NE]	0,45 [0,15; 1,32]	0,1354
Asthenie	0/58 (0,0 %)	NE [NE; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	NE [19,7; NE]	12/65 (18,5 %)	NE [NE; NE]	0,50 [0,19; 1,35]	0,1676
Lungenembolie	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	1,33 [0,14; 13,12]	0,8040
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	42/58 (72,4 %)	1,7 [0,7; 2,5]	41/65 (63,1 %)	1,4 [0,8; 2,4]	0,88 [0,55; 1,40]	0,5807
Anämie	16/58 (27,6 %)	NE [14,3; NE]	19/65 (29,2 %)	NE [4,6; NE]	0,78 [0,39; 1,60]	0,5032
Febrile Neutropenie	18/58 (31,0 %)	NE [12,8; NE]	22/65 (33,8 %)	9,8 [4,5; NE]	0,67 [0,36; 1,26]	0,2136
Leukopenie	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	2/65 (3,1 %)	NE [NE; NE]	2,58 [0,50; 13,40]	0,2420
Neutropenie	15/58 (25,9 %)	NE [6,5; NE]	10/65 (15,4 %)	13,4 [13,4; NE]	1,42 [0,61; 3,29]	0,4107
Thrombozytopenie	15/58 (25,9 %)	NE [17,9; NE]	15/65 (23,1 %)	18,2 [12,5; NE]	1,02 [0,49; 2,10]	0,9589
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	11/65 (16,9 %)	NE [NE; NE]	0,76 [0,30; 1,94]	0,5709
Diarrhö	1/58 (1,7 %)	NE [NE; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	0,23 [0,03; 2,05]	0,1492
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	3/58 (5,2 %)	NE [NE; NE]	7/65 (10,8 %)	NE [NE; NE]	0,27 [0,06; 1,30]	0,0804

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

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	6/58 (10,3 %)	NE [20,0; NE]	2/65 (3,1 %)	NE [NE; NE]	1,67 [0,30; 9,43]	0,5549
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [20,5; NE]	6/65 (9,2 %)	NE [NE; NE]	0,52 [0,13; 2,09]	0,3467
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	30/58 (51,7 %)	6,0 [1,6; NE]	40/65 (61,5 %)	2,3 [1,3; 7,1]	0,72 [0,44; 1,18]	0,1886
Pneumonie	12/58 (20,7 %)	NE [19,3; NE]	18/65 (27,7 %)	NE [9,3; NE]	0,59 [0,28; 1,25]	0,1646
Sepsis	2/58 (3,4 %)	NE [NE; NE]	6/65 (9,2 %)	NE [NE; NE]	0,36 [0,07; 1,81]	0,1973
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	4/65 (6,2 %)	NE [NE; NE]	1,00 [0,26; 3,81]	0,9983
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	19/65 (29,2 %)	NE [5,8; NE]	0,36 [0,15; 0,87]	0,0186
Appetit vermindert	1/58 (1,7 %)	NE [NE; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	0,15 [0,02; 1,29]	0,0459
Hypokaliämie	2/58 (3,4 %)	NE [NE; NE]	5/65 (7,7 %)	NE [NE; NE]	0,40 [0,08; 2,07]	0,2570
Hyponatriämie	3/58 (5,2 %)	NE [NE; NE]	3/65 (4,6 %)	NE [NE; NE]	1,06 [0,21; 5,25]	0,9453
Untersuchungen						
Gesamte SOC	17/58 (29,3 %)	NE [3,7; NE]	14/65 (21,5 %)	NE [NE; NE]	1,12 [0,55; 2,28]	0,7603
Elektrokardiogramm QT verlängert	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5 %)	NE [NE; NE]	6,15 [0,74; 50,74]	0,0556
Neutrophilenzahl erniedrigt	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	3/65 (4,6 %)	NE [NE; NE]	2,09 [0,52; 8,41]	0,2863
Thrombozytenzahl vermindert	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	4/65 (6,2 %)	NE [NE; NE]	0,99 [0,25; 3,99]	0,9930

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

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	13/66 (19,7 %)	NE [NE; NE]	0,38 [0,13; 1,11]	0,0663
Asthenie	0/58 (0,0 %)	NE [NE; NE]	6/66 (9,1 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	13/66 (19,7 %)	NE [NE; NE]	0,46 [0,17; 1,23]	0,1151
Lungenembolie	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	1,32 [0,13; 13,60]	0,8175
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamte SOC	43/58 (74,1 %)	1,7 [0,7; 2,5]	43/66 (65,2 %)	1,4 [0,8; 2,4]	0,93 [0,59; 1,48]	0,7706
Anämie	17/58 (29,3 %)	NE [14,3; NE]	20/66 (30,3 %)	NE [4,6; NE]	0,80 [0,40; 1,59]	0,5157
Febrile Neutropenie	18/58 (31,0 %)	NE [12,8; NE]	22/66 (33,3 %)	9,8 [4,5; NE]	0,68 [0,36; 1,28]	0,2317
Leukopenie	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	2/66 (3,0 %)	NE [NE; NE]	2,66 [0,51; 13,81]	0,2249
Neutropenie	18/58 (31,0 %)	25,0 [6,5; NE]	14/66 (21,2 %)	13,4 [11,1; NE]	1,09 [0,52; 2,30]	0,8107
Thrombozytopenie	16/58 (27,6 %)	NE [21,9; NE]	14/66 (21,2 %)	NE [12,5; NE]	1,05 [0,50; 2,21]	0,8991
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamte SOC	9/58 (15,5 %)	NE [32,0; NE]	14/66 (21,2 %)	NE [9,8; NE]	0,59 [0,25; 1,44]	0,2432
Diarrhö	1/58 (1,7 %)	NE [NE; NE]	6/66 (9,1 %)	NE [NE; NE]	0,19 [0,02; 1,61]	0,0870
Gefäßerkrankungen						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	7/66 (10,6 %)	NE [NE; NE]	0,28 [0,06; 1,34]	0,0888
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamte SOC	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	2/66 (3,0 %)	NE [NE; NE]	1,69 [0,30; 9,52]	0,5455

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

SOC PT	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Herzerkrankungen						
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	NE [NE; NE]	6/66 (9,1 %)	NE [NE; NE]	0,62 [0,17; 2,25]	0,4655
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamte SOC	32/58 (55,2 %)	6,0 [1,6; NE]	42/66 (63,6 %)	2,2 [1,3; 5,8]	0,76 [0,47; 1,22]	0,2504
Pneumonie	12/58 (20,7 %)	NE [NE; NE]	19/66 (28,8 %)	NE [9,3; NE]	0,55 [0,26; 1,16]	0,1115
Sepsis	2/58 (3,4 %)	NE [NE; NE]	6/66 (9,1 %)	NE [NE; NE]	0,37 [0,07; 1,83]	0,2026
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamte SOC	6/58 (10,3 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,20 [0,33; 4,34]	0,7839
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	5/66 (7,6 %)	NE [NE; NE]	0,49 [0,11; 2,13]	0,3347
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	0,23 [0,03; 2,04]	0,1480
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamte SOC	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	22/66 (33,3 %)	NE [4,5; NE]	0,35 [0,15; 0,80]	0,0089
Appetit vermindert	1/58 (1,7 %)	NE [NE; NE]	5/66 (7,6 %)	NE [NE; NE]	0,16 [0,02; 1,37]	0,0555
Hypokaliämie	2/58 (3,4 %)	NE [NE; NE]	6/66 (9,1 %)	NE [NE; NE]	0,31 [0,06; 1,56]	0,1341
Hyponatriämie	3/58 (5,2 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	0,79 [0,18; 3,55]	0,7627
Untersuchungen						
Gesamte SOC	22/58 (37,9 %)	27,2 [3,7; NE]	14/66 (21,2 %)	NE [NE; NE]	1,33 [0,67; 2,66]	0,4112
Elektrokardiogramm QT verlängert	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	1/66 (1,5 %)	NE [NE; NE]	6,62 [0,80; 54,65]	0,0443
Neutrophilenzahl erniedrigt	8/58 (13,8 %)	NE [NE; NE]	3/66 (4,5 %)	NE [NE; NE]	2,33 [0,59; 9,19]	0,2139

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

SOC	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
PT						
Thrombozytenzahl vermindert	7/58 (12,1 %)	NE [NE; NE]	4/66 (6,1 %)	NE [NE; NE]	1,48 [0,42; 5,28]	0,5399
Leukozytenzahl erniedrigt	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	3/66 (4,5 %)	NE [NE; NE]	0,71 [0,12; 4,27]	0,7090
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	NE [NE; NE]	3/66 (4,5 %)	NE [18,7; NE]	0,89 [0,19; 4,21]	0,8863
<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 stratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>c: p-Wert aus Log-Rank-Test; stratifiziert nach de-novo-Status (de-novo AML; sekundäre AML) und geographische Region (USA und Kanada; Westeuropa, Israel und Australien; Japan; Rest der Welt).</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

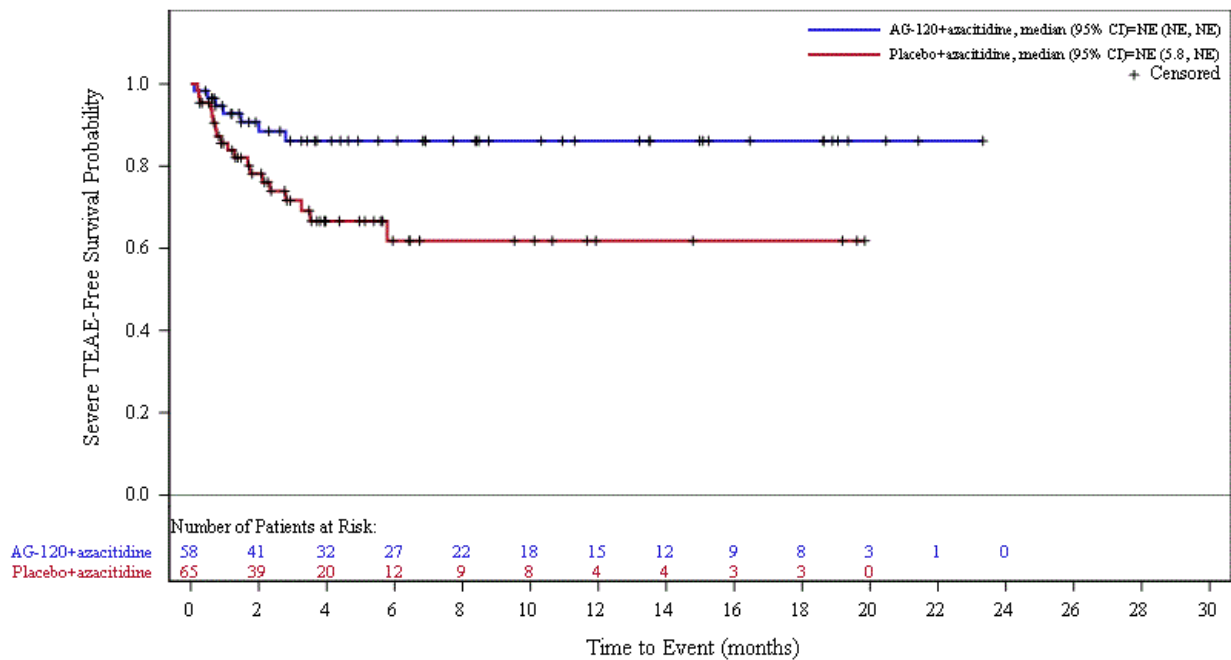


Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

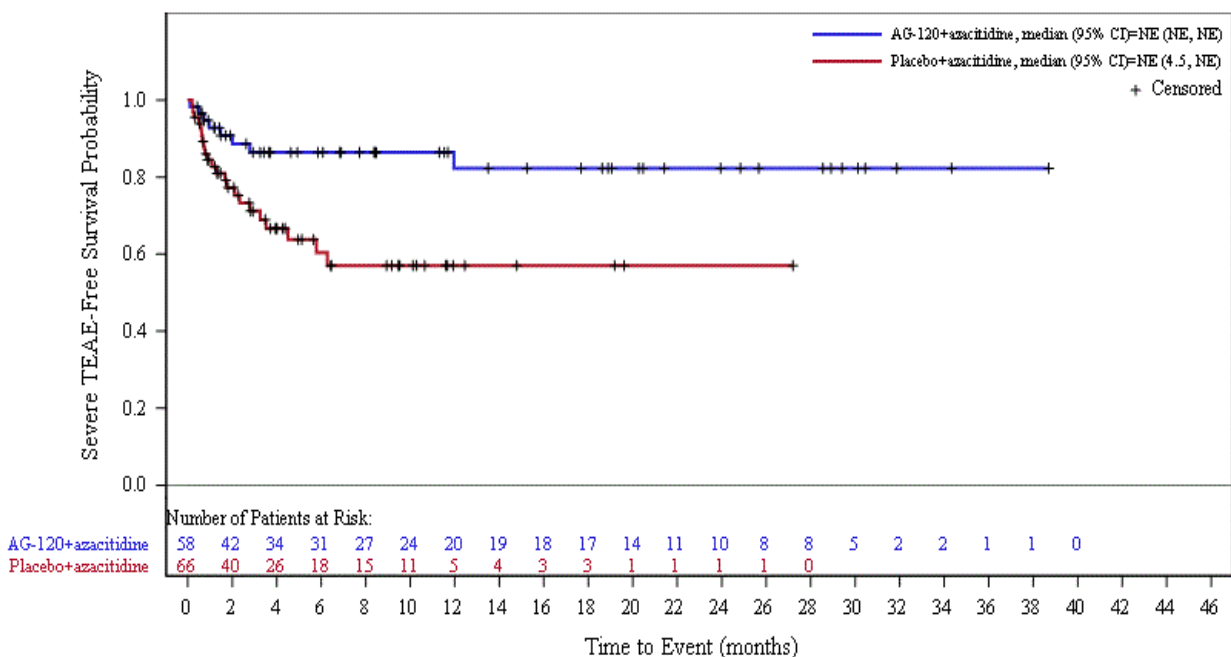


Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Tabelle 4I-18: Ergebnisse für UE, die zum Tod führen, nach SOC und PT, für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	3/65 (4,6 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/58 (0,0 %)	2/65 (3,1 %)
Multiorgan dysfunktionssyndrom	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	2/65 (3,1 %)
Lungenerkrankung	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Lungenembolie	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Febrile Neutropenie	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Adenokarzinom	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	13/65 (20,0 %)
Abdominelle Infektion	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
COVID-19	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Pneumonie	0/58 (0,0 %)	4/65 (6,2 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Sepsis	0/58 (0,0 %)	2/65 (3,1 %)
Septischer Schock	1/58 (1,7 %)	2/65 (3,1 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	0/65 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	2/58 (3,4 %)	0/65 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Krampfanfall	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)

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

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Delirium	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	3/66 (4,5 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	0/58 (0,0 %)	2/66 (3,0 %)
Multiorgan dysfunktionssyndrom	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	3/66 (4,5 %)
Lungenerkrankung	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Lungenembolie	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Febrile Neutropenie	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Adenokarzinom	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	14/66 (21,2 %)
Abdominelle Infektion	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
COVID-19	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Pneumonie	0/58 (0,0 %)	5/66 (7,6 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Sepsis	0/58 (0,0 %)	2/66 (3,0 %)
Septischer Schock	1/58 (1,7 %)	2/66 (3,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	0/66 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	2/58 (3,4 %)	0/66 (0,0 %)

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

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Ischämischer Schlaganfall	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Krampfanfall	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Delirium	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
AML: Akute myeloische Leukämie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4I-19: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT, für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	3/65 (4,6 %)
Asthenie	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/58 (1,7 %)	1/65 (1,5 %)
Multiorgandysfunktionssyndrom	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	2/65 (3,1 %)
Akute respiratorische Insuffizienz	1/58 (1,7 %)	1/65 (1,5 %)
Pleuraerguss	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Lungenembolie	2/58 (3,4 %)	0/65 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	5/58 (8,6 %)	1/65 (1,5 %)
Anämie	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Febrile Neutropenie	2/58 (3,4 %)	0/65 (0,0 %)
Neutropenie	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Thrombozytopenie	2/58 (3,4 %)	1/65 (1,5 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	1/65 (1,5 %)

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

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Divertikelperforation	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Mundulzeration	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Neutropene Kolitis	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	3/58 (5,2 %)	1/65 (1,5 %)
Adenokarzinom	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Differenzierungssyndrom	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Adenokarzinom der Lunge	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Neubildung der Lunge bösartig	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	12/65 (18,5 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
COVID-19	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
COVID-19-Lungenentzündung	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Pneumonie	0/58 (0,0 %)	3/65 (4,6 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Sepsis	0/58 (0,0 %)	3/65 (4,6 %)
Septischer Schock	0/58 (0,0 %)	2/65 (3,1 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	3/58 (5,2 %)	0/65 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Krampfanfall	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	1/65 (1,5 %)
Delirium	0/58 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)
Schlaflosigkeit	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1/58 (1,7 %)	0/65 (0,0 %)

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

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Datenschnitt vom 30.06.2022		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	3/66 (4,5 %)
Asthenie	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1/58 (1,7 %)	1/66 (1,5 %)
Multiorgandysfunktionssyndrom	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	4/58 (6,9 %)	2/66 (3,0 %)
Akute respiratorische Insuffizienz	1/58 (1,7 %)	1/66 (1,5 %)
Pleuraerguss	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Lungenembolie	2/58 (3,4 %)	0/66 (0,0 %)
Respiratorische Insuffizienz	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	6/58 (10,3 %)	1/66 (1,5 %)
Anämie	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Febrile Neutropenie	2/58 (3,4 %)	0/66 (0,0 %)
Neutropenie	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Thrombozytopenie	3/58 (5,2 %)	1/66 (1,5 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	1/66 (1,5 %)
Divertikelperforation	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Mundulzeration	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Neutropene Kolitis	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	3/58 (5,2 %)	1/66 (1,5 %)
Adenokarzinom	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Differenzierungssyndrom	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Adenokarzinom der Lunge	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Neubildung der Lunge bösartig	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	12/66 (18,2 %)
Bronchopulmonale Aspergillose	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Corynebakterium-Sepsis	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
COVID-19	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)

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

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
COVID-19-Lungenentzündung	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Pneumonie	0/58 (0,0 %)	3/66 (4,5 %)
Pneumonie durch Bakterien	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Pneumonie durch Respiratory Syncytial Virus	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Sepsis	0/58 (0,0 %)	3/66 (4,5 %)
Septischer Schock	0/58 (0,0 %)	2/66 (3,0 %)
Myalgie	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	3/58 (5,2 %)	0/66 (0,0 %)
Intrakranielle Blutung	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Ischämischer Schlaganfall	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Krampfanfall	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Nierenerkrankung	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1/58 (1,7 %)	1/66 (1,5 %)
Delirium	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Schlaflosigkeit	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Gesamte SOC	0/58 (0,0 %)	1/66 (1,5 %)
Untersuchungen		
Gesamte SOC	2/58 (3,4 %)	0/66 (0,0 %)
Elektrokardiogramm QT verlängert	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
Thrombozytenzahl vermindert	1/58 (1,7 %)	0/66 (0,0 %)
AML: Akute myeloische Leukämie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA		

Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die adaptierten AML-Subpopulation der Studie AGILE

Tabelle 4I-20: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Endpunkt	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Zytopogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Gesamtüberleben											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ereignisfreies Überleben											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
CR											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CR+CRh											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ORR											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CR+CRi inkl. CRp											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt-bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Dauer des Ansprechens											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Infektionen											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit											
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. *: Subgruppenanalysen wurden aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht durchgeführt.</p> <p>Subgruppenkategorien: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja, nein), De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja, nein), Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien, Japan / Rest der Welt), Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1, ≥ 2), Geschlecht (männlich, weiblich), Ethnische Zugehörigkeit (Weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch oder andere [schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein]), Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn (Niedriges Risiko, mittleres Risiko, hohes Risiko), WHO-Klassifikation der AML (AML mit genetischen Veränderungen, AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, therapieassoziierte myeloide Neoplasien oder nicht anderweitig spezifizierte AML), Leukozytenzahl zu Studienbeginn ($\leq 5 \times 10^9/l$, $> 5 \times 10^9/l$), Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn ($\leq 50\%$, $> 50\%$)</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; ORR: Objektive Ansprechrate; WHO: World Health Organization</p>											

Tabelle 4I-21: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Wirksamkeit für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Endpunkt	Adaptierte AML-Subpopulation
	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021
Dauer des Ansprechens	×
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen	×
×: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt nicht dargestellt, da in mindestens einem Arm < 10 Ereignisse aufgetreten sind ✓: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt dargestellt AML: Akute myeloische Leukämie	

Tabelle 4I-22: Aufgrund geringer Ereigniszahlen nicht dargestellte Subgruppenanalysen für die Verträglichkeit für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Endpunkt	Adaptierte AML-Subpopulation	
	Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Asthenie	x	✓
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Ödem peripher	x	x
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Untersuchungen – Elektrokardiogramm QTc-Zeit verlängert	x	x
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT – Psychiatrische Erkrankungen – Schlaflosigkeit	x	x
Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	x	x
<p>x: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt nicht dargestellt, da in mindestens einem Arm < 10 Ereignisse aufgetreten sind ✓: Subgruppenanalysen werden für den jeweiligen Endpunkt dargestellt –: In der Hauptanalyse keine Ereignisse, den Schwellenwert nicht erreicht oder keine signifikanten Effekte AML: Akute myeloische Leukämie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorgan-Klasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

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

Tabelle 4I-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die adaptierte AML-Subpopulation für AGILE – Teil 1

Endpunkt Studie	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt- bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht
Gesamtüberleben						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8732	p=0,4520	p=0,2168	p=0,8085	p=0,5848	p=0,5868
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9027	p=0,5912	p=0,3720	p=0,6684	p=0,4875	p=0,7399
Ereignisfreies Überleben						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8101	p=0,7440	p=0,1388	p=0,4097	p=0,3370	p=0,7331
CR						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9628	p=0,7018	p=0,1115	p=0,0676	p=0,2300	p=0,6410
CR+CRh						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7241	p=0,4770	p=0,1567	p=0,0967	p=0,4900	p=0,2658
ORR						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6487	p=0,8827	p=0,6449	p=0,4596	p=0,1743	p=0,4852
CR+CRi inkl. CRp						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8396	p=0,8100	p=0,2015	p=0,1277	p=0,3246	p=0,4684
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1645	p=0,4321	p=0,1194	p=0,0250	p=0,3361	p=0,4373
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,0749	p=0,2255	p=0,0582	p=0,0124	p=0,1386	p=0,1335
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen						
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,6313	p=0,3858	p=0,3319	p=0,2107	p=0,9290	p=0,7459

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

Endpunkt Studie	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt- bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht
Jegliche Infektionen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4379	p=0,4883	p=0,4560	p=0,5014	p=0,6772	p=0,5801
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5657	p=0,6072	p=0,4390	p=0,5632	p=0,8696	p=0,5732
Schwerwiegende Infektionen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,0331	p=0,0646	p=0,7583	p=0,3127	p=0,4994	p=0,4743
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,0658	p=0,1026	p=0,5849	p=0,3201	p=0,1235	p=0,4786
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3)						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1144	p=0,0802	p=0,6127	p=0,4134	p=0,3792	p=0,6188
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,2177	p=0,1581	p=0,5282	p=0,5546	p=0,2294	p=0,5813
Unerwünschte Ereignisse (UE)						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8941	p=0,5561	p=0,7111	p=0,0460	p=0,1659	p=0,0997
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9418	p=0,5919	p=0,6937	p=0,0472	p=0,1684	p=0,0968
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2475	p=0,5904	p=0,5622	p=0,2200	p=0,3834	p=0,5820
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4515	p=0,8429	p=0,4320	p=0,2336	p=0,2048	p=0,6349
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5151	p=0,7268	p=0,2304	p=0,6504	p=0,6672	p=0,8741
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5560	p=0,7711	p=0,2106	p=0,5837	p=0,7073	p=0,8026
UE, die zum Therapieabbruch führen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7406	p=0,4273	p=0,9483	p=0,6382	p=0,0423	p=0,1113

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

Endpunkt Studie	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfärzt- bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9418	p=0,6197	p=0,5507	p=0,6653	p=0,0270	p=0,2697
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8941	p=0,5561	p=0,7111	p=0,0460	p=0,1659	p=0,0997
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9418	p=0,5919	p=0,6937	p=0,0472	p=0,1684	p=0,0968
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2475	p=0,5904	p=0,5622	p=0,2200	p=0,3834	p=0,5820
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4515	p=0,8429	p=0,4320	p=0,2336	p=0,2048	p=0,6349
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5151	p=0,7268	p=0,2304	p=0,6504	p=0,6672	p=0,8741
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5560	p=0,7711	p=0,2106	p=0,5837	p=0,7073	p=0,8026
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7406	p=0,4273	p=0,9483	p=0,6382	p=0,0423	p=0,1113
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9418	p=0,6197	p=0,5507	p=0,6653	p=0,0270	p=0,2697
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,0356	p=0,2801	p=0,3487	p=0,2143	p=0,0894	p=0,5309
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,0459	p=0,3008	p=0,2752	p=0,1475	p=0,1476	p=0,2494
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,1868	p=0,1215	p=0,2250	p=0,2888	p=0,9675	p=0,4413
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie						
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7781	p=0,7673	p=0,9909	p=0,8690	p=0,4003	p=0,7074

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

Endpunkt Studie	De-novo-Status gemäß IRT	De-novo-Status gemäß Prüfarzt- bewertung in eCRF	Geographische Region	Alter	ECOG-PS zu Studienbeginn	Geschlecht
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,2666	p=0,9984	p=0,4482	p=0,1651	p=0,5694	p=0,6626
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,0331	p=0,0646	p=0,7583	p=0,3127	p=0,4994	p=0,4743
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,0658	p=0,1026	p=0,5849	p=0,3201	p=0,1235	p=0,4786
Subgruppenkategorien (Auswahl): De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja, nein), De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF) (ja, nein), Geographische Region (Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien, Japan / Rest der Welt), Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre), ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1, ≥ 2), Geschlecht (männlich, weiblich) AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ORR: Objektive Ansprechrates; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization						

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

Tabelle 4I-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die adaptierte AML-Subpopulation für AGILE – Teil 2

Endpunkt Studie	Ethnische Zugehörigkeit	Zytopogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO- Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Gesamtüberleben					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6944	p=0,9687	p=0,8465	p=0,6987	p=0,7985
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,8031	p=0,9502	p=0,9952	p=0,6999	p=0,5763
Ereignisfreies Überleben					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3389	p=0,1016	p=0,4920	p=0,9234	p=0,4042
CR					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5724	p=0,5478	p=0,9311	p=0,4962	p=0,3477
CR+CRh					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8941	p=0,0781	p=0,7846	p=0,9360	p=0,5717
ORR					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5051	p=0,3432	p=0,2756	p=0,7883	p=0,8452
CR+CRi inkl. CRp					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,8902	p=0,2885	p=0,5481	p=0,9901	p=0,6141
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen)					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,6663	p=0,6411	p=0,3197	p=0,8890	p=0,2467
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5049	p=0,6423	p=0,5696	p=0,8823	p=0,1867
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen					
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7445	p=0,9774	p=0,4574	p=0,9862	p=0,3055

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

Endpunkt Studie	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO- Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Jegliche Infektionen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9548	p=0,2809	p=0,5387	p=0,7017	p=0,9179
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7902	p=0,5462	p=0,4511	p=0,7867	p=0,9900
Schwerwiegende Infektionen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3987	p=0,7689	p=0,1454	p=0,7002	p=0,9577
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,2877	p=0,2372	p=0,1541	p=0,5119	p=0,9395
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7358	p=0,2410	p=0,1357	p=0,8391	p=0,6301
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7168	p=0,2146	p=0,1241	p=0,8131	p=0,4668
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7892	p=0,5937	p=0,6652	p=0,9290	p=0,3212
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7694	p=0,5853	p=0,6883	p=0,9158	p=0,3265
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7400	p=0,5917	p=0,3528	p=0,9450	p=0,5877
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4020	p=0,6221	p=0,2626	p=0,8766	p=0,7112
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3)					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5681	p=0,3571	p=0,6919	p=0,4714	p=0,8837
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5323	p=0,3307	p=0,7589	p=0,5021	p=0,7847
UE, die zum Therapieabbruch führen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9288	p=0,9078	p=0,3153	p=0,9625	p=0,1087

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

Endpunkt Studie	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,8873	p=0,9327	p=0,2516	p=0,7632	p=0,2043
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7892	p=0,5937	p=0,6652	p=0,9290	p=0,3212
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,7694	p=0,5853	p=0,6883	p=0,9158	p=0,3265
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,7400	p=0,5917	p=0,3528	p=0,9450	p=0,5877
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,4020	p=0,6221	p=0,2626	p=0,8766	p=0,7112
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,5681	p=0,3571	p=0,6919	p=0,4714	p=0,8837
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,5323	p=0,3307	p=0,7589	p=0,5021	p=0,7847
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,9288	p=0,9078	p=0,3153	p=0,9625	p=0,1087
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,8873	p=0,9327	p=0,2516	p=0,7632	p=0,2043
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Obstipation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,4105	p=0,3024	p=0,2121	p=0,1593	p=0,0516
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,3644	p=0,4375	p=0,5791	p=0,0727	p=0,1290
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,1661	p=0,7857	p=0,4320	p=0,7935	p=0,5330
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie					
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,9999	p=0,7074	p=0,5819	p=0,9390	p=0,8253

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

Endpunkt Studie	Ethnische Zugehörigkeit	Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn	WHO-Klassifikation der AML	Leukozytenzahl zu Studienbeginn	Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn
Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Adaptierte AML-Subpopulation					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,1332	p=0,2655	p=0,5324	p=0,6238	p=0,3541
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT - Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021	p=0,3987	p=0,7689	p=0,1454	p=0,7002	p=0,9577
Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022	p=0,2877	p=0,2372	p=0,1541	p=0,5119	p=0,9395
<p>Subgruppenkategorien (Auswahl): Ethnische Zugehörigkeit (Weiß, asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch oder andere [schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein]), Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn (Niedriges Risiko, mittleres Risiko, hohes Risiko), WHO-Klassifikation der AML (AML mit genetischen Veränderungen, AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, therapieassoziierte myeloide Neoplasien oder nicht anderweitig spezifizierte AML), Leukozytenzahl zu Studienbeginn ($\leq 5 \times 10^9/l$, $> 5 \times 10^9/l$), Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn ($\leq 50 \%$, $> 50 \%$)</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; CRp: Komplette Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; ORR: Objektive Ansprechrare; 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>					

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

Tabelle 4I-25: Subgruppenergebnisse für keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

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
Adaptierte AML-Subpopulation						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/20 (40,0 %)	10/23 (43,5 %)	0,87 [0,26; 2,93]	0,92 [0,45; 1,87]	-0,03 [-0,33; 0,26]	0,8197
≥ 75 Jahre	19/39 (48,7 %)	6/43 (14,0 %)	5,86 [2,02; 17,03]	3,49 [1,55; 7,84]	0,35 [0,16; 0,54]	0,0007
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/20 (40,0 %)	11/23 (47,8 %)	0,73 (0,22; 2,44]	0,84 [0,42; 1,66]	-0,08 [-0,37; 0,22]	0,6105
≥ 75 Jahre	23/39 (59,0 %)	9/44 (20,5 %)	5,59 [2,12; 14,77]	2,88 [1,52; 5,46]	0,39 [0,19; 0,58]	0,0003
a: Die OR, RR und RD sowie die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, unstratifiziert.						
b: p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, unstratifiziert.						
AML: akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4I-26: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende Infektionen für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
ja	16/44 (36,4 %)	19,3 [7,1; NE]	29/48 (60,4 %)	2,4 [1,3; 8,8]	0,42 [0,22; 0,80]	0,0064
nein	7/14 (50,0 %)	2,9 [0,7; NE]	5/17 (29,4 %)	7,1 [1,6; NE]	1,64 [0,52; 5,23]	0,3959

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
<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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

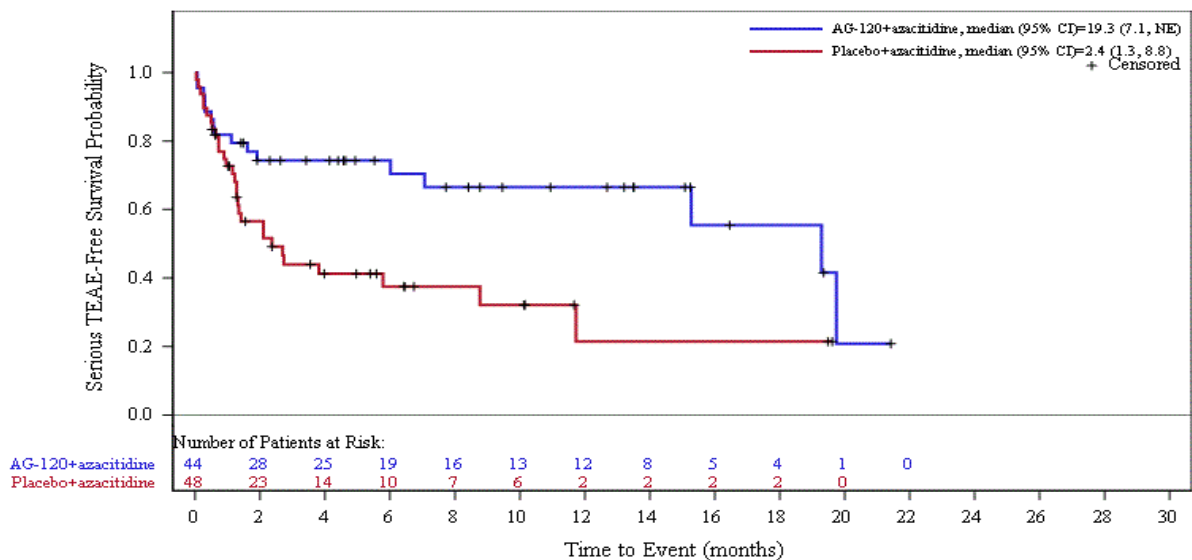


Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

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

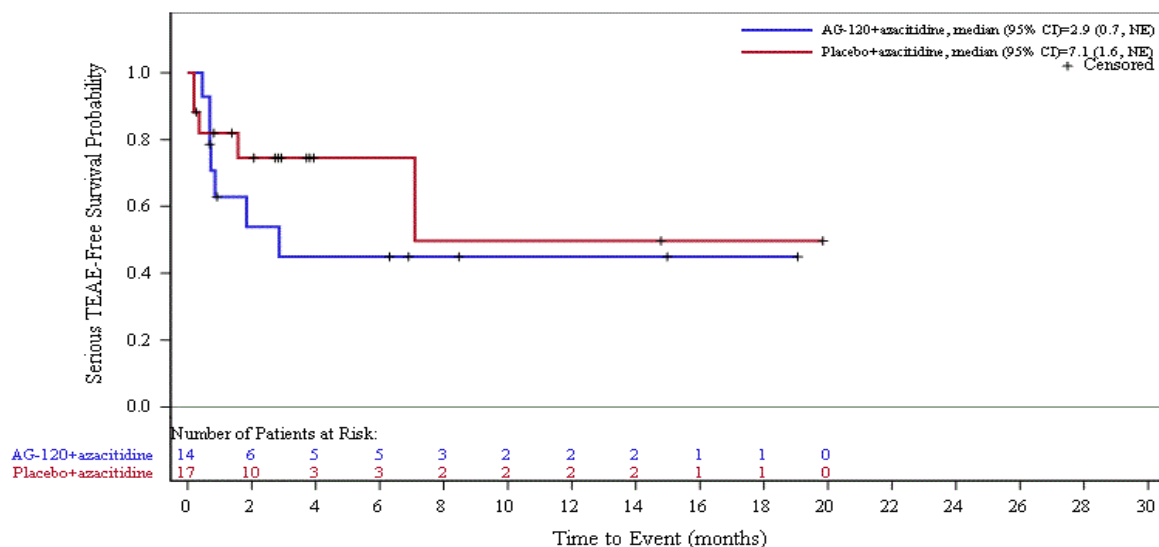


Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende Infektionen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Tabelle 4I-27: Subgruppenergebnisse für UE für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/20 (95,0 %)	0,2 [0,0; 0,4]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,67 [0,34; 1,34]	0,2552
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	42/42 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,65 [0,96; 2,82]	0,0677
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/20 (95,0 %)	0,2 [0,0; 0,4]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,67 [0,34; 1,34]	0,2552
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	42/42 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,65 [0,96; 2,82]	0,0677
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	9/36 (25,0 %)	NE [17,0; NE]	14/44 (31,8 %)	NE [9,8; NE]	0,58 [0,25; 1,35]	0,2033
≥ 2	12/22 (54,5 %)	5,1 [0,9; 20,7]	4/21 (19,0 %)	10,8 [10,8; NE]	2,47 [0,77; 7,94]	0,1180

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

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	9/36 (25,0 %)	NE [17,0; NE]	14/44 (31,8 %)	NE [9,8; NE]	0,58 [0,25; 1,35]	0,2033
≥ 2	12/22 (54,5 %)	5,1 [0,9; 20,7]	4/21 (19,0 %)	10,8 [10,8; NE]	2,47 [0,77; 7,94]	0,1180
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/20 (95,0 %)	0,2 [0,0; 0,4]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,67 [0,34; 1,34]	0,2552
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,63 [0,96; 2,78]	0,0707
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/20 (95,0 %)	0,2 [0,0; 0,4]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,67 [0,34; 1,34]	0,2552
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,63 [0,96; 2,78]	0,0707
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/36 (30,6 %)	NE [19,2; NE]	15/45 (33,3 %)	NE [9,8; NE]	0,58 [0,25; 1,31]	0,1861
≥ 2	13/22 (59,1 %)	8,5 [0,9; NE]	4/21 (19,0 %)	NE [10,8; NE]	2,57 [0,81; 8,21]	0,0986
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/36 (30,6 %)	NE [19,2; NE]	15/45 (33,3 %)	NE [9,8; NE]	0,58 [0,25; 1,31]	0,1861
≥ 2	13/22 (59,1 %)	8,5 [0,9; NE]	4/21 (19,0 %)	NE [10,8; NE]	2,57 [0,81; 8,21]	0,0986
<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; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

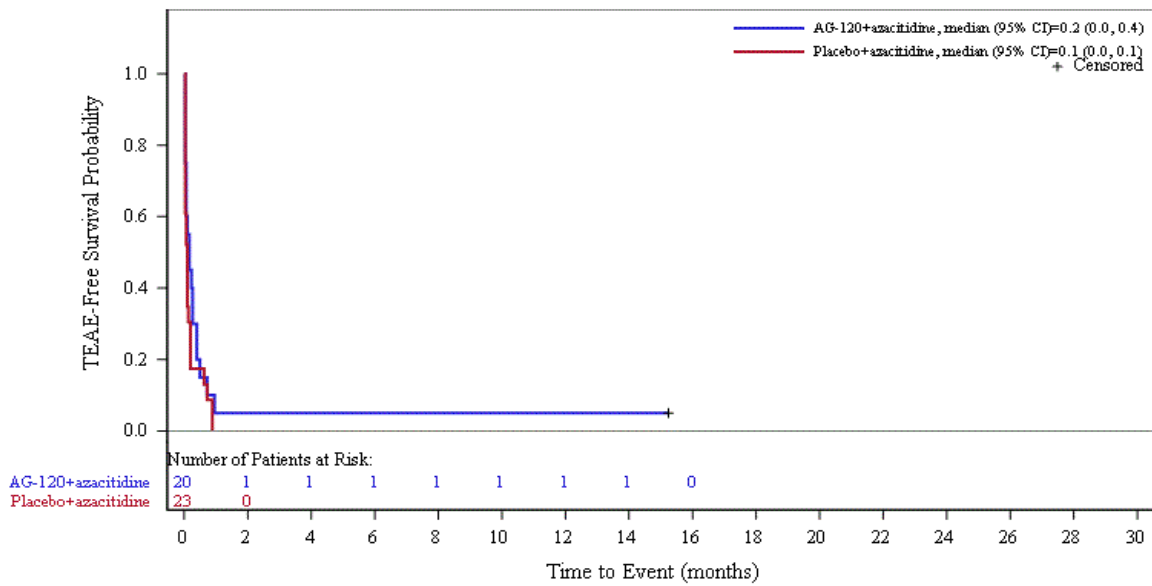


Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

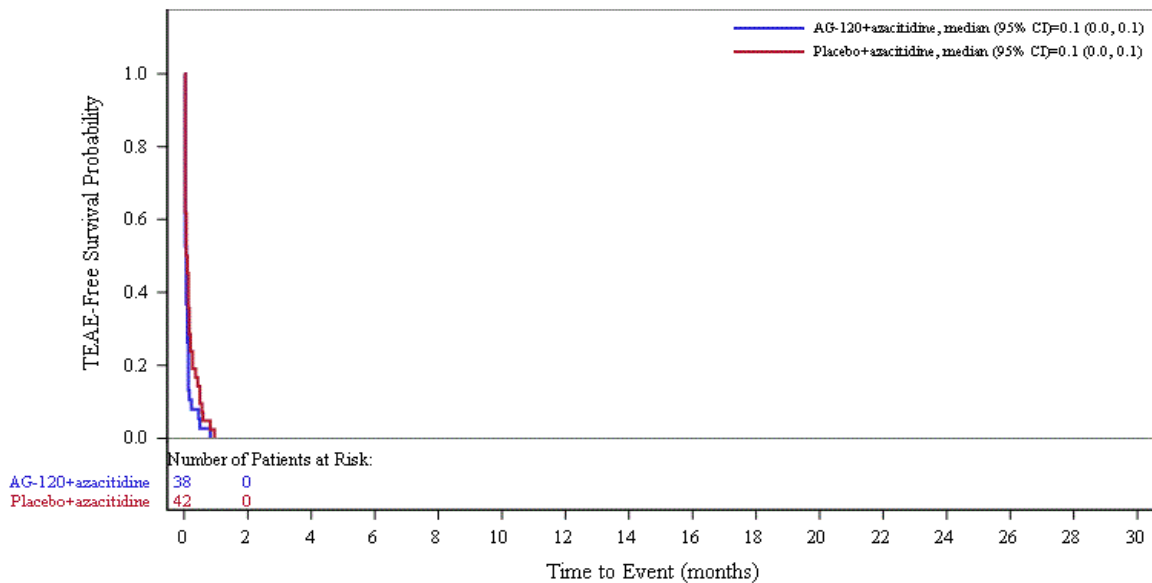


Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

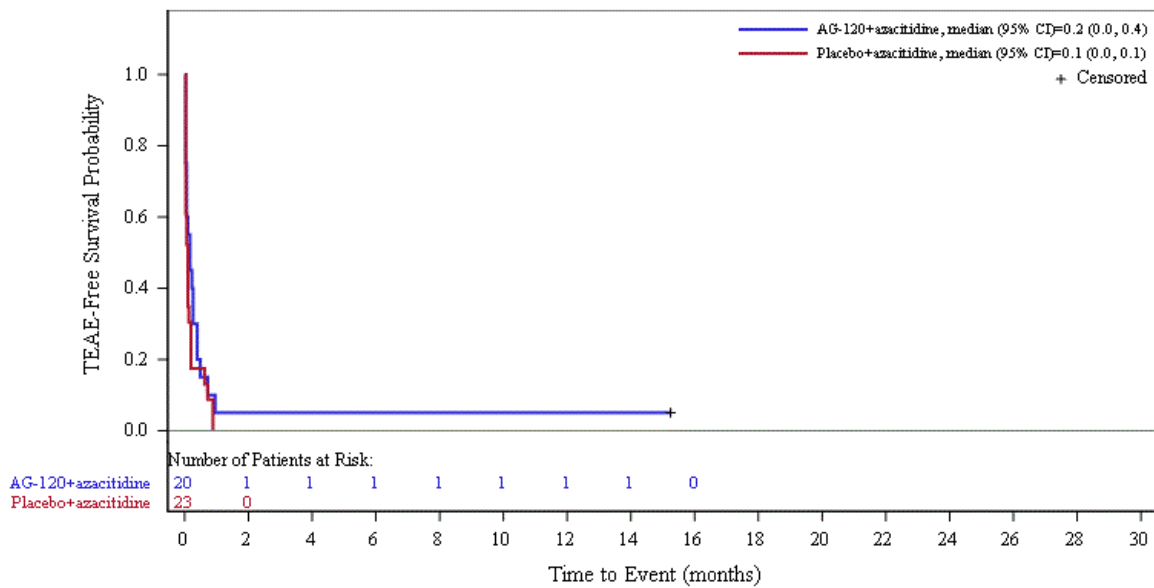


Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

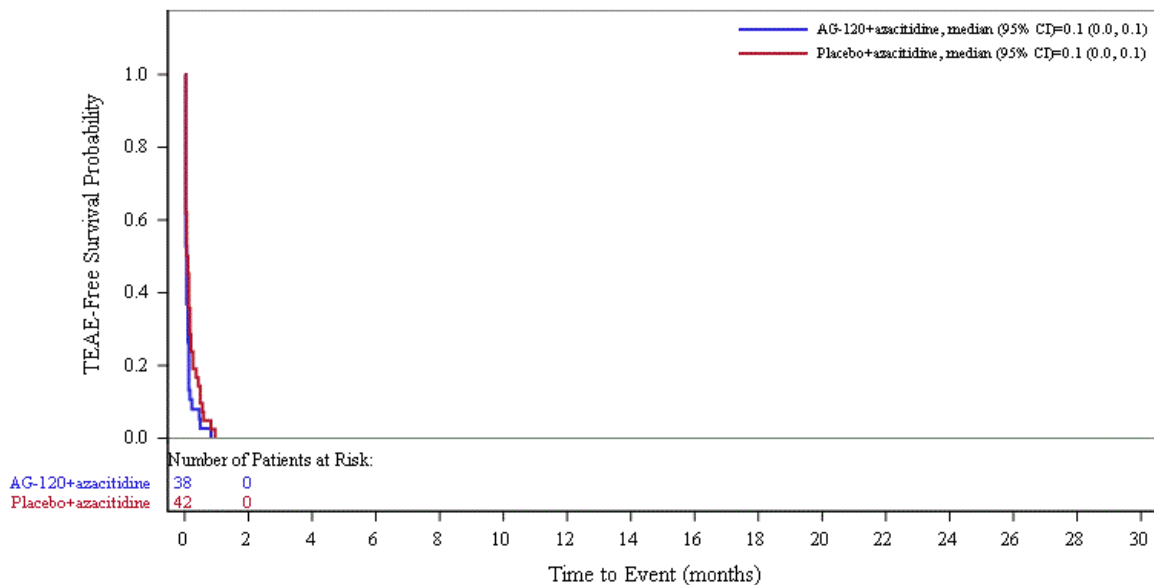


Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

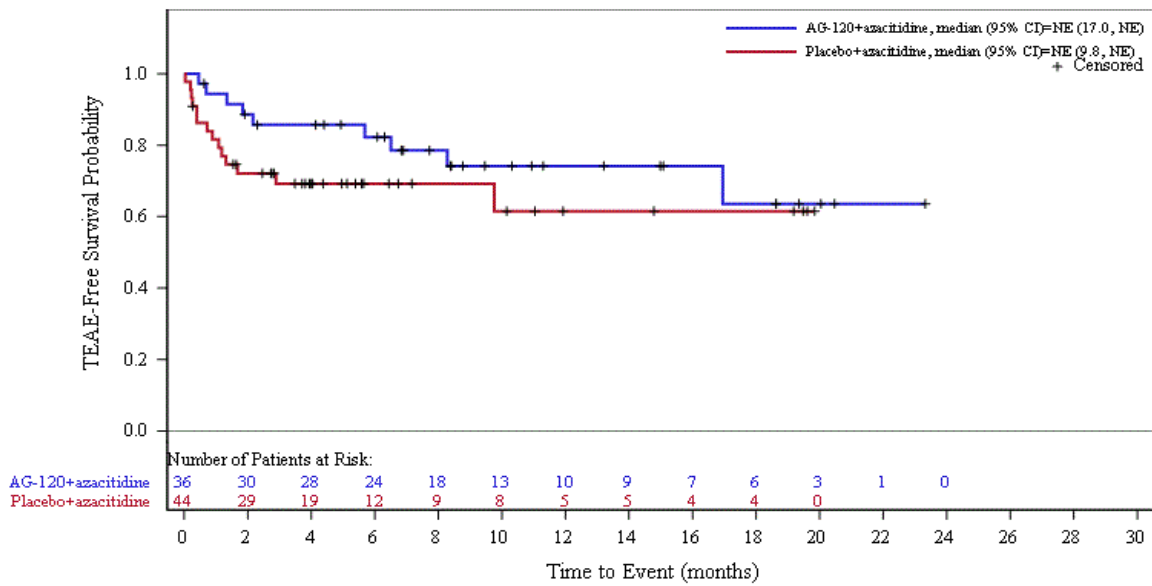


Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

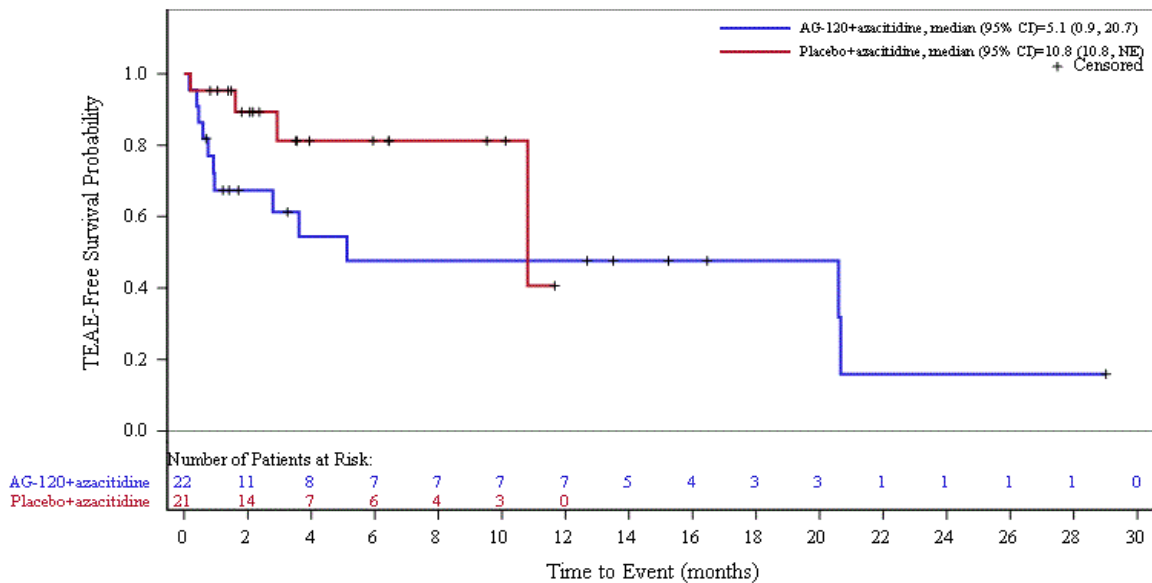


Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

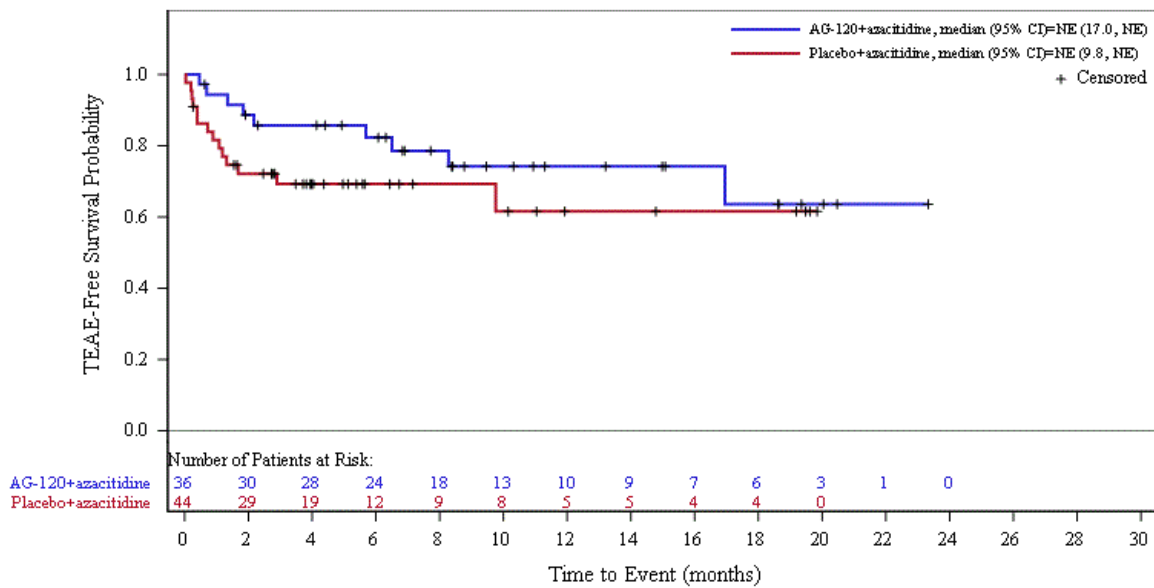


Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

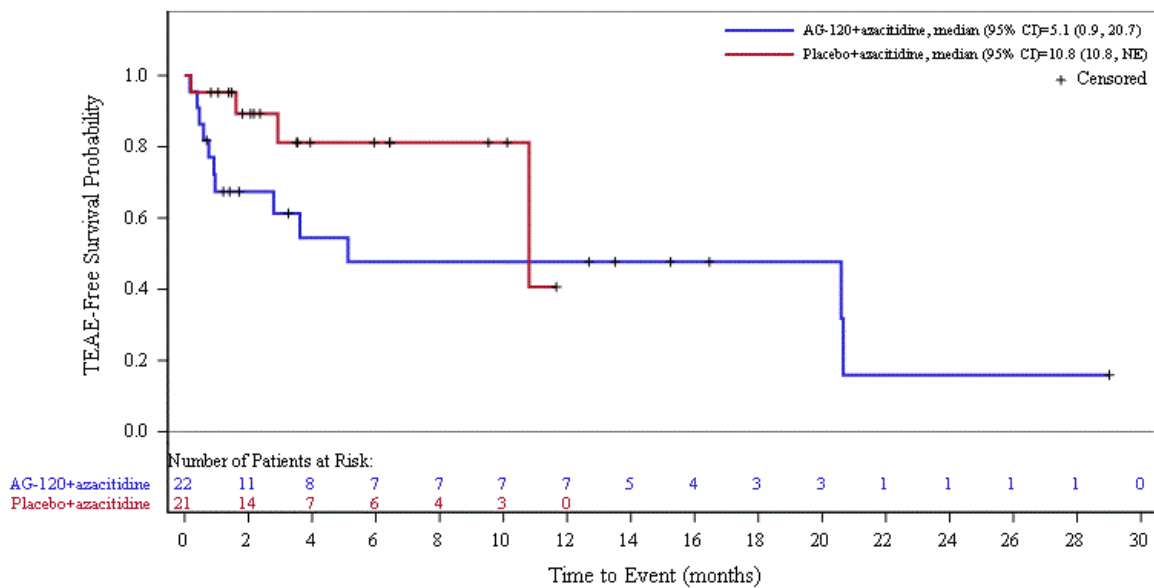


Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

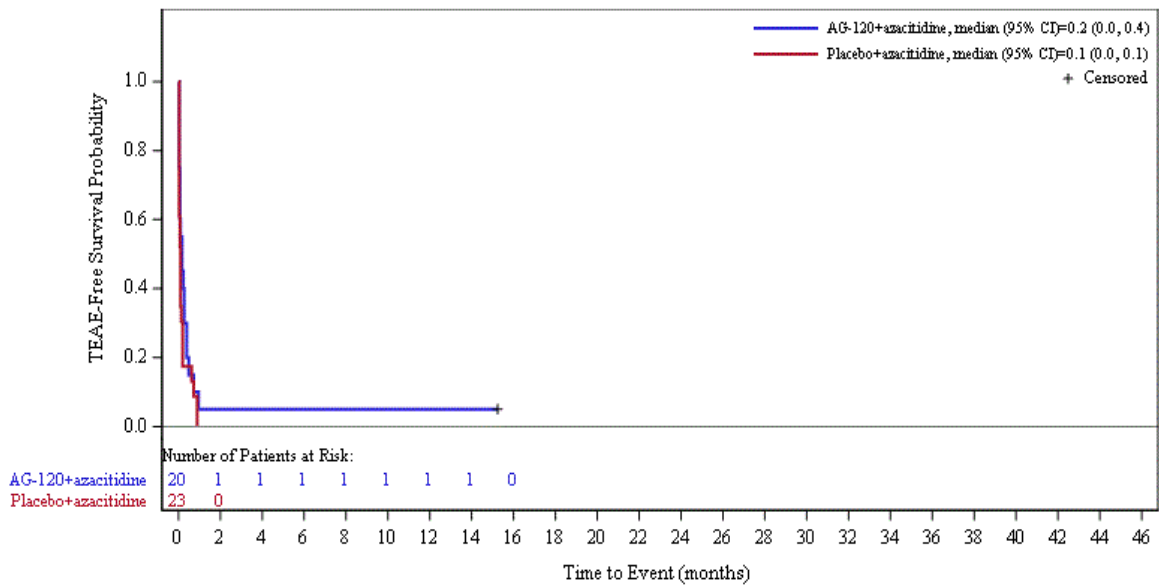


Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

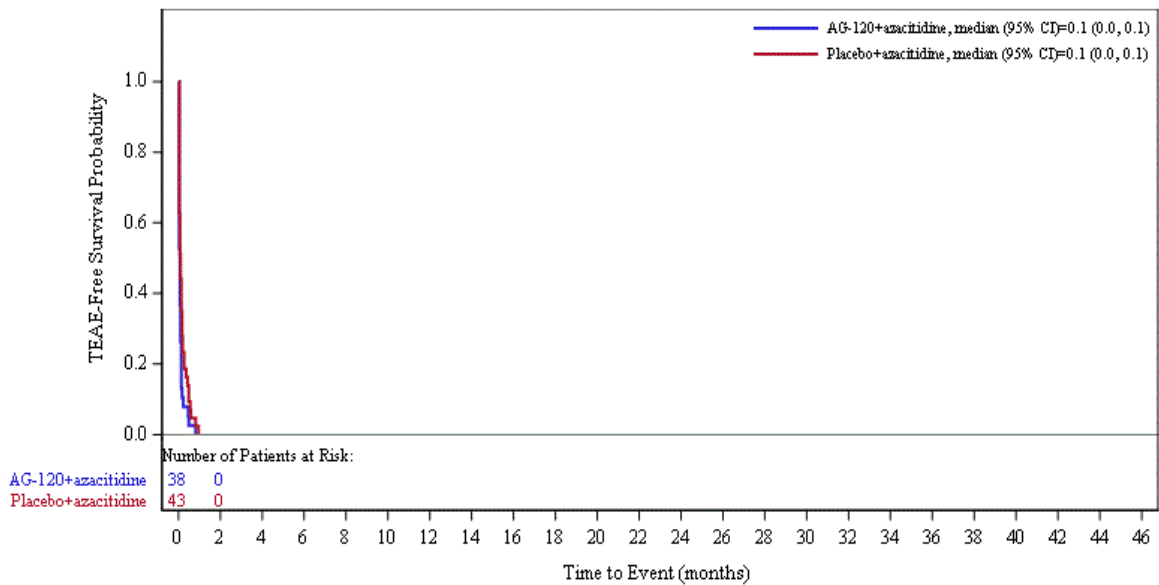


Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) für die Subgruppe: Alter (>= 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

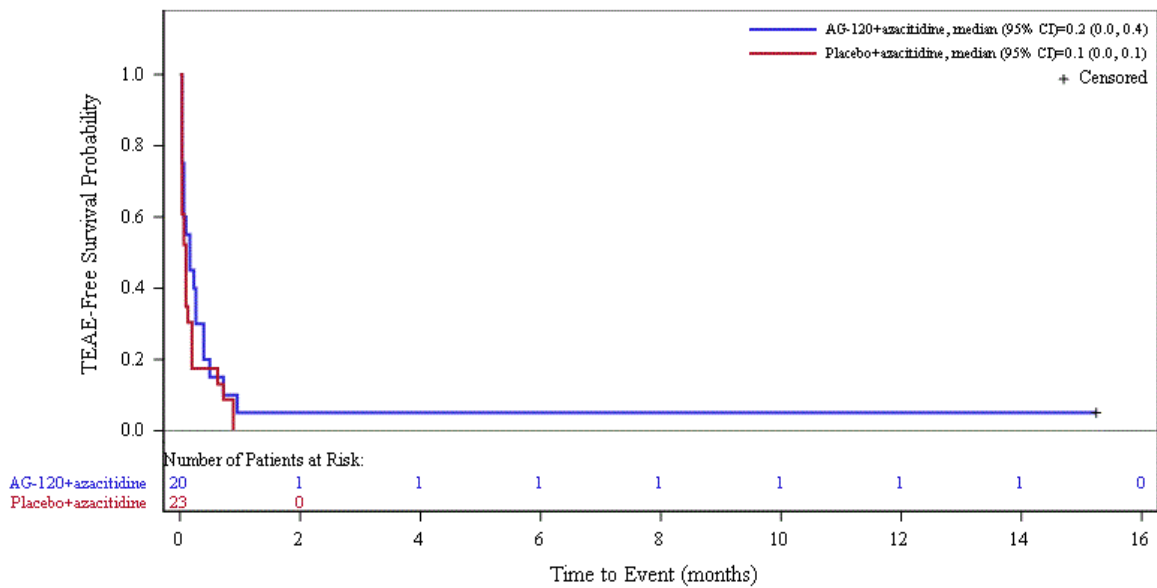


Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (< 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

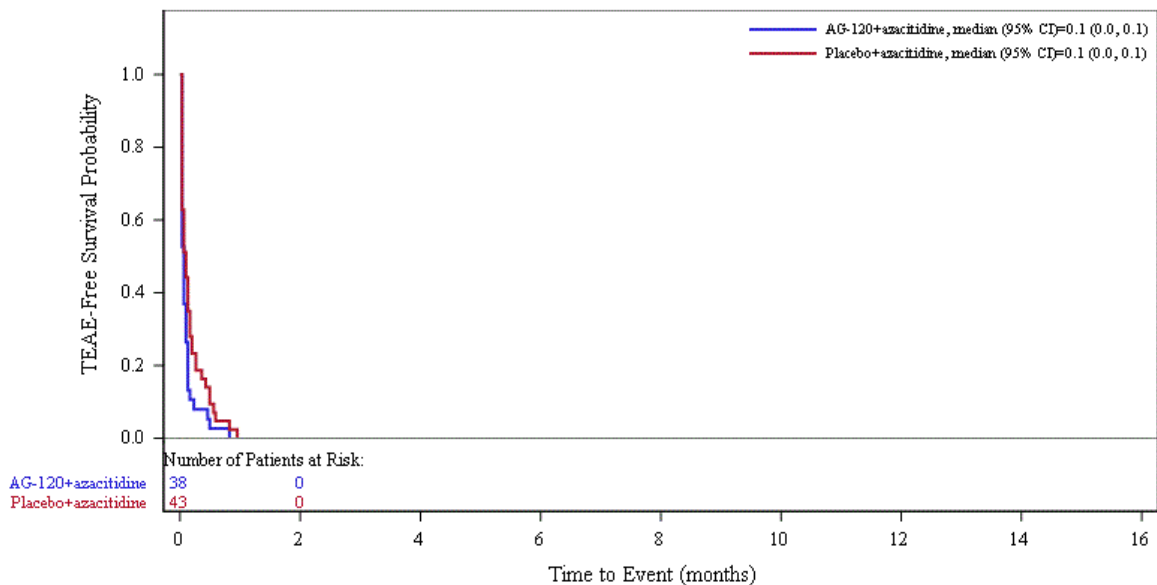


Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: Alter (≥ 75 Jahre) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

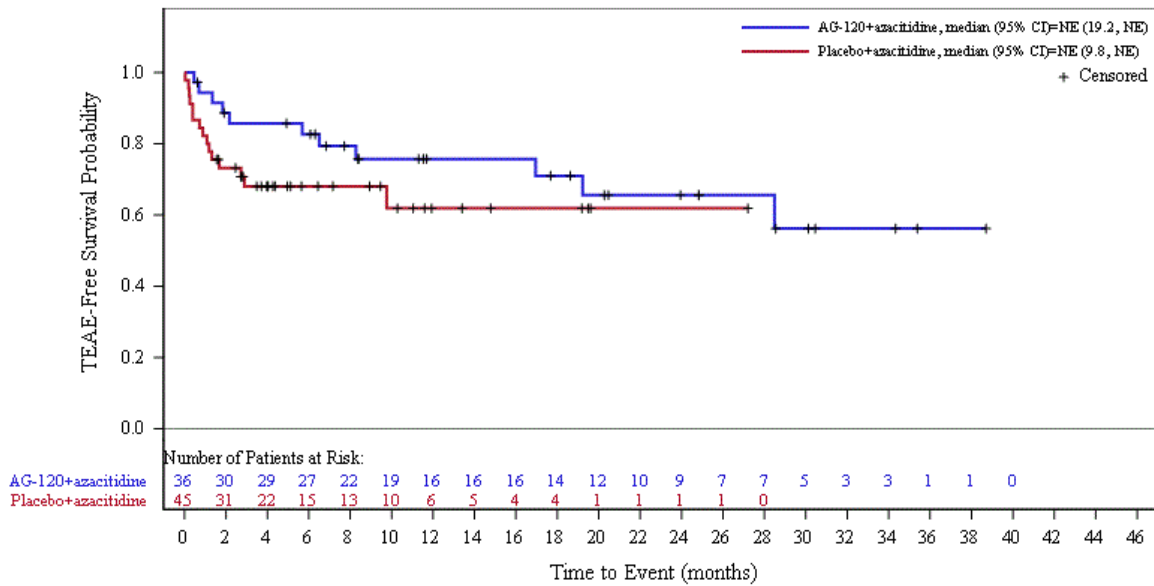


Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

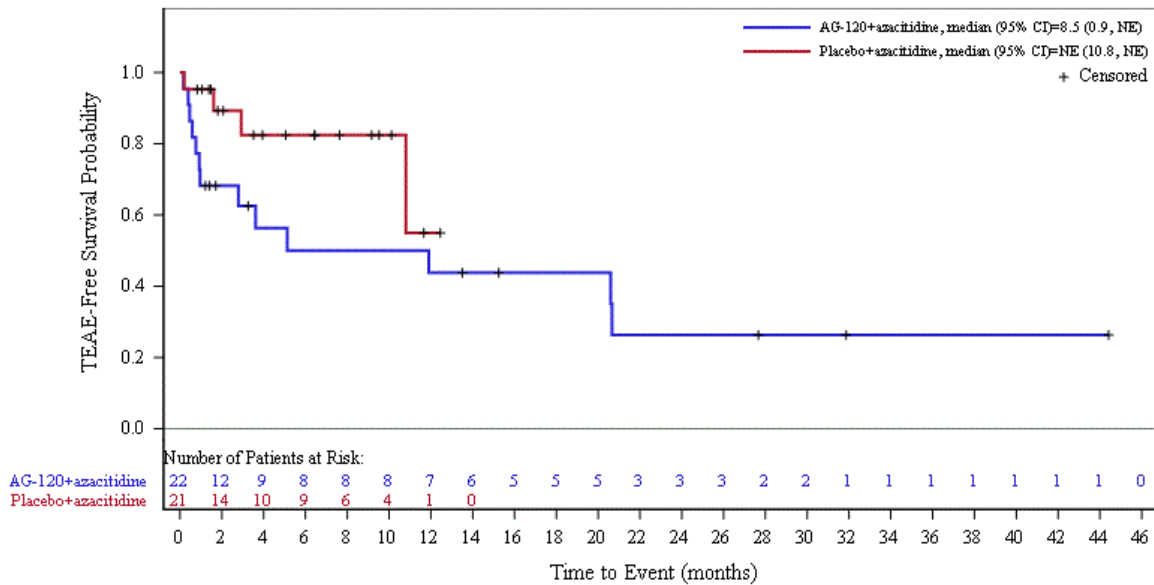


Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (≥ 2) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

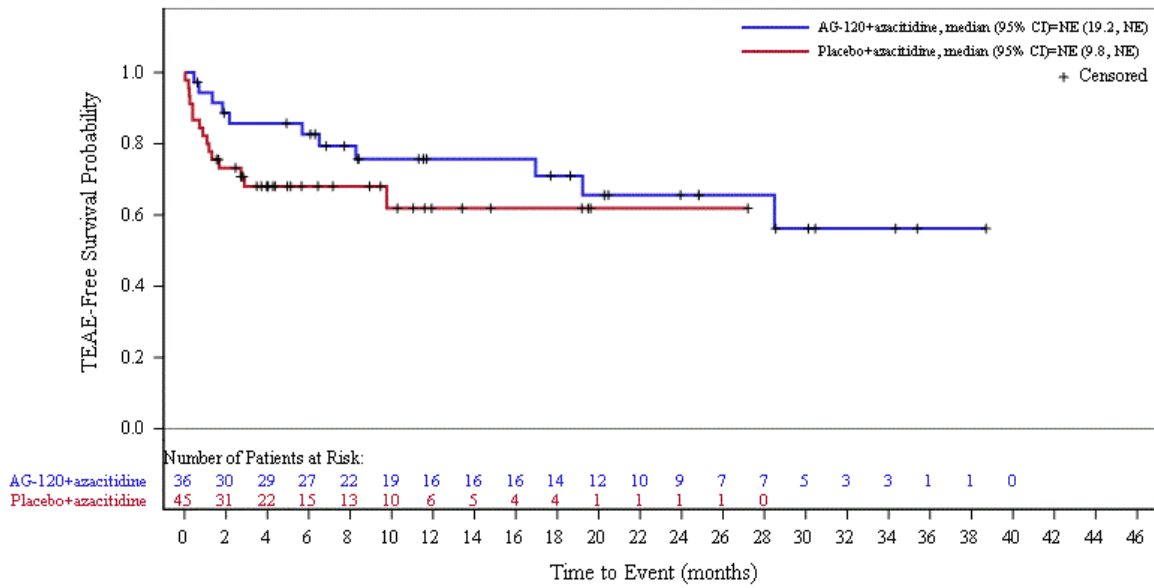


Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen für die Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

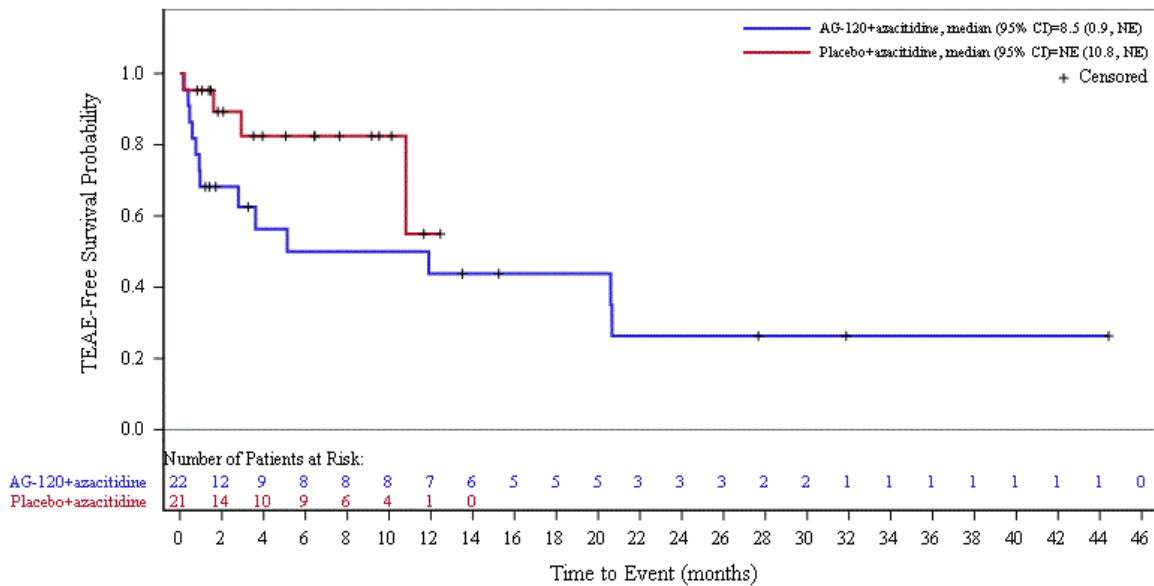


Tabelle 4I-28: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
ja	11/44 (25,0 %)	NE [NE; NE]	29/48 (60,4 %)	1,2 [0,5; 2,4]	0,26 [0,13; 0,54]	<0,0001
nein	5/14 (35,7 %)	14,0 [0,4; NE]	5/17 (29,4 %)	13,4 [1,4; NE]	0,90 [0,23; 3,43]	0,8733
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
ja	13/44 (29,5 %)	NE [9,7; NE]	29/48 (60,4 %)	1,2 [0,5; 2,4]	0,29 [0,15; 0,58]	0,0002
nein	6/14 (42,9 %)	14,0 [0,4; NE]	6/18 (33,3 %)	13,4 [1,4; NE]	0,92 [0,27; 3,12]	0,8962
<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; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

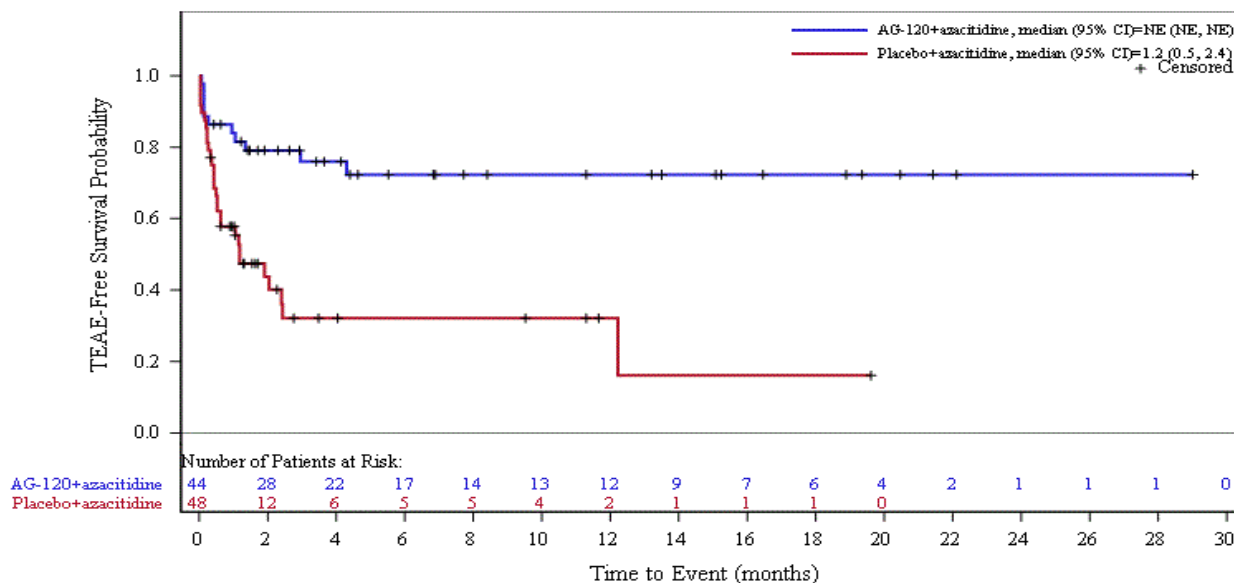


Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

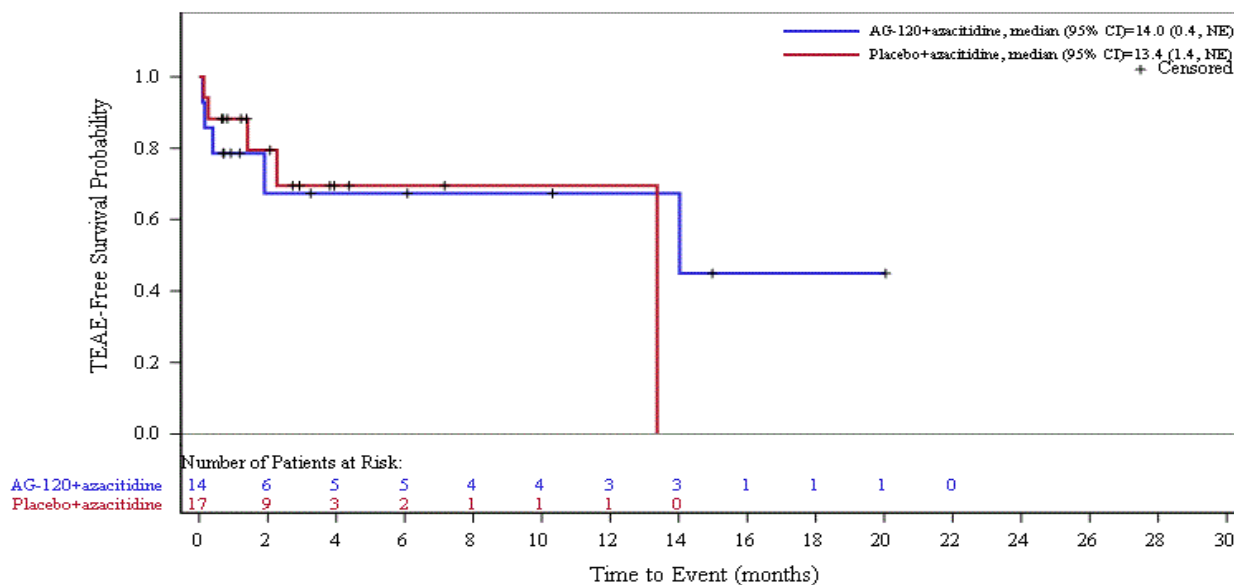


Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

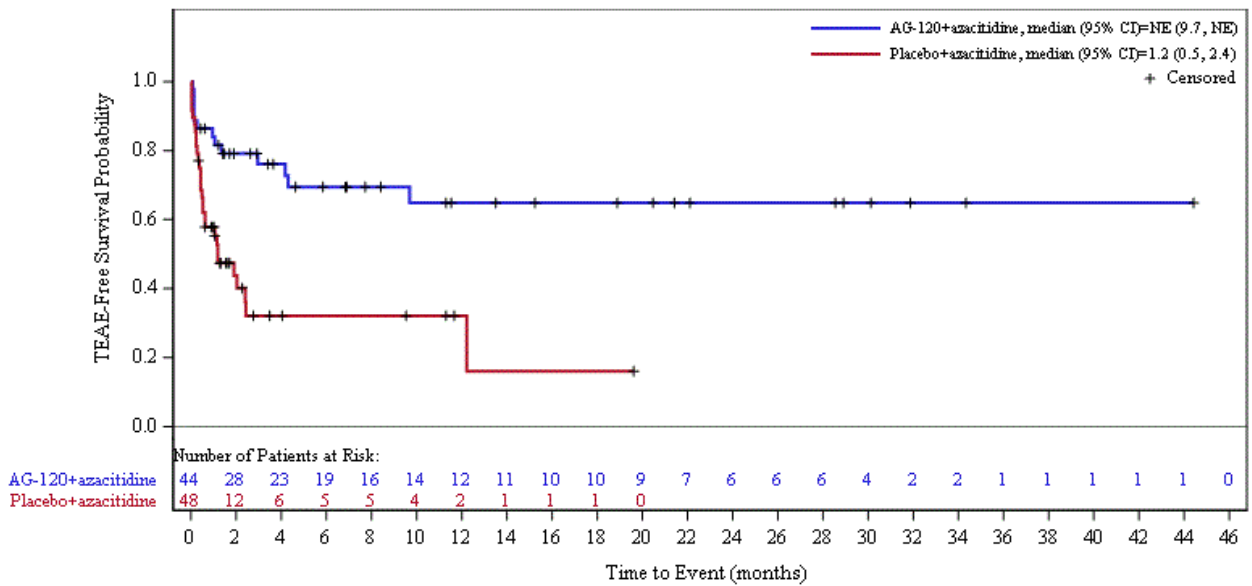


Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

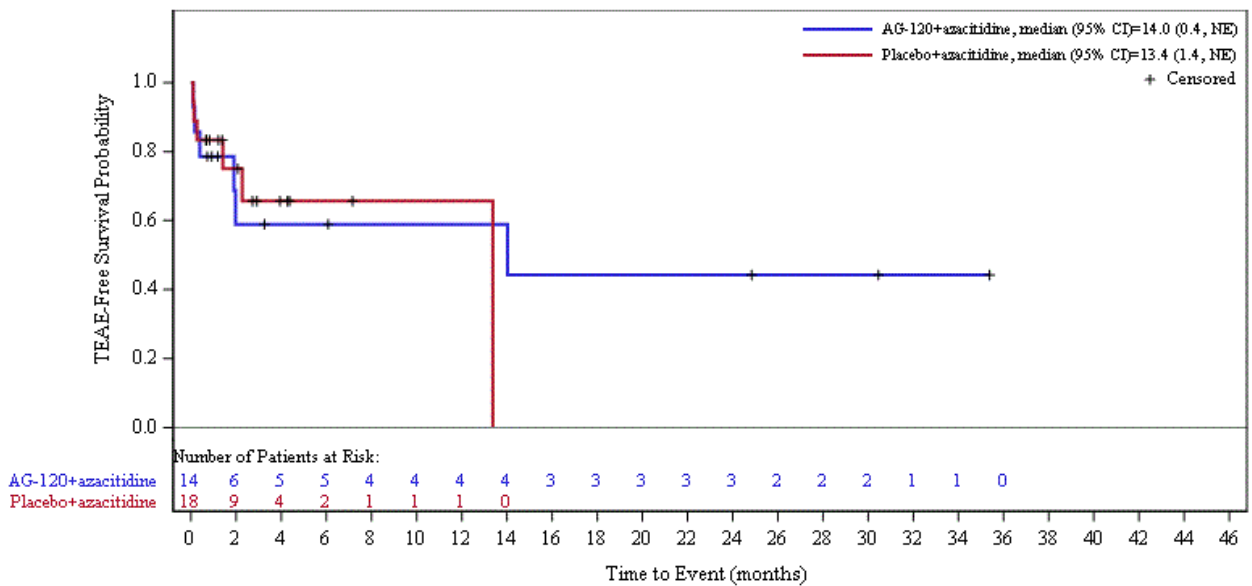


Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Tabelle 4I-29: Subgruppenergebnisse für SUE nach SOC und PT für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
ja	16/44 (36,4 %)	19,3 [7,1; NE]	29/48 (60,4 %)	2,4 [1,3; 8,8]	0,42 [0,22; 0,80]	0,0064
nein	7/14 (50,0 %)	2,9 [0,7; NE]	5/17 (29,4 %)	7,1 [1,6; NE]	1,64 [0,52; 5,23]	0,3959

a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.
 b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.
 c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.

AML: Akute myeloische Leukämie; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl, NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

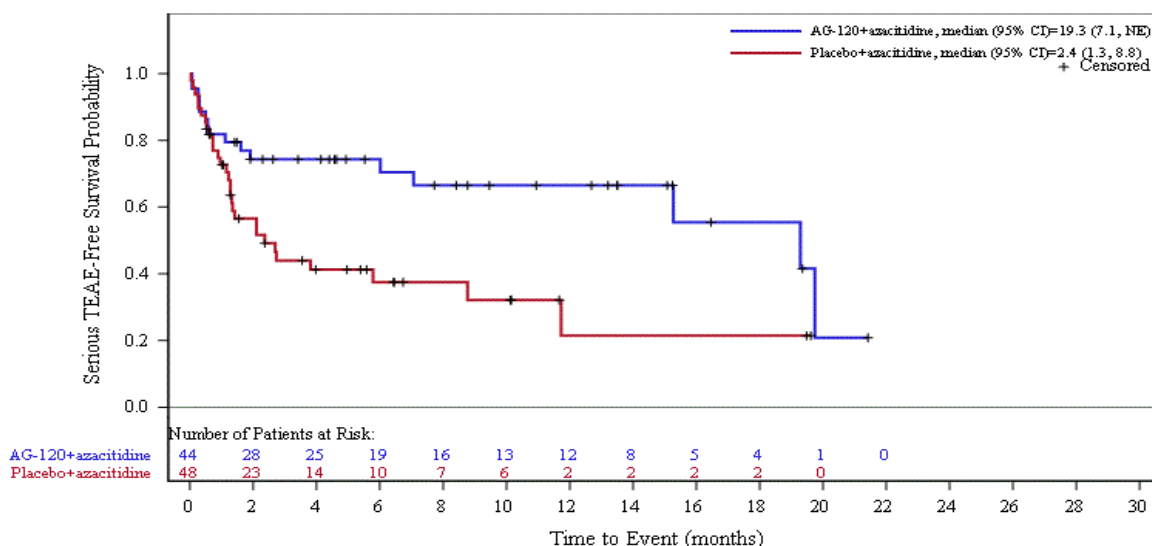


Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (ja) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie

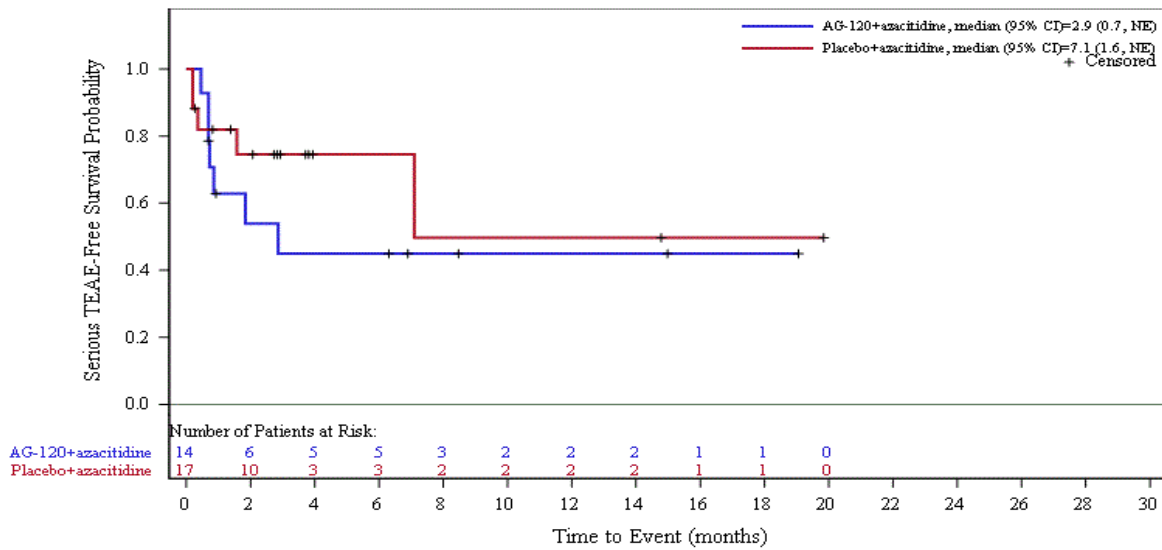


Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT) (nein) zum primären Datenschnitt vom 18.03.2021 für die adaptierte AML-Subpopulation in der AGILE-Studie