

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivosidenib (Tibsovo[®])

Servier Deutschland GmbH

Modul 4 A – Anhang 4-J

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Anhang 4-J: Darstellung der Subgruppenanalysen mit signifikantem und nicht-signifikantem Interaktionstest für die adaptierte AML-Subpopulation der Studie AGILE.....	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4J-1: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 4J-2: Subgruppenergebnisse für Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	11
Tabelle 4J-3: Subgruppenergebnisse für komplette Remission (CR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	14
Tabelle 4J-4: Subgruppenergebnisse für komplette Remission und komplette Remission mit partieller hämatologischer Regeneration (CR+CRh) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	17
Tabelle 4J-5: Subgruppenergebnisse für objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	20
Tabelle 4J-6: Subgruppenergebnisse für komplette Remission und komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (einschließlich kompletter Remission mit unvollständiger Regeneration der Thrombozyten) (CR+CRi inkl. CRp) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	23
Tabelle 4J-7: Subgruppenergebnisse für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
Tabelle 4J-8: Subgruppenergebnisse für keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Tabelle 4J-9: Subgruppenergebnisse für jegliche Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4J-10: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4G-11: Subgruppenergebnisse für schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4J-12: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4J-13: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4J-14: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4J-15: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4J-16: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4J-17: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76

Tabelle 4J-18: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4J-19: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4J-20: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4J-21: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Asthenie in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4J-22: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Obstipation in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4J-23: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4J-24: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105

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
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
MLFS	Morphologisch leukämiefreier Zustand
MPD	Myeloproliferative Krankheit

Abkürzung	Bedeutung
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. b.	nicht berechenbar
NE	nicht schätzbar
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate
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

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

Anhang 4-J: Darstellung der Subgruppenanalysen mit signifikantem und nicht-signifikantem Interaktionstest für die adaptierte AML-Subpopulation der Studie AGILE

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Gesamtüberleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	17/45 (37,8 %)	22,1 [11,3; NE]	28/48 (58,3 %)	10,4 [4,0; 13,8]	0,49 [0,26; 0,90]	0,0182
nein	7/14 (50,0 %)	24,0 [1,2; NE]	13/18 (72,2 %)	4,4 [0,8; 13,7]	0,41 [0,15; 1,08]	0,0615
Gesamtüberleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	17/43 (39,5 %)	22,1 [8,5; NE]	26/46 (56,5 %)	10,4 [3,1; 15,1]	0,54 [0,29; 1,01]	0,0500
nein	7/16 (43,8 %)	24,0 [5,4; NE]	15/20 (75,0 %)	4,4 [1,2; 13,7]	0,32 [0,12; 0,84]	0,0151
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	14/39 (35,9 %)	24,0 [8,5; NE]	30/44 (68,2 %)	5,2 [2,1; 13,7]	0,39 [0,20; 0,73]	0,0026
Japan / Rest der Welt	10/20 (50,0 %)	20,1 [3,7; NE]	11/22 (50,0 %)	11,2 [3,0; NE]	0,69 [0,29; 1,65]	0,3997
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/20 (35,0 %)	NE [5,8; NE]	11/23 (47,8 %)	11,3 [3,0; NE]	0,49 [0,19; 1,29]	0,1407
≥ 75 Jahre	17/39 (43,6 %)	22,1 [7,5; NE]	30/43 (69,8 %)	5,2 [2,1; 8,7]	0,46 [0,25; 0,83]	0,0092
Gesamtüberleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	13/37 (35,1 %)	24,0 [9,0; NE]	26/44 (59,1 %)	7,2 [4,0; 15,1]	0,41 [0,21; 0,81]	0,0077

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥ 2	11/22 (50,0 %)	20,1 [2,1; NE]	15/22 (68,2 %)	10,4 [2,0; 12,8]	0,57 [0,26; 1,26]	0,1624
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	9/25 (36,0 %)	22,1 [8,5; NE]	19/33 (57,6 %)	12,8 [4,1; 18,1]	0,58 [0,26; 1,29]	0,1745
Männlich	15/34 (44,1 %)	20,1 [5,8; NE]	22/33 (66,7 %)	5,2 [1,3; 10,4]	0,40 [0,21; 0,78]	0,0052
Gesamtüberleben; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/10 (60,0 %)	20,1 [0,2; NE]	8/11 (72,7 %)	8,6 [1,3; 11,3]	0,73 [0,25; 2,16]	0,5695
Asiatisch	4/12 (33,3 %)	NE [3,7; NE]	8/17 (47,1 %)	11,2 [2,3; NE]	0,40 [0,12; 1,36]	0,1302
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	14/37 (37,8 %)	24,0 [8,5; NE]	25/38 (65,8 %)	5,2 [2,1; 13,8]	0,43 [0,22; 0,83]	0,0102
Gesamtüberleben; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	16/42 (38,1 %)	22,1 [13,9; NE]	28/46 (60,9 %)	8,7 [4,0; 13,7]	0,49 [0,26; 0,91]	0,0215
Hohes Risiko	6/14 (42,9 %)	NE [5,7; NE]	11/17 (64,7 %)	7,9 [0,9; 18,1]	0,49 [0,18; 1,32]	0,1471
Anderes	2/3 (66,7 %)	11,3 [1,2; NE]	2/3 (66,7 %)	3,0 [0,8; NE]	0,43 [0,04; 4,84]	0,4855
Gesamtüberleben; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	7/14 (50,0 %)	13,9 [5,2; NE]	13/20 (65,0 %)	7,9 [1,0; 12,8]	0,57 [0,22; 1,46]	0,2358
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	24,0 [5,8; NE]	16/23 (69,6 %)	4,4 [2,1; 13,7]	0,36 [0,16; 0,84]	0,0140
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	7/24 (29,2 %)	NE [11,3; NE]	12/23 (52,2 %)	11,3 [2,5; NE]	0,50 [0,19; 1,28]	0,1389

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Gesamtüberleben; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	16/42 (38,1 %)	24,0 [11,3; NE]	26/45 (57,8 %)	11,2 [4,0; 15,1]	0,46 [0,24; 0,87]	0,0139
> 5 × 10 ⁹ /l	8/17 (47,1 %)	9,0 [5,2; NE]	15/21 (71,4 %)	7,9 [1,5; 10,4]	0,59 [0,25; 1,39]	0,2198
Gesamtüberleben; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	8/23 (34,8 %)	22,1 [7,5; NE]	20/36 (55,6 %)	12,8 [4,1; 15,1]	0,42 [0,18; 0,98]	0,0379
> 50 %	15/35 (42,9 %)	24,0 [6,3; NE]	21/30 (70,0 %)	4,4 [1,6; 8,6]	0,41 [0,21; 0,80]	0,0071
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Gesamtüberleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	22/45 (48,9 %)	30,6 [11,3; NE]	34/48 (70,8 %)	11,2 [4,0; 14,1]	0,48 [0,28; 0,83]	0,0070
nein	10/14 (71,4 %)	12,5 [1,2; NE]	17/19 (89,5 %)	4,4 [1,2; 8,7]	0,43 [0,19; 0,97]	0,0367
Gesamtüberleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	21/43 (48,8 %)	25,0 [8,5; NE]	32/46 (69,6 %)	11,2 [3,1; 15,1]	0,51 [0,29; 0,89]	0,0166
nein	11/16 (68,8 %)	18,6 [5,4; 36,5]	19/21 (90,5 %)	4,4 [2,1; 9,4]	0,36 [0,16; 0,79]	0,0085
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	20/39 (51,3 %)	25,0 [9,0; NE]	36/45 (80,0 %)	5,2 [2,5; 13,7]	0,41 [0,24; 0,72]	0,0012
Japan / Rest der Welt	12/20 (60,0 %)	22,1 [3,7; NE]	15/22 (68,2 %)	11,3 [3,0; 14,1]	0,60 [0,27; 1,30]	0,1905
Gesamtüberleben; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/20 (50,0 %)	30,6 [5,8; NE]	16/23 (69,6 %)	11,3 [4,4; 25,8]	0,49 [0,22; 1,11]	0,0813

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥ 75 Jahre	22/39 (56,4 %)	22,1 [7,5; NE]	35/44 (79,5 %)	4,7 [2,1; 13,1]	0,44 [0,25; 0,75]	0,0023
Gesamtüberleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	18/37 (48,6 %)	30,6 [11,7; NE]	33/45 (73,3 %)	7,2 [4,0; 15,1]	0,40 [0,22; 0,72]	0,0015
≥ 2	14/22 (63,6 %)	13,2 [2,1; NE]	18/22 (81,8 %)	8,7 [2,0; 12,8]	0,56 [0,27; 1,14]	0,1047
Gesamtüberleben; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	12/25 (48,0 %)	29,3 [8,5; NE]	26/34 (76,5 %)	12,8 [4,1; 18,1]	0,48 [0,24; 0,96]	0,0331
Männlich	20/34 (58,8 %)	24,0 [6,3; 36,5]	25/33 (75,8 %)	5,2 [2,1; 9,4]	0,42 [0,23; 0,78]	0,0043
Gesamtüberleben; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/10 (60,0 %)	20,1 [0,2; NE]	8/11 (72,7 %)	8,6 [1,3; NE]	0,76 [0,26; 2,24]	0,6134
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	30,6 [4,6; NE]	11/17 (64,7 %)	11,2 [2,3; 14,1]	0,49 [0,18; 1,33]	0,1531
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	20/37 (54,1 %)	24,0 [8,5; NE]	32/39 (82,1 %)	5,2 [2,1; 13,8]	0,43 [0,24; 0,75]	0,0024
Gesamtüberleben; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	22/42 (52,4 %)	24,0 [11,7; NE]	34/47 (72,3 %)	8,7 [4,0; 13,7]	0,48 [0,28; 0,83]	0,0077
Hohes Risiko	8/14 (57,1 %)	29,3 [5,7; NE]	15/17 (88,2 %)	7,9 [0,9; 14,1]	0,40 [0,16; 1,00]	0,0429
Anderes	2/3 (66,7 %)	11,3 [1,2; NE]	2/3 (66,7 %)	3,0 [0,8; NE]	0,76 [0,10; 5,51]	0,7857
Gesamtüberleben; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/14 (64,3 %)	17,1 [5,4; NE]	17/20 (85,0 %)	6,5 [1,0; 13,1]	0,46 [0,20; 1,03]	0,0537

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	13/21 (61,9 %)	17,8 [5,8; NE]	18/24 (75,0 %)	4,4 [2,1; 13,8]	0,47 [0,22; 1,00]	0,0466
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	10/24 (41,7 %)	30,6 [11,3; NE]	16/23 (69,6 %)	10,4 [3,0; 23,9]	0,48 [0,21; 1,06]	0,0641
Gesamtüberleben; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	20/42 (47,6 %)	29,3 [13,9; NE]	32/46 (69,6 %)	11,2 [4,0; 15,1]	0,45 [0,25; 0,80]	0,0049
> 5 × 10 ⁹ /l	12/17 (70,6 %)	11,7 [5,2; 30,6]	19/21 (90,5 %)	7,2 [1,5; 10,4]	0,54 [0,26; 1,12]	0,0916
Gesamtüberleben; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	12/23 (52,2 %)	29,3 [9,0; NE]	26/36 (72,2 %)	13,1 [4,4; 18,1]	0,42 [0,20; 0,87]	0,0156
> 50 %	19/35 (54,3 %)	24,0 [6,1; NE]	25/31 (80,6 %)	4,4 [1,6; 7,9]	0,40 [0,22; 0,74]	0,0024
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	28/45 (62,2 %)	0,03 [0,03; 14,78]	39/48 (81,3 %)	0,03 [NE; NE]	0,37 [0,17; 0,81]	0,0113
nein	11/14 (78,6 %)	0,03 [0,03; NE]	16/18 (88,9 %)	0,03 [NE; NE]	0,32 [0,05; 2,05]	0,2166
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	26/43 (60,5 %)	0,03 [0,03; NE]	37/46 (80,4 %)	0,03 [NE; NE]	0,36 [0,17; 0,79]	0,0102
nein	13/16 (81,3 %)	0,03 [NE; NE]	18/20 (90,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,34 [0,06; 2,13]	0,2367
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	26/39 (66,7 %)	0,03 [0,03; 14,78]	39/44 (88,6 %)	0,03 [NE; NE]	0,23 [0,09; 0,61]	0,0024
Japan / Rest der Welt	13/20 (65,0 %)	0,03 [0,03; NE]	16/22 (72,7 %)	0,03 [0,03; 11,30]	0,74 [0,25; 2,19]	0,5875
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	14/20 (70,0 %)	0,03 [0,03; 14,78]	18/23 (78,3 %)	0,03 [0,03; 9,33]	0,56 [0,19; 1,62]	0,2825
≥ 75 Jahre	25/39 (64,1 %)	0,03 [0,03; NE]	37/43 (86,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,27 [0,10; 0,71]	0,0062
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	23/37 (62,2 %)	0,03 [0,03; NE]	38/44 (86,4 %)	0,03 [NE; NE]	0,27 [0,10; 0,70]	0,0055
≥ 2	16/22 (72,7 %)	0,03 [0,03; 14,78]	17/22 (77,3 %)	0,03 [0,03; 9,33]	0,59 [0,20; 1,79]	0,3503
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	16/25 (64,0 %)	0,03 [0,03; NE]	26/33 (78,8 %)	0,03 [NE; NE]	0,38 [0,13; 1,14]	0,0818

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Männlich	23/34 (67,6 %)	0,03 [0,03; 11,01]	29/33 (87,9 %)	0,03 [NE; NE]	0,34 [0,13; 0,88]	0,0229
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/10 (90,0 %)	0,03 [NE; NE]	10/11 (90,9 %)	0,03 [0,03; 11,30]	1,06 [0,19; 5,80]	0,9504
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	NE [0,03; NE]	12/17 (70,6 %)	0,03 [0,03; NE]	0,43 [0,11; 1,73]	0,2278
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	24/37 (64,9 %)	0,03 [0,03; 14,78]	33/38 (86,8 %)	0,03 [NE; NE]	0,26 [0,10; 0,68]	0,0052
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	25/42 (59,5 %)	0,03 [0,03; 23,98]	40/46 (87,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,24 [0,10; 0,56]	0,0006
Hohes Risiko	11/14 (78,6 %)	0,03 [NE; NE]	13/17 (76,5 %)	0,03 [NE; NE]	1,12 [0,21; 5,98]	0,8911
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,03 [0,03; NE]	2/3 (66,7 %)	0,03 [0,03; NE]	1,00 [0,05; 22,18]	1,0000
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/14 (71,4 %)	0,03 [0,03; 4,90]	17/20 (85,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,55 [0,14; 2,10]	0,3776
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	16/21 (76,2 %)	0,03 [NE; NE]	18/23 (78,3 %)	0,03 [NE; NE]	0,70 [0,18; 2,71]	0,6053
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	13/24 (54,2 %)	11,01 [0,03; NE]	20/23 (87,0 %)	0,03 [NE; NE]	0,28 [0,10; 0,80]	0,0146
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	27/42 (64,3 %)	0,03 [0,03; 14,78]	37/45 (82,2 %)	0,03 [NE; NE]	0,38 [0,17; 0,86]	0,0185
> 5 × 10 ⁹ /l	12/17 (70,6 %)	0,03 [0,03; 4,90]	18/21 (85,7 %)	0,03 [NE; NE]	0,44 [0,11; 1,79]	0,2421
Ereignisfreies Überleben; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	16/23 (69,6 %)	0,03 [0,03; 14,78]	29/36 (80,6 %)	0,03 [NE; NE]	0,54 [0,20; 1,50]	0,2352

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

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

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

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
CR; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	24/45 (53,3 %)	9/48 (18,8 %)	4,95 [1,95; 12,57]	2,84 [1,49; 5,44]	0,35 [0,16; 0,53]	0,0005
nein	4/14 (28,6 %)	1/18 (5,6 %)	6,80 [0,66; 69,64]	5,14 [0,64; 41,04]	0,23 [-0,03; 0,49]	0,0800
CR; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	23/43 (53,5 %)	8/46 (17,4 %)	5,46 [2,07; 14,41]	3,08 [1,54; 6,12]	0,36 [0,18; 0,55]	0,0004
nein	5/16 (31,3 %)	2/20 (10,0 %)	4,09 [0,67; 24,83]	3,13 [0,70; 14,04]	0,21 [-0,05; 0,47]	0,1145
CR; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	19/39 (48,7 %)	4/44 (9,1 %)	9,50 [2,85; 31,68]	5,36 [1,99; 14,40]	0,40 [0,22; 0,57]	<0,0001
Japan / Rest der Welt	9/20 (45,0 %)	6/22 (27,3 %)	2,18 [0,60; 7,90]	1,65 [0,71; 3,81]	0,18 [-0,11; 0,46]	0,2368
CR; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/20 (40,0 %)	6/23 (26,1 %)	1,89 [0,52; 6,87]	1,53 [0,64; 3,67]	0,14 [-0,14; 0,42]	0,3372
≥ 75 Jahre	20/39 (51,3 %)	4/43 (9,3 %)	10,26 [3,07; 34,26]	5,51 [2,06; 14,72]	0,42 [0,24; 0,60]	<0,0001
CR; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	20/37 (54,1 %)	6/44 (13,6 %)	7,45 [2,54; 21,87]	3,96 [1,78; 8,83]	0,40 [0,21; 0,59]	0,0001
≥ 2	8/22 (36,4 %)	4/22 (18,2 %)	2,57 [0,64; 10,31]	2,00 [0,70; 5,68]	0,18 [-0,08; 0,44]	0,1807
CR; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	12/25 (48,0 %)	6/33 (18,2 %)	4,15 [1,27; 13,55]	2,64 [1,15; 6,06]	0,30 [0,06; 0,53]	0,0160
Männlich	16/34 (47,1 %)	4/33 (12,1 %)	6,44 [1,86; 22,35]	3,88 [1,45; 10,40]	0,35 [0,15; 0,55]	0,0019

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
CR; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/10 (30,0 %)	2/11 (18,2 %)	1,93 [0,25; 14,89]	1,65 [0,34; 7,94]	0,12 [-0,25; 0,48]	0,5354
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	3/17 (17,6 %)	6,53 [1,20; 35,57]	3,31 [1,06; 10,26]	0,41 [0,07; 0,74]	0,0257
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikani- sche Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	18/37 (48,6 %)	5/38 (13,2 %)	6,25 [2,00; 19,56]	3,70 [1,53; 8,93]	0,35 [0,16; 0,55]	0,0009
CR; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	23/42 (54,8 %)	8/46 (17,4 %)	5,75 [2,17; 15,24]	3,15 [1,58; 6,26]	0,37 [0,19; 0,56]	0,0003
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	2/17 (11,8 %)	2,05 [0,29; 14,39]	1,82 [0,35; 9,42]	0,10 [-0,17; 0,36]	0,4739
Anderes	2/3 (66,7 %)	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
CR; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/14 (42,9 %)	2/20 (10,0 %)	6,75 [1,11; 41,00]	4,29 [1,01; 18,22]	0,33 [0,04; 0,62]	0,0285
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	8/21 (38,1 %)	3/23 (13,0 %)	4,10 [0,92; 18,38]	2,92 [0,89; 9,58]	0,25 [0,00; 0,50]	0,0581
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/24 (58,3 %)	5/23 (21,7 %)	5,04 [1,40; 18,14]	2,68 [1,15; 6,25]	0,37 [0,11; 0,63]	0,0115
CR; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	22/42 (52,4 %)	7/45 (15,6 %)	5,97 [2,18; 16,37]	3,37 [1,61; 7,05]	0,37 [0,18; 0,55]	0,0003
> 5 × 10 ⁹ /l	6/17 (35,3 %)	3/21 (14,3 %)	3,27 [0,68; 15,82]	2,47 [0,72; 8,45]	0,21 [-0,06; 0,48]	0,1350
CR; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	9/23 (39,1 %)	6/36 (16,7 %)	3,21 [0,96; 10,80]	2,35 [0,96; 5,72]	0,22 [-0,01; 0,46]	0,0553

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

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

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

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
CR+CRh; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	27/45 (60,0 %)	10/48 (20,8 %)	5,70 [2,28; 14,26]	2,88 [1,58; 5,25]	0,39 [0,21; 0,58]	0,0001
nein	5/14 (35,7 %)	2/18 (11,1 %)	4,44 [0,71; 27,76]	3,21 [0,73; 14,17]	0,25 [-0,04; 0,54]	0,1002
CR+CRh; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	26/43 (60,5 %)	9/46 (19,6 %)	6,29 [2,43; 16,27]	3,09 [1,64; 5,82]	0,41 [0,22; 0,59]	<0,0001
nein	6/16 (37,5 %)	3/20 (15,0 %)	3,40 [0,69; 16,69]	2,50 [0,74; 8,47]	0,23 [-0,06; 0,51]	0,1266
CR+CRh; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	21/39 (53,8 %)	5/44 (11,4 %)	9,10 [2,96; 28,00]	4,74 [1,98; 11,37]	0,42 [0,24; 0,61]	<0,0001
Japan / Rest der Welt	11/20 (55,0 %)	7/22 (31,8 %)	2,62 [0,74; 9,21]	1,73 [0,83; 3,58]	0,23 [-0,06; 0,52]	0,1341
CR+CRh; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/20 (50,0 %)	7/23 (30,4 %)	2,29 [0,66; 7,96]	1,64 [0,77; 3,50]	0,20 [-0,09; 0,48]	0,1958
≥ 75 Jahre	22/39 (56,4 %)	5/43 (11,6 %)	9,84 [3,19; 30,35]	4,85 [2,03; 11,57]	0,45 [0,27; 0,63]	<0,0001
CR+CRh; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	22/37 (59,5 %)	8/44 (18,2 %)	6,60 [2,41; 18,10]	3,27 [1,66; 6,46]	0,41 [0,22; 0,61]	0,0001
≥ 2	10/22 (45,5 %)	4/22 (18,2 %)	3,75 [0,95; 14,76]	2,50 [0,92; 6,78]	0,27 [0,01; 0,54]	0,0549
CR+CRh; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	13/25 (52,0 %)	8/33 (24,2 %)	3,39 [1,11; 10,35]	2,15 [1,05; 4,37]	0,28 [0,03; 0,52]	0,0308

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

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Männlich	19/34 (55,9 %)	4/33 (12,1 %)	9,18 [2,64; 31,91]	4,61 [1,75; 12,11]	0,44 [0,24; 0,64]	0,0002
CR+CRh; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/10 (50,0 %)	2/11 (18,2 %)	4,50 [0,63; 32,29]	2,75 [0,68; 11,13]	0,32 [-0,07; 0,70]	0,1317
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	4/17 (23,5 %)	4,55 [0,91; 22,63]	2,48 [0,93; 6,61]	0,35 [0,00; 0,69]	0,0616
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	20/37 (54,1 %)	6/38 (15,8 %)	6,27 [2,12; 18,58]	3,42 [1,55; 7,56]	0,38 [0,18; 0,58]	0,0005
CR+CRh; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	27/42 (64,3 %)	8/46 (17,4 %)	8,55 [3,18; 23,00]	3,70 [1,89; 7,22]	0,47 [0,29; 0,65]	<0,0001
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	4/17 (23,5 %)	0,89 [0,16; 4,85]	0,91 [0,24; 3,41]	-0,02 [-0,32; 0,27]	0,8911
Anderes	2/3 (66,7 %)	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
CR+CRh; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/14 (57,1 %)	3/20 (15,0 %)	7,56 [1,49; 38,21]	3,81 [1,22; 11,88]	0,42 [0,12; 0,72]	0,0109
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	9/21 (42,9 %)	4/23 (17,4 %)	3,56 [0,89; 14,19]	2,46 [0,89; 6,82]	0,25 [-0,01; 0,52]	0,0675
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/24 (62,5 %)	5/23 (21,7 %)	6,00 [1,65; 21,80]	2,87 [1,25; 6,63]	0,41 [0,15; 0,66]	0,0052
CR+CRh; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	24/42 (57,1 %)	9/45 (20,0 %)	5,33 [2,06; 13,82]	2,86 [1,51; 5,42]	0,37 [0,18; 0,56]	0,0004
$> 5 \times 10^9/l$	8/17 (47,1 %)	3/21 (14,3 %)	5,33 [1,13; 25,11]	3,29 [1,03; 10,54]	0,33 [0,05; 0,61]	0,0288
CR+CRh; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	13/23 (56,5 %)	8/36 (22,2 %)	4,55 [1,46; 14,21]	2,54 [1,25; 5,17]	0,34 [0,10; 0,59]	0,0078

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

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

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

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
ORR; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	31/45 (68,9 %)	10/48 (20,8 %)	8,41 [3,29; 21,54]	3,31 [1,84; 5,94]	0,48 [0,30; 0,66]	<0,0001
nein	6/14 (42,9 %)	2/18 (11,1 %)	6,00 [0,98; 36,71]	3,86 [0,91; 16,28]	0,32 [0,02; 0,61]	0,0429
ORR; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	28/43 (65,1 %)	9/46 (19,6 %)	7,67 [2,93; 20,07]	3,33 [1,78; 6,22]	0,46 [0,27; 0,64]	<0,0001
nein	9/16 (56,3 %)	3/20 (15,0 %)	7,29 [1,51; 35,21]	3,75 [1,21; 11,60]	0,41 [0,12; 0,70]	0,0101
ORR; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	23/39 (59,0 %)	6/44 (13,6 %)	9,10 [3,12; 26,59]	4,32 [1,97; 9,51]	0,45 [0,27; 0,64]	<0,0001
Japan / Rest der Welt	14/20 (70,0 %)	6/22 (27,3 %)	6,22 [1,63; 23,76]	2,57 [1,22; 5,38]	0,43 [0,15; 0,70]	0,0062
ORR; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	13/20 (65,0 %)	6/23 (26,1 %)	5,26 [1,42; 19,46]	2,49 [1,17; 5,32]	0,39 [0,11; 0,66]	0,0113
≥ 75 Jahre	24/39 (61,5 %)	6/43 (14,0 %)	9,87 [3,36; 28,97]	4,41 [2,02; 9,65]	0,48 [0,29; 0,66]	<0,0001
ORR; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	27/37 (73,0 %)	8/44 (18,2 %)	12,15 [4,23; 34,90]	4,01 [2,08; 7,74]	0,55 [0,36; 0,73]	<0,0001
≥ 2	10/22 (45,5 %)	4/22 (18,2 %)	3,75 [0,95; 14,76]	2,50 [0,92; 6,78]	0,27 [0,01; 0,54]	0,0549
ORR; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	15/25 (60,0 %)	7/33 (21,2 %)	5,57 [1,75; 17,70]	2,83 [1,36; 5,88]	0,39 [0,15; 0,63]	0,0028
Männlich	22/34 (64,7 %)	5/33 (15,2 %)	10,27 [3,14; 33,52]	4,27 [1,84; 9,94]	0,50 [0,29; 0,70]	<0,0001

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
ORR; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/10 (50,0 %)	2/11 (18,2 %)	4,50 [0,63; 32,29]	2,75 [0,68; 11,13]	0,32 [-0,07; 0,70]	0,1317
Asiatisch	10/12 (83,3 %)	3/17 (17,6 %)	23,33 [3,27; 166,42]	4,72 [1,64; 13,60]	0,66 [0,38; 0,93]	0,0006
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikani- sche Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	22/37 (59,5 %)	7/38 (18,4 %)	6,50 [2,27; 18,57]	3,23 [1,57; 6,63]	0,41 [0,21; 0,61]	0,0003
ORR; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	30/42 (71,4 %)	9/46 (19,6 %)	10,28 [3,82; 27,64]	3,65 [1,97; 6,76]	0,52 [0,34; 0,70]	<0,0001
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	3/17 (17,6 %)	2,59 [0,49; 13,61]	2,02 [0,58; 7,02]	0,18 [-0,13; 0,49]	0,2604
Anderes	2/3 (66,7 %)	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
ORR; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	11/14 (78,6 %)	2/20 (10,0 %)	33,00 [4,74; 229,65]	7,86 [2,05; 30,10]	0,69 [0,43; 0,94]	<0,0001
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/21 (52,4 %)	4/23 (17,4 %)	5,23 [1,32; 20,71]	3,01 [1,13; 8,02]	0,35 [0,09; 0,61]	0,0156
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/24 (62,5 %)	6/23 (26,1 %)	4,72 [1,36; 16,39]	2,40 [1,13; 5,09]	0,36 [0,10; 0,63]	0,0130
ORR; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	28/42 (66,7 %)	9/45 (20,0 %)	8,00 [3,03; 21,15]	3,33 [1,79; 6,21]	0,47 [0,28; 0,65]	<0,0001
> 5 × 10 ⁹ /l	9/17 (52,9 %)	3/21 (14,3 %)	6,75 [1,43; 31,79]	3,71 [1,19; 11,58]	0,39 [0,11; 0,67]	0,0119
ORR; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	16/23 (69,6 %)	8/36 (22,2 %)	8,00 [2,44; 26,19]	3,13 [1,60; 6,11]	0,47 [0,24; 0,71]	0,0003

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

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

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

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

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	27/45 (60,0 %)	9/48 (18,8 %)	6,50 [2,54; 16,62]	3,20 [1,70; 6,04]	0,41 [0,23; 0,59]	<0,0001
nein	6/14 (42,9 %)	2/18 (11,1 %)	6,00 [0,98; 36,71]	3,86 [0,91; 16,28]	0,32 [0,02; 0,61]	0,0429
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	25/43 (58,1 %)	8/46 (17,4 %)	6,60 [2,49; 17,47]	3,34 [1,70; 6,59]	0,41 [0,22; 0,59]	<0,0001
nein	8/16 (50,0 %)	3/20 (15,0 %)	5,67 [1,18; 27,25]	3,33 [1,05; 10,55]	0,35 [0,06; 0,64]	0,0255
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	22/39 (56,4 %)	5/44 (11,4 %)	10,09 [3,27; 31,12]	4,96 [2,08; 11,85]	0,45 [0,27; 0,63]	<0,0001
Japan / Rest der Welt	11/20 (55,0 %)	6/22 (27,3 %)	3,26 [0,90; 11,80]	2,02 [0,92; 4,44]	0,28 [-0,01; 0,56]	0,0708
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/20 (50,0 %)	6/23 (26,1 %)	2,83 [0,79; 10,17]	1,92 [0,85; 4,33]	0,24 [-0,04; 0,52]	0,1098
≥ 75 Jahre	23/39 (59,0 %)	5/43 (11,6 %)	10,93 [3,53; 33,81]	5,07 [2,14; 12,04]	0,47 [0,29; 0,66]	<0,0001
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	23/37 (62,2 %)	7/44 (15,9 %)	8,68 [3,05; 24,71]	3,91 [1,89; 8,06]	0,46 [0,27; 0,65]	<0,0001
≥ 2	10/22 (45,5 %)	4/22 (18,2 %)	3,75 [0,95; 14,76]	2,50 [0,92; 6,78]	0,27 [0,01; 0,54]	0,0549

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	14/25 (56,0 %)	7/33 (21,2 %)	4,73 [1,50; 14,91]	2,64 [1,25; 5,55]	0,35 [0,11; 0,59]	0,0068
Männlich	19/34 (55,9 %)	4/33 (12,1 %)	9,18 [2,64; 31,91]	4,61 [1,75; 12,11]	0,44 [0,24; 0,64]	0,0002
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/10 (50,0 %)	2/11 (18,2 %)	4,50 [0,63; 32,29]	2,75 [0,68; 11,13]	0,32 [-0,07; 0,70]	0,1317
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	3/17 (17,6 %)	6,53 [1,20; 35,57]	3,31 [1,06; 10,26]	0,41 [0,07; 0,74]	0,0257
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikani- sche Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	21/37 (56,8 %)	6/38 (15,8 %)	7,00 [2,36; 20,77]	3,59 [1,64; 7,89]	0,41 [0,21; 0,61]	0,0002
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	27/42 (64,3 %)	8/46 (17,4 %)	8,55 [3,18; 23,00]	3,70 [1,89; 7,22]	0,47 [0,29; 0,65]	<0,0001
Hohes Risiko	4/14 (28,6 %)	3/17 (17,6 %)	1,87 [0,34; 10,25]	1,62 [0,43; 6,06]	0,11 [-0,19; 0,41]	0,4764
Anderes	2/3 (66,7 %)	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/14 (64,3 %)	2/20 (10,0 %)	16,20 [2,61; 100,45]	6,43 [1,63; 25,34]	0,54 [0,26; 0,83]	0,0010
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	4/23 (17,4 %)	4,32 [1,09; 17,11]	2,74 [1,01; 7,42]	0,30 [0,04; 0,57]	0,0335
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/24 (58,3 %)	5/23 (21,7 %)	5,04 [1,40; 18,14]	2,68 [1,15; 6,25]	0,37 [0,11; 0,63]	0,0115
CR+CRi inkl. CRp; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	24/42 (57,1 %)	8/45 (17,8 %)	6,17 [2,32; 16,41]	3,21 [1,63; 6,35]	0,39 [0,21; 0,58]	0,0002
> 5 × 10 ⁹ /l	9/17 (52,9 %)	3/21 (14,3 %)	6,75 [1,43; 31,79]	3,71 [1,19; 11,58]	0,39 [0,11; 0,67]	0,0119

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

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

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

Tabelle 4J-7: Subgruppenergebnisse für Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/10 (40,0 %)	4,3 [1,4; NE]	3/11 (27,3 %)	NE [0,1; NE]	1,30 [0,29; 5,93]	0,7298
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	4,6 [2,0; NE]	4/17 (23,5 %)	NE [2,0; NE]	1,89 [0,53; 6,75]	0,3165
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	16/37 (43,2 %)	4,3 [2,0; NE]	7/39 (17,9 %)	NE [4,6; NE]	2,46 [1,01; 5,99]	0,0416
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	21/42 (50,0 %)	4,3 [2,0; NE]	11/47 (23,4 %)	NE [3,6; NE]	2,00 [0,96; 4,16]	0,0594
Hohes Risiko	3/14 (21,4 %)	NE [1,9; NE]	2/17 (11,8 %)	NE [4,6; NE]	1,76 [0,29; 10,63]	0,5300
Anderes	2/3 (66,7 %)	2,6 [2,4; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [1,7; NE]	1,62 [0,14; 18,31]	0,6949
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/14 (35,7 %)	NE [1,5; NE]	3/20 (15,0 %)	NE [2,3; NE]	1,91 [0,45; 8,07]	0,3704
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	6/21 (28,6 %)	NE [2,0; NE]	5/24 (20,8 %)	NE [4,6; NE]	1,22 [0,37; 4,03]	0,7428
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/24 (62,5 %)	2,4 [1,8; 4,3]	6/23 (26,1 %)	NE [2,9; NE]	2,89 [1,12; 7,49]	0,0223
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	21/42 (50,0 %)	2,8 [2,0; 5,9]	12/46 (26,1 %)	NE [3,6; NE]	2,08 [1,02; 4,25]	0,0398
$> 5 \times 10^9/l$	5/17 (29,4 %)	NE [1,8; NE]	2/21 (9,5 %)	NE [2,3; NE]	2,07 [0,40; 10,71]	0,3758
Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	10/23 (43,5 %)	5,9 [1,5; NE]	10/36 (27,8 %)	NE [3,6; NE]	1,50 [0,62; 3,61]	0,3675

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

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

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

Tabelle 4J-8: Subgruppenergebnisse für keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p- Wert ^b
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	21/45 (46,7 %)	15/48 (31,3 %)	1,93 [0,83; 4,49]	1,49 [0,89; 2,52]	0,15 [-0,04; 0,35]	0,1292
nein	6/14 (42,9 %)	1/18 (5,6 %)	12,75 [1,31; 124,36]	7,71 [1,05; 56,91]	0,37 [0,09; 0,65]	0,0127
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	21/43 (48,8 %)	14/46 (30,4 %)	2,18 [0,92; 5,19]	1,60 [0,94; 2,74]	0,18 [-0,02; 0,38]	0,0774
nein	6/16 (37,5 %)	2/20 (10,0 %)	5,40 [0,91; 31,93]	3,75 [0,87; 16,13]	0,28 [0,00; 0,55]	0,0518
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	19/39 (48,7 %)	8/44 (18,2 %)	4,28 [1,59; 11,51]	2,68 [1,32; 5,42]	0,31 [0,11; 0,50]	0,0032
Japan / Rest der Welt	8/20 (40,0 %)	8/22 (36,4 %)	1,17 [0,34; 4,06]	1,10 [0,51; 2,38]	0,04 [-0,26; 0,33]	0,8107
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/20 (40,0 %)	10/23 (43,5 %)	0,87 [0,26; 2,93]	0,92 [0,45; 1,87]	-0,03 [-0,33; 0,26]	0,8197
≥ 75 Jahre	19/39 (48,7 %)	6/43 (14,0 %)	5,86 [2,02; 17,03]	3,49 [1,55; 7,84]	0,35 [0,16; 0,54]	0,0007
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	20/37 (54,1 %)	11/44 (25,0 %)	3,53 [1,38; 9,04]	2,16 [1,20; 3,91]	0,29 [0,09; 0,50]	0,0077
≥ 2	7/22 (31,8 %)	5/22 (22,7 %)	1,59 [0,41; 6,07]	1,40 [0,52; 3,74]	0,09 [-0,17; 0,35]	0,5033

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p- Wert ^b
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	14/25 (56,0 %)	12/33 (36,4 %)	2,23 [0,77; 6,44]	1,54 [0,87; 2,72]	0,20 [-0,06; 0,45]	0,1399
Männlich	13/34 (38,2 %)	4/33 (12,1 %)	4,49 [1,28; 15,72]	3,15 [1,15; 8,69]	0,26 [0,06; 0,46]	0,0148
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/10 (40,0 %)	3/11 (27,3 %)	1,78 [0,28; 11,12]	1,47 [0,43; 5,01]	0,13 [-0,27; 0,53]	0,5465
Asiatisch	5/12 (41,7 %)	5/17 (29,4 %)	1,71 [0,36; 8,08]	1,42 [0,52; 3,83]	0,12 [-0,23; 0,48]	0,5016
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	18/37 (48,6 %)	8/38 (21,1 %)	3,55 [1,29; 9,77]	2,31 [1,15; 4,65]	0,28 [0,07; 0,48]	0,0126
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	21/42 (50,0 %)	11/46 (23,9 %)	3,18 [1,28; 7,89]	2,09 [1,15; 3,80]	0,26 [0,07; 0,46]	0,0115
Hohes Risiko	4/14 (28,6 %)	4/17 (23,5 %)	1,30 [0,26; 6,52]	1,21 [0,37; 4,00]	0,05 [-0,26; 0,36]	0,7535
Anderes	2/3 (66,7 %)	1/3 (33,3 %)	4,00 [0,13; 119,23]	2,00 [0,33; 11,97]	0,33 [-0,42; 1,00]	0,4561
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/14 (21,4 %)	5/20 (25,0 %)	0,82 [0,16; 4,17]	0,86 [0,24; 3,02]	-0,04 [-0,32; 0,25]	0,8119
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	4/23 (17,4 %)	4,32 [1,09; 17,11]	2,74 [1,01; 7,42]	0,30 [0,04; 0,57]	0,0335
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/24 (58,3 %)	7/23 (30,4 %)	3,20 [0,96; 10,66]	1,92 [0,95; 3,88]	0,28 [0,01; 0,55]	0,0571
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	22/42 (52,4 %)	13/45 (28,9 %)	2,71 [1,12; 6,56]	1,81 [1,05; 3,12]	0,23 [0,03; 0,44]	0,0264

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

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
> 5 × 10 ⁹ /l	5/17 (29,4 %)	3/21 (14,3 %)	2,50 [0,50; 12,47]	2,06 [0,57; 7,41]	0,15 [-0,11; 0,41]	0,2618
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	10/23 (43,5 %)	11/36 (30,6 %)	1,75 [0,59; 5,19]	1,42 [0,72; 2,80]	0,13 [-0,12; 0,38]	0,3161
> 50 %	17/35 (48,6 %)	5/30 (16,7 %)	4,72 [1,47; 15,17]	2,91 [1,22; 6,95]	0,32 [0,11; 0,53]	0,0072
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	24/45 (53,3 %)	19/48 (39,6 %)	1,74 [0,77; 3,97]	1,35 [0,86; 2,10]	0,14 [-0,06; 0,34]	0,1862
nein	7/14 (50,0 %)	1/19 (5,3 %)	18,00 [1,86; 174,21]	9,50 [1,31; 68,69]	0,45 [0,17; 0,73]	0,0035
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	24/43 (55,8 %)	18/46 (39,1 %)	1,96 [0,84; 4,57]	1,43 [0,91; 2,23]	0,17 [-0,04; 0,37]	0,1172
nein	7/16 (43,8 %)	2/21 (9,5 %)	7,39 [1,27; 42,96]	4,59 [1,10; 19,21]	0,34 [0,07; 0,62]	0,0177
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	22/39 (56,4 %)	10/45 (22,2 %)	4,53 [1,76; 11,66]	2,54 [1,38; 4,68]	0,34 [0,14; 0,54]	0,0014
Japan / Rest der Welt	9/20 (45,0 %)	10/22 (45,5 %)	0,98 [0,29; 3,31]	0,99 [0,51; 1,93]	-0,00 [-0,31; 0,30]	0,9767
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/20 (40,0 %)	11/23 (47,8 %)	0,73 [0,22; 2,44]	0,84 [0,42; 1,66]	-0,08 [-0,37; 0,22]	0,6105
≥ 75 Jahre	23/39 (59,0 %)	9/44 (20,5 %)	5,59 [2,12; 14,77]	2,88 [1,52; 5,46]	0,39 [0,19; 0,58]	0,0003

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

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

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

Endpunkt	Ivosidenib + Azacitidin	Placebo + Azacitidin	Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin			
	Subgruppe	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR ^a [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	16/24 (66,7 %)	8/23 (34,8 %)	3,75 [1,12; 12,54]	1,92 [1,02; 3,59]	0,32 [0,05; 0,59]	0,0306
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	24/42 (57,1)	16/46 (34,8)	2,50 [1,06; 5,91]	1,64 [1,02; 2,64]	0,22 [0,02; 0,43]	0,0364
> 5 × 10 ⁹ /l	7/17 (41,2)	4/21 (19,0)	2,98 [0,69; 12,76]	2,16 [0,76; 6,17]	0,22 [-0,07; 0,51]	0,1400
Keine Transfusionen mit Erythrozyten und/oder Thrombozyten (≥ 24 Wochen); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	13/23 (56,5 %)	15/36 (41,7 %)	1,82 [0,63; 5,24]	1,36 [0,80; 2,30]	0,15 [-0,11; 0,41]	0,2692
> 50 %	18/35 (51,4 %)	5/31 (16,1 %)	5,51 [1,72; 17,64]	3,19 [1,34; 7,57]	0,35 [0,14; 0,56]	0,0029
<p>a: Die OR, RR und RD sowie die zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, unstratifiziert.</p> <p>b: p-Wert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, unstratifiziert.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4J-9: Subgruppenergebnisse für jegliche Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Jegliche Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	31/44 (70,5 %)	1,7 [0,7; 6,3]	40/48 (83,3 %)	1,1 [0,6; 1,4]	0,67 [0,42; 1,09]	0,1037
nein	11/14 (78,6 %)	0,9 [0,5; 2,9]	11/17 (64,7 %)	1,5 [0,2; 1,7]	0,88 [0,38; 2,06]	0,7692
Jegliche Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	30/42 (71,4 %)	1,6 [0,7; 6,3]	38/46 (82,6 %)	1,1 [0,6; 1,3]	0,69 [0,42; 1,12]	0,1311
nein	12/16 (75,0 %)	1,8 [0,7; 2,9]	13/19 (68,4 %)	1,5 [0,2; 5,3]	0,90 [0,40; 1,99]	0,7879
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	25/39 (64,1 %)	1,8 [0,8; 6,0]	34/43 (79,1 %)	1,3 [0,7; 2,1]	0,65 [0,38; 1,09]	0,1011
Japan / Rest der Welt	17/19 (89,5 %)	1,0 [0,5; 6,3]	17/22 (77,3 %)	0,8 [0,4; 1,0]	0,92 [0,46; 1,82]	0,8008
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/20 (75,0 %)	1,6 [0,5; 7,1]	16/23 (69,6 %)	1,0 [0,5; 2,1]	0,91 [0,45; 1,86]	0,7983
≥ 75 Jahre	27/38 (71,1 %)	1,7 [0,7; 6,0]	35/42 (83,3 %)	1,2 [0,5; 1,6]	0,65 [0,39; 1,08]	0,0938
Jegliche Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	28/36 (77,8 %)	1,3 [0,7; 4,6]	37/44 (84,1 %)	1,0 [0,6; 1,6]	0,78 [0,48; 1,28]	0,3301
≥ 2	14/22 (63,6 %)	1,7 [0,6; 19,6]	14/21 (66,7 %)	1,2 [0,4; 3,8]	0,71 [0,32; 1,54]	0,3823
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	16/25 (64,0 %)	1,9 [0,7; 12,7]	26/33 (78,8 %)	1,2 [0,5; 1,7]	0,66 [0,35; 1,26]	0,2068
Männlich	26/33 (78,8 %)	1,6 [0,6; 4,6]	25/32 (78,1 %)	1,1 [0,4; 2,1]	0,76 [0,43; 1,34]	0,3408

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/9 (66,7 %)	2,7 [0,5; 7,1]	8/11 (72,7 %)	1,2 [0,4; NE]	0,64 [0,21; 1,91]	0,4214
Asiatisch	11/12 (91,7 %)	0,8 [0,1; 6,7]	14/17 (82,4 %)	0,6 [0,2; 1,0]	0,78 [0,33; 1,84]	0,5750
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	25/37 (67,6 %)	1,6 [0,7; 4,9]	29/37 (78,4 %)	1,3 [0,6; 2,1]	0,71 [0,41; 1,22]	0,2103
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	27/41 (65,9 %)	1,9 [1,0; 6,7]	37/46 (80,4 %)	1,2 [0,7; 1,5]	0,60 [0,36; 1,00]	0,0492
Hohes Risiko	12/14 (85,7 %)	0,6 [0,1; 2,9]	12/16 (75,0 %)	0,7 [0,2; 5,8]	1,30 [0,58; 2,94]	0,5260
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	2/3 (66,7 %)	0,5 [0,4; NE]	1,13 [0,13; 9,74]	0,9122
Jegliche Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/14 (71,4 %)	1,8 [0,3; NE]	18/20 (90,0 %)	0,7 [0,3; 1,3]	0,55 [0,25; 1,22]	0,1353
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	17/21 (81,0 %)	0,9 [0,5; 2,9]	15/22 (68,2 %)	0,9 [0,2; 5,3]	0,89 [0,44; 1,81]	0,7518
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/23 (65,2 %)	1,6 [0,6; 19,6]	18/23 (78,3 %)	1,5 [1,0; 3,0]	0,78 [0,38; 1,56]	0,4769
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	30/41 (73,2 %)	1,1 [0,7; 2,9]	36/44 (81,8 %)	1,0 [0,6; 1,4]	0,79 [0,49; 1,30]	0,3541
> 5 × 10 ⁹ /l	12/17 (70,6 %)	4,6 [0,6; 6,3]	15/21 (71,4 %)	1,2 [0,2; 3,0]	0,55 [0,24; 1,23]	0,1390
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	14/23 (60,9 %)	4,6 [1,1; 7,1]	25/35 (71,4 %)	1,3 [0,9; 2,6]	0,64 [0,33; 1,23]	0,1784
> 50 %	27/34 (79,4 %)	0,8 [0,5; 2,2]	26/30 (86,7 %)	0,7 [0,4; 1,2]	0,66 [0,37; 1,16]	0,1447

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Jegliche Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	32/44 (72,7 %)	1,7 [0,7; 6,3]	39/48 (81,3 %)	1,1 [0,6; 2,1]	0,71 [0,44; 1,14]	0,1578
nein	13/14 (92,9 %)	1,3 [0,5; 2,9]	13/18 (72,2 %)	0,9 [0,2; 1,7]	0,87 [0,40; 1,90]	0,7212
Jegliche Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	31/42 (73,8 %)	1,6 [0,7; 6,3]	37/46 (80,4 %)	1,1 [0,5; 1,4]	0,72 [0,45; 1,18]	0,1936
nein	14/16 (87,5 %)	1,8 [0,7; 4,9]	15/20 (75,0 %)	0,9 [0,2; 2,4]	0,85 [0,41; 1,78]	0,6648
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	28/39 (71,8 %)	1,8 [0,8; 6,0]	35/44 (79,5 %)	1,3 [0,6; 2,1]	0,66 [0,40; 1,10]	0,1104
Japan / Rest der Welt	17/19 (89,5 %)	1,0 [0,5; 6,3]	17/22 (77,3 %)	0,8 [0,3; 1,0]	0,93 [0,47; 1,84]	0,8354
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/20 (75,0 %)	1,6 [0,5; 7,1]	17/23 (73,9 %)	1,0 [0,5; 2,1]	0,87 [0,43; 1,76]	0,6959
≥ 75 Jahre	30/38 (78,9 %)	1,7 [0,7; 6,0]	35/43 (81,4 %)	1,2 [0,5; 1,7]	0,66 [0,39; 1,09]	0,0999
Jegliche Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	30/36 (83,3 %)	1,3 [0,7; 4,9]	38/45 (84,4 %)	1,0 [0,5; 1,6]	0,78 [0,48; 1,26]	0,3092
≥ 2	15/22 (68,2 %)	1,7 [0,6; 11,5]	14/21 (66,7 %)	1,2 [0,4; 3,8]	0,76 [0,36; 1,62]	0,4737
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	17/25 (68,0 %)	1,9 [0,7; 9,7]	27/34 (79,4 %)	1,1 [0,5; 1,7]	0,69 [0,37; 1,28]	0,2388
Männlich	28/33 (84,8 %)	1,6 [0,6; 4,9]	25/32 (78,1 %)	1,0 [0,4; 2,1]	0,78 [0,45; 1,36]	0,3843

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/9 (66,7 %)	2,7 [0,5; 7,1]	7/11 (63,6 %)	1,2 [0,4; NE]	0,86 [0,28; 2,60]	0,7890
Asiatisch	11/12 (91,7 %)	0,8 [0,1; 6,7]	14/17 (82,4 %)	0,6 [0,2; 1,0]	0,84 [0,37; 1,93]	0,6821
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	28/37 (75,7 %)	1,8 [0,7; 6,0]	31/38 (81,6 %)	1,3 [0,5; 2,1]	0,67 [0,40; 1,14]	0,1353
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	30/41 (73,2 %)	1,9 [1,0; 7,1]	37/47 (78,7 %)	1,2 [0,9; 1,7]	0,65 [0,40; 1,06]	0,0845
Hohes Risiko	12/14 (85,7 %)	0,6 [0,1; 2,9]	13/16 (81,3 %)	0,5 [0,2; 3,0]	1,13 [0,51; 2,53]	0,7629
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	2/3 (66,7 %)	0,5 [0,4; NE]	1,13 [0,13; 9,74]	0,9122
Jegliche Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/14 (71,4 %)	1,8 [0,3; 7,1]	18/20 (90,0 %)	0,7 [0,3; 1,3]	0,53 [0,24; 1,17]	0,1102
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	18/21 (85,7 %)	0,9 [0,5; 2,9]	16/23 (69,6 %)	0,9 [0,2; 2,4]	0,97 [0,49; 1,92]	0,9310
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	17/23 (73,9 %)	4,6 [0,6; 12,7]	18/23 (78,3 %)	1,5 [1,0; 3,0]	0,78 [0,39; 1,54]	0,4703
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	31/41 (75,6 %)	1,1 [0,7; 2,9]	37/45 (82,2 %)	1,0 [0,5; 1,4]	0,80 [0,49; 1,29]	0,3569
$> 5 \times 10^9/l$	14/17 (82,4 %)	4,6 [0,6; 7,1]	15/21 (71,4 %)	1,2 [0,2; 3,0]	0,58 [0,27; 1,28]	0,1745
Jegliche Infektionen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	16/23 (69,6 %)	6,0 [1,3; 9,0]	25/35 (71,4 %)	1,4 [0,9; 5,3]	0,68 [0,36; 1,28]	0,2300
$> 50 \%$	28/34 (82,4 %)	0,8 [0,5; 2,2]	27/31 (87,1 %)	0,7 [0,4; 1,2]	0,69 [0,39; 1,19]	0,1800

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

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

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

Tabelle 4J-10: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	16/44 (36,4 %)	19,3 [7,1; NE]	29/48 (60,4 %)	2,4 [1,3; 8,8]	0,42 [0,22; 0,80]	0,0064
nein	7/14 (50,0 %)	2,9 [0,7; NE]	5/17 (29,4 %)	7,1 [1,6; NE]	1,64 [0,52; 5,23]	0,3959
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	15/42 (35,7 %)	19,7 [7,1; NE]	27/46 (58,7 %)	2,1 [1,3; 11,7]	0,44 [0,23; 0,84]	0,0109
nein	8/16 (50,0 %)	19,3 [0,7; NE]	7/19 (36,8 %)	8,8 [2,4; NE]	1,31 [0,47; 3,64]	0,6031
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	15/39 (38,5 %)	NE [1,8; NE]	24/43 (55,8 %)	3,8 [1,3; 8,8]	0,58 [0,30; 1,10]	0,0925
Japan / Rest der Welt	8/19 (42,1 %)	15,3 [7,1; NE]	10/22 (45,5 %)	NE [0,9; NE]	0,62 [0,23; 1,67]	0,3403
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/20 (50,0 %)	15,3 [0,7; NE]	11/23 (47,8 %)	3,8 [1,1; NE]	0,84 [0,35; 2,05]	0,7069
≥ 75 Jahre	13/38 (34,2 %)	19,3 [6,0; NE]	23/42 (54,8 %)	2,7 [1,4; 8,8]	0,48 [0,24; 0,95]	0,0320
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	13/36 (36,1 %)	15,3 [7,1; NE]	24/44 (54,5 %)	5,8 [1,4; 11,7]	0,52 [0,26; 1,02]	0,0531
≥ 2	10/22 (45,5 %)	19,7 [0,7; NE]	10/21 (47,6 %)	3,8 [1,3; NE]	0,87 [0,35; 2,14]	0,7545
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/25 (28,0 %)	NE [2,9; NE]	16/33 (48,5 %)	8,8 [1,3; NE]	0,49 [0,20; 1,21]	0,1167
Männlich	16/33 (48,5 %)	15,3 [1,8; NE]	18/32 (56,3 %)	2,1 [0,9; NE]	0,70 [0,36; 1,39]	0,3090

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	7,1 [0,5; NE]	4/11 (36,4 %)	11,7 [1,1; NE]	1,32 [0,34; 5,11]	0,6861
Asiatisch	4/12 (33,3 %)	15,3 [0,6; NE]	9/17 (52,9 %)	2,7 [0,5; NE]	0,26 [0,06; 1,23]	0,0678
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	14/37 (37,8 %)	NE [1,8; NE]	21/37 (56,8 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,57 [0,29; 1,12]	0,0992
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	15/41 (36,6 %)	19,7 [6,0; NE]	27/46 (58,7 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,45 [0,23; 0,86]	0,0140
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	NE [0,5; NE]	7/16 (43,8 %)	5,8 [0,5; NE]	0,75 [0,24; 2,40]	0,6292
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/14 (28,6 %)	NE [1,1; NE]	13/20 (65,0 %)	1,3 [0,5; NE]	0,31 [0,10; 0,97]	0,0342
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/21 (52,4 %)	7,1 [0,9; NE]	9/22 (40,9 %)	7,1 [1,6; NE]	1,14 [0,47; 2,77]	0,7674
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	8/23 (34,8 %)	19,7 [1,6; NE]	12/23 (52,2 %)	3,8 [1,3; NE]	0,47 [0,18; 1,22]	0,1111
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	16/41 (39,0 %)	19,3 [2,9; NE]	25/44 (56,8 %)	2,7 [1,3; NE]	0,60 [0,32; 1,13]	0,1104
$> 5 \times 10^9/l$	7/17 (41,2 %)	15,3 [1,8; NE]	9/21 (42,9 %)	3,8 [1,3; NE]	0,57 [0,20; 1,65]	0,2936
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	7/23 (30,4 %)	NE [6,0; NE]	16/35 (45,7 %)	8,8 [2,1; NE]	0,56 [0,23; 1,36]	0,1934
$> 50 \%$	15/34 (44,1 %)	19,3 [1,6; NE]	18/30 (60,0 %)	2,1 [0,7; 11,7]	0,57 [0,28; 1,14]	0,1086

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	17/44 (38,6 %)	19,7 [15,3; NE]	30/48 (62,5 %)	2,4 [1,3; 8,8]	0,41 [0,22; 0,76]	0,0040
nein	8/14 (57,1 %)	2,9 [0,7; NE]	7/18 (38,9 %)	7,1 [0,9; NE]	1,31 [0,47; 3,68]	0,6098
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	16/42 (38,1 %)	NE [7,1; NE]	28/46 (60,9 %)	2,1 [1,3; 7,7]	0,43 [0,22; 0,82]	0,0081
nein	9/16 (56,3 %)	11,5 [0,7; NE]	9/20 (45,0 %)	7,1 [0,9; NE]	1,03 [0,40; 2,64]	0,9573
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	16/39 (41,0 %)	NE [1,9; NE]	26/44 (59,1 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,56 [0,30; 1,05]	0,0681
Japan / Rest der Welt	9/19 (47,4 %)	18,4 [7,1; NE]	11/22 (50,0 %)	7,7 [0,9; NE]	0,56 [0,22; 1,45]	0,2289
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/20 (50,0 %)	15,3 [0,7; NE]	13/23 (56,5 %)	3,8 [1,0; NE]	0,73 [0,31; 1,72]	0,4697
≥ 75 Jahre	15/38 (39,5 %)	NE [7,1; NE]	24/43 (55,8 %)	2,7 [1,4; 11,7]	0,47 [0,24; 0,92]	0,0252
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	13/36 (36,1 %)	NE [7,1; NE]	27/45 (60,0 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,43 [0,22; 0,84]	0,0113
≥ 2	12/22 (54,5 %)	11,5 [0,7; NE]	10/21 (47,6 %)	3,8 [1,3; NE]	0,90 [0,37; 2,18]	0,8134
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	8/25 (32,0 %)	NE [2,9; NE]	18/34 (52,9 %)	7,7 [1,3; NE]	0,47 [0,20; 1,12]	0,0833
Männlich	17/33 (51,5 %)	15,3 [1,9; 19,7]	19/32 (59,4 %)	2,1 [0,9; NE]	0,63 [0,32; 1,23]	0,1721

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	7,1 [0,5; NE]	4/11 (36,4 %)	11,7 [1,1; NE]	1,38 [0,36; 5,28]	0,6405
Asiatisch	5/12 (41,7 %)	19,7 [0,6; NE]	10/17 (58,8 %)	2,7 [0,5; NE]	0,22 [0,05; 1,00]	0,0323
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	15/37 (40,5 %)	NE [1,8; NE]	23/38 (60,5 %)	2,4 [1,2; 8,8]	0,55 [0,28; 1,06]	0,0679
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	17/41 (41,5 %)	19,7 [7,1; NE]	28/47 (59,6 %)	2,7 [1,3; 11,7]	0,46 [0,24; 0,87]	0,0138
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	NE [0,5; NE]	8/16 (50,0 %)	5,8 [0,5; NE]	0,68 [0,22; 2,10]	0,4962
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	7,7 [NE; NE]	2,30 [0,21; 25,65]	0,4855
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/14 (28,6 %)	NE [1,1; NE]	13/20 (65,0 %)	1,3 [0,5; NE]	0,32 [0,10; 0,98]	0,0350
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/21 (52,4 %)	7,1 [0,9; NE]	11/23 (47,8 %)	7,7 [1,6; NE]	1,04 [0,45; 2,41]	0,9327
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	10/23 (43,5 %)	19,7 [1,6; NE]	13/23 (56,5 %)	3,8 [1,3; NE]	0,46 [0,19; 1,15]	0,0903
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	17/41 (41,5 %)	19,7 [2,9; NE]	28/45 (62,2 %)	2,4 [1,1; 11,7]	0,53 [0,29; 0,99]	0,0436
$> 5 \times 10^9/l$	8/17 (47,1 %)	15,3 [1,8; NE]	9/21 (42,9 %)	7,1 [1,3; NE]	0,56 [0,19; 1,61]	0,2767
Schwerwiegende Infektionen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	8/23 (34,8 %)	NE [6,0; NE]	18/35 (51,4 %)	7,7 [1,6; NE]	0,54 [0,23; 1,24]	0,1370

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
> 50 %	16/34 (47,1 %)	19,3 [1,6; NE]	19/31 (61,3 %)	1,3 [0,7; 11,7]	0,51 [0,25; 1,03]	0,0567

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

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

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

AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization

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

Tabelle 4G-11: Subgruppenergebnisse für schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	22/44 (50,0 %)	7,1 [1,6; NE]	33/48 (68,8 %)	2,1 [1,2; 3,8]	0,60 [0,35; 1,04]	0,0659
nein	8/14 (57,1 %)	1,8 [0,7; NE]	7/17 (41,2 %)	7,1 [0,9; NE]	1,46 [0,53; 4,07]	0,4614
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	20/42 (47,6 %)	19,6 [1,5; NE]	31/46 (67,4 %)	2,1 [1,1; 3,8]	0,59 [0,33; 1,04]	0,0630
nein	10/16 (62,5 %)	2,8 [0,7; NE]	9/19 (47,4 %)	7,1 [1,6; NE]	1,52 [0,60; 3,80]	0,3721
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	18/39 (46,2 %)	6,0 [1,5; NE]	27/43 (62,8 %)	2,4 [1,3; 7,1]	0,68 [0,37; 1,23]	0,1993
Japan / Rest der Welt	12/19 (63,2 %)	2,8 [0,6; NE]	13/22 (59,1 %)	2,1 [0,6; NE]	0,89 [0,40; 1,96]	0,7701
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	12/20 (60,0 %)	2,8 [0,6; NE]	13/23 (56,5 %)	2,2 [1,0; NE]	1,02 [0,46; 2,24]	0,9610
≥ 75 Jahre	18/38 (47,4 %)	7,1 [1,3; NE]	27/42 (64,3 %)	2,4 [1,3; 7,1]	0,63 [0,35; 1,16]	0,1347
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	18/36 (50,0 %)	7,1 [1,3; NE]	30/44 (68,2 %)	2,1 [1,0; 7,1]	0,64 [0,35; 1,14]	0,1266
≥ 2	12/22 (54,5 %)	1,9 [0,7; NE]	10/21 (47,6 %)	3,8 [1,3; NE]	1,07 [0,45; 2,53]	0,8772
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	10/25 (40,0 %)	NE [1,1; NE]	19/33 (57,6 %)	2,7 [1,3; 11,7]	0,65 [0,30; 1,41]	0,2708
Männlich	20/33 (60,6 %)	2,8 [0,9; NE]	21/32 (65,6 %)	2,1 [0,7; 3,8]	0,80 [0,43; 1,48]	0,4731

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	2,8 [0,5; NE]	7/11 (63,6 %)	3,0 [1,1; NE]	0,85 [0,27; 2,72]	0,7877
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	2,8 [0,5; NE]	12/17 (70,6 %)	1,0 [0,2; 2,7]	0,53 [0,20; 1,41]	0,1947
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	18/37 (48,6 %)	6,0 [0,9; NE]	21/37 (56,8 %)	3,8 [1,4; 8,8]	0,82 [0,44; 1,55]	0,5447
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	21/41 (51,2 %)	6,0 [1,5; NE]	30/46 (65,2 %)	2,1 [1,2; 7,1]	0,69 [0,39; 1,21]	0,1931
Hohes Risiko	6/14 (42,9 %)	NE [0,5; NE]	9/16 (56,3 %)	3,0 [0,3; NE]	0,69 [0,24; 1,95]	0,4780
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,2; NE]	4,03 [0,41; 39,51]	0,1966
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/14 (42,9 %)	NE [1,1; NE]	14/20 (70,0 %)	1,2 [0,3; 2,7]	0,44 [0,17; 1,14]	0,0818
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	14/21 (66,7 %)	2,8 [0,7; 7,1]	11/22 (50,0 %)	7,1 [0,9; NE]	1,35 [0,61; 3,01]	0,4580
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	10/23 (43,5 %)	19,6 [0,8; NE]	15/23 (65,2 %)	3,0 [1,2; 11,7]	0,65 [0,29; 1,47]	0,3007
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	21/41 (51,2 %)	6,0 [1,3; NE]	28/44 (63,6 %)	2,1 [1,1; 8,8]	0,74 [0,42; 1,32]	0,3095
> 5 × 10 ⁹ /l	9/17 (52,9 %)	7,1 [0,8; NE]	12/21 (57,1 %)	3,0 [1,2; NE]	0,79 [0,33; 1,88]	0,5887
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	10/23 (43,5 %)	7,1 [1,8; NE]	17/35 (48,6 %)	5,8 [2,1; NE]	0,77 [0,35; 1,68]	0,5084
> 50 %	19/34 (55,9 %)	2,2 [0,7; NE]	23/30 (76,7 %)	1,3 [0,6; 3,0]	0,62 [0,34; 1,15]	0,1299

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	23/44 (52,3 %)	7,1 [1,6; NE]	33/48 (68,8 %)	2,2 [1,2; 4,4]	0,62 [0,36; 1,07]	0,0835
nein	9/14 (64,3 %)	1,8 [0,7; NE]	9/18 (50,0 %)	7,1 [0,9; NE]	1,25 [0,49; 3,18]	0,6406
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	21/42 (50,0 %)	18,4 [1,5; NE]	31/46 (67,4 %)	2,1 [1,1; 4,4]	0,60 [0,34; 1,06]	0,0742
nein	11/16 (68,8 %)	2,8 [0,7; 11,5]	11/20 (55,0 %)	7,1 [0,9; NE]	1,21 [0,52; 2,81]	0,6622
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	19/39 (48,7 %)	11,5 [1,5; NE]	28/44 (63,6 %)	2,4 [1,3; 7,1]	0,68 [0,38; 1,23]	0,1998
Japan / Rest der Welt	13/19 (68,4 %)	2,8 [0,6; 19,6]	14/22 (63,6 %)	2,1 [0,6; NE]	0,86 [0,40; 1,86]	0,7037
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	12/20 (60,0 %)	2,8 [0,6; NE]	15/23 (65,2 %)	2,2 [1,0; NE]	0,91 [0,42; 1,95]	0,8087
≥ 75 Jahre	20/38 (52,6 %)	7,1 [1,3; NE]	27/43 (62,8 %)	2,4 [1,3; 8,8]	0,67 [0,37; 1,21]	0,1854
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	18/36 (50,0 %)	7,1 [1,3; NE]	31/45 (68,9 %)	2,1 [1,0; 7,1]	0,63 [0,35; 1,12]	0,1144
≥ 2	14/22 (63,6 %)	2,9 [0,7; 19,6]	11/21 (52,4 %)	3,8 [1,3; NE]	0,99 [0,43; 2,27]	0,9893
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	11/25 (44,0 %)	18,4 [1,1; NE]	21/34 (61,8 %)	2,7 [1,3; 11,7]	0,63 [0,30; 1,34]	0,2297
Männlich	21/33 (63,6 %)	2,8 [0,9; 19,6]	21/32 (65,6 %)	2,1 [0,7; 7,1]	0,80 [0,44; 1,48]	0,4848

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	2,8 [0,5; NE]	6/11 (54,5 %)	3,0 [1,1; NE]	1,06 [0,32; 3,49]	0,9262
Asiatisch	8/12 (66,7 %)	2,8 [0,5; NE]	13/17 (76,5 %)	1,0 [0,2; 4,4]	0,51 [0,19; 1,33]	0,1599
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	19/37 (51,4 %)	6,0 [0,9; NE]	23/38 (60,5 %)	2,4 [1,3; 8,8]	0,79 [0,43; 1,45]	0,4439
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	23/41 (56,1 %)	7,1 [1,5; NE]	30/47 (63,8 %)	2,1 [1,3; 8,8]	0,72 [0,41; 1,25]	0,2366
Hohes Risiko	6/14 (42,9 %)	NE [0,5; NE]	11/16 (68,8 %)	2,3 [0,3; NE]	0,59 [0,22; 1,61]	0,2978
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,2; NE]	4,03 [0,41; 39,51]	0,1966
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/14 (42,9 %)	NE [1,1; NE]	15/20 (75,0 %)	1,2 [0,3; 4,4]	0,41 [0,16; 1,07]	0,0597
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	14/21 (66,7 %)	2,8 [0,7; 7,1]	12/23 (52,2 %)	7,1 [0,9; NE]	1,34 [0,61; 2,93]	0,4639
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	12/23 (52,2 %)	18,4 [0,8; NE]	15/23 (65,2 %)	3,0 [1,3; 11,7]	0,66 [0,30; 1,46]	0,3034
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	22/41 (53,7 %)	6,0 [1,3; NE]	30/45 (66,7 %)	2,1 [1,1; 8,8]	0,73 [0,41; 1,27]	0,2577
> 5 × 10 ⁹ /l	10/17 (58,8 %)	7,1 [0,8; NE]	12/21 (57,1 %)	3,0 [1,2; NE]	0,73 [0,31; 1,75]	0,4790
Schwere Infektionen (CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	11/23 (47,8 %)	11,5 [1,8; NE]	17/35 (48,6 %)	5,8 [2,1; NE]	0,83 [0,39; 1,77]	0,6258
> 50 %	20/34 (58,8 %)	2,2 [0,7; NE]	25/31 (80,6 %)	1,3 [0,6; 3,0]	0,58 [0,32; 1,05]	0,0708

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4J-12: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	43/44 (97,7 %)	0,1 [0,0; 0,1]	48/48 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,06 [0,65; 1,73]	0,8035
nein	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	17/17 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,18 [0,53; 2,63]	0,6763
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	41/42 (97,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	46/46 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,98 [0,60; 1,62]	0,9442
nein	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	19/19 (100,0 %)	0,2 [0,1; 0,3]	1,37 [0,64; 2,90]	0,4150
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	38/39 (97,4 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,04 [0,63; 1,71]	0,8728
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	22/22 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,13 [0,54; 2,39]	0,7401
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/20 (95,0 %)	0,2 [0,0; 0,4]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,67 [0,34; 1,34]	0,2552
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	42/42 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,65 [0,96; 2,82]	0,0677
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	36/36 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	44/44 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,35 [0,80; 2,30]	0,2639
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,1 [0,0; 0,2]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,74 [0,38; 1,47]	0,3956
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	33/33 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,79 [0,43; 1,45]	0,4416
Männlich	33/33 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	32/32 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,44 [0,81; 2,57]	0,2132

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

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

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	43/44 (97,7 %)	0,1 [0,0; 0,1]	48/48 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,06 [0,65; 1,73]	0,8035
nein	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	18/18 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	1,14 [0,52; 2,49]	0,7477
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	41/42 (97,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	46/46 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,98 [0,60; 1,62]	0,9442
nein	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	20/20 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,3]	1,31 [0,63; 2,76]	0,4682
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	38/39 (97,4 %)	0,1 [0,0; 0,1]	44/44 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,03 [0,63; 1,69]	0,8972
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	22/22 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,13 [0,54; 2,39]	0,7401
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/20 (95,0 %)	0,2 [0,0; 0,4]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,67 [0,34; 1,34]	0,2552
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,63 [0,96; 2,78]	0,0707
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	36/36 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	45/45 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,35 [0,79; 2,29]	0,2675
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,1 [0,0; 0,2]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,74 [0,38; 1,47]	0,3956
Unerwünschte Ereignisse (UE); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	34/34 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,78 [0,43; 1,44]	0,4318
Männlich	33/33 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	32/32 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,44 [0,81; 2,57]	0,2132

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

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

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

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

Tabelle 4J-13: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	31/44 (70,5 %)	1,7 [0,5; 3,7]	41/48 (85,4 %)	1,3 [0,8; 1,9]	0,72 [0,44; 1,16]	0,1696
nein	12/14 (85,7 %)	0,9 [0,7; 2,1]	12/17 (70,6 %)	1,7 [0,7; NE]	1,25 [0,54; 2,90]	0,6009
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	30/42 (71,4 %)	1,6 [0,5; 3,7]	39/46 (84,8 %)	1,3 [0,9; 2,1]	0,76 [0,47; 1,24]	0,2733
nein	13/16 (81,3 %)	0,9 [0,7; 2,6]	14/19 (73,7 %)	1,6 [0,7; 1,8]	0,93 [0,42; 2,04]	0,8479
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	29/39 (74,4 %)	1,0 [0,4; 2,8]	37/43 (86,0 %)	1,4 [0,7; 1,7]	0,72 [0,43; 1,21]	0,2160
Japan / Rest der Welt	14/19 (73,7 %)	2,2 [0,5; 3,2]	16/22 (72,7 %)	1,5 [0,8; 4,9]	0,94 [0,46; 1,94]	0,8700
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/20 (75,0 %)	1,3 [0,4; 2,2]	17/23 (73,9 %)	1,4 [1,0; 3,8]	1,14 [0,57; 2,28]	0,7177
≥ 75 Jahre	28/38 (73,7 %)	1,1 [0,5; 3,7]	36/42 (85,7 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,63 [0,37; 1,06]	0,0796
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	26/36 (72,2 %)	2,2 [0,7; 5,3]	37/44 (84,1 %)	1,4 [0,8; 1,8]	0,69 [0,41; 1,14]	0,1467
≥ 2	17/22 (77,3 %)	0,6 [0,4; 2,1]	16/21 (76,2 %)	1,4 [0,5; 2,2]	1,11 [0,55; 2,23]	0,7786
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	19/25 (76,0 %)	0,9 [0,4; 3,7]	29/33 (87,9 %)	1,3 [0,7; 1,6]	0,80 [0,44; 1,45]	0,4581

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Männlich	24/33 (72,7 %)	2,2 [0,6; 3,2]	24/32 (75,0 %)	1,7 [0,8; 2,7]	0,91 [0,51; 1,61]	0,7437
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/9 (88,9 %)	0,9 [0,0; NE]	7/11 (63,6 %)	1,4 [0,2; NE]	1,23 [0,42; 3,63]	0,7045
Asiatisch	8/12 (66,7 %)	2,2 [0,4; NE]	12/17 (70,6 %)	1,9 [0,5; 4,9]	0,86 [0,35; 2,13]	0,7489
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	27/37 (73,0 %)	1,0 [0,5; 2,8]	34/37 (91,9 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,68 [0,40; 1,15]	0,1467
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	30/41 (73,2 %)	1,1 [0,5; 2,8]	39/46 (84,8 %)	1,4 [1,0; 1,9]	0,76 [0,46; 1,24]	0,2729
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	1,9 [0,1; 5,3]	11/16 (68,8 %)	1,2 [0,3; 5,8]	0,94 [0,39; 2,26]	0,8988
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,3 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	1,5 [0,8; NE]	2,36 [0,38; 14,71]	0,3430
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/14 (64,3 %)	2,3 [0,3; NE]	16/20 (80,0 %)	1,2 [0,4; 2,1]	0,61 [0,26; 1,41]	0,2419
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,9 [0,6; 2,1]	17/22 (77,3 %)	1,4 [0,2; 4,3]	1,01 [0,51; 2,01]	0,9772
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/23 (60,9 %)	1,7 [0,4; NE]	20/23 (87,0 %)	1,4 [1,1; 2,1]	0,67 [0,33; 1,36]	0,2629
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	31/41 (75,6 %)	1,6 [0,5; 2,3]	37/44 (84,1 %)	1,3 [0,8; 1,7]	0,82 [0,50; 1,33]	0,4233
$> 5 \times 10^9/l$	12/17 (70,6 %)	1,1 [0,3; 7,1]	16/21 (76,2 %)	1,7 [0,3; 2,2]	0,72 [0,32; 1,62]	0,4304
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	15/23 (65,2 %)	3,7 [0,7; NE]	28/35 (80,0 %)	1,6 [1,1; 2,7]	0,62 [0,32; 1,20]	0,1533

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
> 50 %	27/34 (79,4 %)	0,9 [0,4; 2,3]	25/30 (83,3 %)	1,3 [0,3; 1,7]	0,82 [0,47; 1,44]	0,4941
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	32/44 (72,7 %)	1,7 [0,5; 3,7]	41/48 (85,4 %)	1,3 [0,8; 1,9]	0,74 [0,46; 1,18]	0,2061
nein	13/14 (92,9 %)	1,0 [0,7; 2,3]	14/18 (77,8 %)	1,6 [0,7; 1,8]	0,97 [0,43; 2,18]	0,9405
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	31/42 (73,8 %)	1,6 [0,5; 3,7]	39/46 (84,8 %)	1,3 [0,9; 2,1]	0,78 [0,48; 1,27]	0,3214
nein	14/16 (87,5 %)	1,0 [0,7; 2,6]	16/20 (80,0 %)	1,5 [0,5; 1,7]	0,77 [0,36; 1,67]	0,5084
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	30/39 (76,9 %)	1,0 [0,4; 3,7]	39/44 (88,6 %)	1,2 [0,7; 1,7]	0,70 [0,43; 1,16]	0,1661
Japan / Rest der Welt	15/19 (78,9 %)	2,2 [0,5; 7,1]	16/22 (72,7 %)	1,5 [0,8; 4,9]	0,98 [0,48; 2,01]	0,9667
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/20 (75,0 %)	1,3 [0,4; 2,2]	18/23 (78,3 %)	1,4 [1,0; 2,1]	1,10 [0,55; 2,19]	0,7860
≥ 75 Jahre	30/38 (78,9 %)	1,7 [0,5; 5,3]	37/43 (86,0 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,62 [0,37; 1,05]	0,0708
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	27/36 (75,0 %)	2,2 [0,7; 5,3]	39/45 (86,7 %)	1,3 [0,8; 1,7]	0,64 [0,39; 1,07]	0,0874
≥ 2	18/22 (81,8 %)	0,6 [0,4; 2,8]	16/21 (76,2 %)	1,4 [0,5; 2,2]	1,11 [0,56; 2,21]	0,7649
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	19/25 (76,0 %)	0,9 [0,4; 3,7]	30/34 (88,2 %)	1,3 [0,7; 1,6]	0,81 [0,45; 1,47]	0,4890
Männlich	26/33 (78,8 %)	2,2 [0,6; 5,3]	25/32 (78,1 %)	1,6 [0,7; 2,1]	0,87 [0,50; 1,52]	0,6200

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

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

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	17/23 (73,9 %)	3,7 [0,7; 12,2]	29/35 (82,9 %)	1,6 [1,1; 2,2]	0,62 [0,33; 1,15]	0,1274
> 50 %	27/34 (79,4 %)	0,9 [0,4; 2,3]	26/31 (83,9 %)	1,3 [0,3; 1,5]	0,85 [0,49; 1,47]	0,5653
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4J-14: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	41/44 (93,2 %)	0,4 [0,2; 0,7]	46/48 (95,8 %)	0,4 [0,2; 0,8]	0,88 [0,57; 1,36]	0,5690
nein	14/14 (100,0 %)	0,6 [0,2; 0,8]	15/17 (88,2 %)	0,6 [0,2; 1,0]	1,35 [0,62; 2,92]	0,4514
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	39/42 (92,9 %)	0,4 [0,2; 0,5]	44/46 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,90 [0,58; 1,41]	0,6491
nein	16/16 (100,0 %)	0,7 [0,3; 0,8]	17/19 (89,5 %)	0,6 [0,2; 1,0]	1,14 [0,56; 2,33]	0,7193
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	36/39 (92,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	40/43 (93,0 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,84 [0,52; 1,34]	0,4529
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/22 (95,5 %)	0,3 [0,1; 0,9]	1,41 [0,73; 2,72]	0,3081
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	17/20 (85,0 %)	0,5 [0,2; 0,9]	21/23 (91,3 %)	0,8 [0,2; 1,1]	0,98 [0,51; 1,88]	0,9433
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,7]	40/42 (95,2 %)	0,3 [0,2; 0,6]	1,03 [0,65; 1,64]	0,8887
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	34/36 (94,4 %)	0,6 [0,3; 0,9]	40/44 (90,9 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,98 [0,61; 1,56]	0,9263
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,8]	0,85 [0,44; 1,62]	0,6173
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,4 [0,2; 0,6]	32/33 (97,0 %)	0,5 [0,2; 0,8]	1,02 [0,58; 1,77]	0,9499

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
Männlich	31/33 (93,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	29/32 (90,6 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,97 [0,57; 1,62]	0,8953
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/9 (100,0 %)	0,4 [0,0; 1,5]	10/11 (90,9 %)	0,6 [0,0; 0,8]	1,18 [0,46; 3,00]	0,7293
Asiatisch	12/12 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,7]	17/17 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	1,44 [0,65; 3,19]	0,3720
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	34/37 (91,9 %)	0,5 [0,3; 0,9]	34/37 (91,9 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,85 [0,52; 1,40]	0,5285
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	40/41 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,7]	43/46 (93,5 %)	0,5 [0,3; 1,0]	1,03 [0,66; 1,61]	0,8993
Hohes Risiko	12/14 (85,7 %)	0,5 [0,1; 1,0]	15/16 (93,8 %)	0,3 [0,2; 1,0]	0,89 [0,40; 1,97]	0,7749
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	0,2 [0,1; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0295
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	14/14 (100,0 %)	0,3 [0,0; 2,1]	19/20 (95,0 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,82 [0,38; 1,75]	0,6097
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,6 [0,3; 0,8]	21/22 (95,5 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,86 [0,45; 1,62]	0,6310
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	21/23 (91,3 %)	0,4 [0,2; 0,5]	21/23 (91,3 %)	1,0 [0,3; 1,4]	1,16 [0,62; 2,16]	0,6365
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	39/41 (95,1 %)	0,5 [0,2; 0,7]	40/44 (90,9 %)	0,5 [0,3; 0,9]	1,06 [0,67; 1,67]	0,8028
$> 5 \times 10^9/l$	16/17 (94,1 %)	0,5 [0,2; 0,9]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	0,81 [0,41; 1,60]	0,5514
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	21/23 (91,3 %)	0,7 [0,4; 1,4]	31/35 (88,6 %)	0,6 [0,3; 1,4]	0,84 [0,47; 1,49]	0,5497

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
> 50 %	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,2; 0,5]	30/30 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,92 [0,55; 1,55]	0,7651
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	41/44 (93,2 %)	0,4 [0,2; 0,7]	46/48 (95,8 %)	0,4 [0,2; 0,8]	0,88 [0,57; 1,36]	0,5690
nein	14/14 (100,0 %)	0,6 [0,2; 0,8]	17/18 (94,4 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,32 [0,62; 2,81]	0,4712
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	39/42 (92,9 %)	0,4 [0,2; 0,5]	44/46 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,90 [0,58; 1,41]	0,6491
nein	16/16 (100,0 %)	0,7 [0,3; 0,8]	19/20 (95,0 %)	0,5 [0,2; 1,0]	1,12 [0,56; 2,26]	0,7454
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	36/39 (92,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	42/44 (95,5 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,82 [0,52; 1,31]	0,4156
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/22 (95,5 %)	0,3 [0,1; 0,9]	1,41 [0,73; 2,72]	0,3081
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	17/20 (85,0 %)	0,5 [0,2; 0,9]	22/23 (95,7 %)	0,7 [0,2; 1,0]	0,95 [0,49; 1,81]	0,8642
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,7]	41/43 (95,3 %)	0,4 [0,2; 0,8]	1,04 [0,65; 1,65]	0,8712
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	34/36 (94,4 %)	0,6 [0,3; 0,9]	42/45 (93,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	0,96 [0,60; 1,53]	0,8730
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,8]	0,85 [0,44; 1,62]	0,6173
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,4 [0,2; 0,6]	33/34 (97,1 %)	0,5 [0,2; 0,9]	1,03 [0,59; 1,78]	0,9221

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
Männlich	31/33 (93,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	30/32 (93,8 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,94 [0,56; 1,57]	0,8174
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/9 (100,0 %)	0,4 [0,0; 1,5]	10/11 (90,9 %)	0,6 [0,0; 0,8]	1,18 [0,46; 3,00]	0,7293
Asiatisch	12/12 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,7]	17/17 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	1,44 [0,65; 3,19]	0,3720
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	34/37 (91,9 %)	0,5 [0,3; 0,9]	36/38 (94,7 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,84 [0,52; 1,37]	0,4856
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	40/41 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,7]	44/47 (93,6 %)	0,6 [0,3; 0,9]	1,04 [0,66; 1,61]	0,8788
Hohes Risiko	12/14 (85,7 %)	0,5 [0,1; 1,0]	16/16 (100,0 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,84 [0,38; 1,85]	0,6684
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	0,2 [0,1; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0295
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	14/14 (100,0 %)	0,3 [0,0; 2,1]	19/20 (95,0 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,82 [0,38; 1,75]	0,6097
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,6 [0,3; 0,8]	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,89 [0,47; 1,68]	0,7218
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	21/23 (91,3 %)	0,4 [0,2; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,8 [0,3; 1,4]	1,14 [0,62; 2,10]	0,6822
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	39/41 (95,1 %)	0,5 [0,2; 0,7]	42/45 (93,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	1,05 [0,67; 1,64]	0,8473
$> 5 \times 10^9/l$	16/17 (94,1 %)	0,5 [0,2; 0,9]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	0,81 [0,41; 1,60]	0,5514
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3); Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	21/23 (91,3 %)	0,7 [0,4; 1,4]	32/35 (91,4 %)	0,5 [0,3; 1,4]	0,82 [0,46; 1,45]	0,4924

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
> 50 %	33/34 (97,1 %)	0,4 [0,2; 0,5]	31/31 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,94 [0,56; 1,56]	0,8085
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4J-15: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	16/44 (36,4 %)	20,6 [5,7; NE]	14/48 (29,2 %)	NE [9,8; NE]	0,94 [0,45; 1,99]	0,8801
nein	5/14 (35,7 %)	17,0 [0,9; NE]	4/17 (23,5 %)	NE [2,9; NE]	1,17 [0,30; 4,53]	0,8182
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	15/42 (35,7 %)	20,6 [6,5; NE]	14/46 (30,4 %)	NE [9,8; NE]	0,83 [0,39; 1,77]	0,6225
nein	6/16 (37,5 %)	17,0 [0,9; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [2,9; NE]	1,61 [0,44; 5,82]	0,4643
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	13/39 (33,3 %)	20,6 [8,3; NE]	11/43 (25,6 %)	NE [9,8; NE]	0,93 [0,40; 2,12]	0,8553
Japan / Rest der Welt	8/19 (42,1 %)	20,7 [0,9; NE]	7/22 (31,8 %)	10,8 [2,9; NE]	1,15 [0,40; 3,31]	0,7937
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/20 (35,0 %)	20,7 [2,2; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [10,8; NE]	1,26 [0,38; 4,15]	0,7050
≥ 75 Jahre	14/38 (36,8 %)	20,6 [6,5; NE]	13/42 (31,0 %)	NE [9,8; NE]	0,84 [0,38; 1,83]	0,6576
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	9/36 (25,0 %)	NE [17,0; NE]	14/44 (31,8 %)	NE [9,8; NE]	0,58 [0,25; 1,35]	0,2033
≥ 2	12/22 (54,5 %)	5,1 [0,9; 20,7]	4/21 (19,0 %)	10,8 [10,8; NE]	2,47 [0,77; 7,94]	0,1180
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	10/25 (40,0 %)	20,6 [1,0; NE]	7/33 (21,2 %)	NE [9,8; NE]	1,57 [0,58; 4,26]	0,3735
Männlich	11/33 (33,3 %)	20,7 [6,5; NE]	11/32 (34,4 %)	NE [1,7; NE]	0,67 [0,28; 1,58]	0,3524

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

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

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	18/44 (40,9 %)	28,5 [6,5; NE]	14/48 (29,2 %)	NE [9,8; NE]	0,98 [0,47; 2,06]	0,9648
nein	6/14 (42,9 %)	17,0 [0,9; NE]	5/18 (27,8 %)	NE [2,7; NE]	1,03 [0,30; 3,57]	0,9668
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüferztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	17/42 (40,5 %)	28,5 [8,3; NE]	14/46 (30,4 %)	NE [9,8; NE]	0,88 [0,41; 1,86]	0,7359
nein	7/16 (43,8 %)	17,0 [0,9; NE]	5/20 (25,0 %)	NE [2,9; NE]	1,43 [0,44; 4,69]	0,5517
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	14/39 (35,9 %)	NE [11,9; NE]	12/44 (27,3 %)	NE [9,8; NE]	0,91 [0,41; 2,01]	0,8122
Japan / Rest der Welt	10/19 (52,6 %)	20,7 [0,9; NE]	7/22 (31,8 %)	NE [2,9; NE]	1,21 [0,43; 3,43]	0,7172
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/20 (40,0 %)	28,5 [2,2; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [10,8; NE]	1,15 [0,37; 3,58]	0,8096
≥ 75 Jahre	16/38 (42,1 %)	20,6 [8,3; NE]	13/43 (30,2 %)	NE [9,8; NE]	0,90 [0,42; 1,94]	0,7933
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/36 (30,6 %)	NE [19,2; NE]	15/45 (33,3 %)	NE [9,8; NE]	0,58 [0,25; 1,31]	0,1861
≥ 2	13/22 (59,1 %)	8,5 [0,9; NE]	4/21 (19,0 %)	NE [10,8; NE]	2,57 [0,81; 8,21]	0,0986
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	10/25 (40,0 %)	NE [1,0; NE]	7/34 (20,6 %)	NE [10,8; NE]	1,68 [0,62; 4,55]	0,3015
Männlich	14/33 (42,4 %)	20,7 [6,5; NE]	12/32 (37,5 %)	NE [1,7; NE]	0,69 [0,31; 1,53]	0,3558

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	20,6 [0,5; NE]	4/11 (36,4 %)	10,8 [1,1; NE]	1,29 [0,32; 5,23]	0,7204
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	20,7 [2,2; NE]	5/17 (29,4 %)	NE [1,6; NE]	0,79 [0,19; 3,30]	0,7426
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	13/37 (35,1 %)	NE [8,3; NE]	10/38 (26,3 %)	NE [9,8; NE]	1,00 [0,43; 2,30]	0,9938
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	18/41 (43,9 %)	28,5 [11,9; NE]	12/47 (25,5 %)	NE [10,8; NE]	1,12 [0,51; 2,42]	0,7795
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	19,2 [1,3; NE]	6/16 (37,5 %)	NE [0,9; NE]	0,87 [0,26; 2,88]	0,8144
Anderes	1/3 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,9; NE]	1,00 [0,06; 15,99]	1,0000
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/14 (35,7 %)	NE [2,2; NE]	7/20 (35,0 %)	NE [0,7; NE]	0,88 [0,28; 2,77]	0,8219
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	17,0 [3,6; NE]	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	2,34 [0,72; 7,57]	0,1454
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	9/23 (39,1 %)	28,5 [19,2; NE]	8/23 (34,8 %)	10,8 [2,9; NE]	0,51 [0,16; 1,55]	0,2262
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	16/41 (39,0 %)	20,7 [8,3; NE]	14/45 (31,1 %)	NE [9,8; NE]	0,94 [0,45; 1,99]	0,8735
$> 5 \times 10^9/l$	8/17 (47,1 %)	28,5 [1,8; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [2,9; NE]	1,23 [0,38; 3,97]	0,7313
UE, die zum Therapieabbruch führen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	10/23 (43,5 %)	20,6 [5,7; NE]	8/35 (22,9 %)	NE [9,8; NE]	1,52 [0,58; 3,97]	0,3919

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
> 50 %	13/34 (38,2 %)	28,5 [17,0; NE]	11/31 (35,5 %)	10,8 [2,9; NE]	0,61 [0,26; 1,45]	0,2594
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4J-16: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	43/44 (97,7 %)	0,1 [0,0; 0,1]	48/48 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,06 [0,65; 1,73]	0,8035
nein	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	17/17 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	1,18 [0,53; 2,63]	0,6763
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	41/42 (97,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	46/46 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,98 [0,60; 1,62]	0,9442
nein	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	19/19 (100,0 %)	0,2 [0,1; 0,3]	1,37 [0,64; 2,90]	0,4150
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	38/39 (97,4 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,04 [0,63; 1,71]	0,8728
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	22/22 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,13 [0,54; 2,39]	0,7401
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/20 (95,0 %)	0,2 [0,0; 0,4]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,67 [0,34; 1,34]	0,2552
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	42/42 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,65 [0,96; 2,82]	0,0677
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	36/36 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	44/44 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,35 [0,80; 2,30]	0,2639
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,1 [0,0; 0,2]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,74 [0,38; 1,47]	0,3956
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	33/33 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,79 [0,43; 1,45]	0,4416

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

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	22/23 (95,7 %)	0,1 [0,0; 0,2]	35/35 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	0,87 [0,48; 1,59]	0,6470
> 50 %	34/34 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	30/30 (100,0 %)	0,0 [0,0; 0,1]	1,27 [0,69; 2,32]	0,4375
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	43/44 (97,7 %)	0,1 [0,0; 0,1]	48/48 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,06 [0,65; 1,73]	0,8035
nein	14/14 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,3]	18/18 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,2]	1,14 [0,52; 2,49]	0,7477
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	41/42 (97,6 %)	0,1 [0,0; 0,1]	46/46 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,98 [0,60; 1,62]	0,9442
nein	16/16 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	20/20 (100,0 %)	0,1 [0,1; 0,3]	1,31 [0,63; 2,76]	0,4682
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	38/39 (97,4 %)	0,1 [0,0; 0,1]	44/44 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,03 [0,63; 1,69]	0,8972
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	22/22 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,13 [0,54; 2,39]	0,7401
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	19/20 (95,0 %)	0,2 [0,0; 0,4]	23/23 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,67 [0,34; 1,34]	0,2552
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	43/43 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	1,63 [0,96; 2,78]	0,0707
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	36/36 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	45/45 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,2]	1,35 [0,79; 2,29]	0,2675
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,1 [0,0; 0,2]	21/21 (100,0 %)	0,1 [0,0; 0,1]	0,74 [0,38; 1,47]	0,3956

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

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

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

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

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

Tabelle 4J-17: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	31/44 (70,5 %)	1,7 [0,5; 3,7]	41/48 (85,4 %)	1,3 [0,8; 1,9]	0,72 [0,44; 1,16]	0,1696
nein	12/14 (85,7 %)	0,9 [0,7; 2,1]	12/17 (70,6 %)	1,7 [0,7; NE]	1,25 [0,54; 2,90]	0,6009
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	30/42 (71,4 %)	1,6 [0,5; 3,7]	39/46 (84,8 %)	1,3 [0,9; 2,1]	0,76 [0,47; 1,24]	0,2733
nein	13/16 (81,3 %)	0,9 [0,7; 2,6]	14/19 (73,7 %)	1,6 [0,7; 1,8]	0,93 [0,42; 2,04]	0,8479
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	29/39 (74,4 %)	1,0 [0,4; 2,8]	37/43 (86,0 %)	1,4 [0,7; 1,7]	0,72 [0,43; 1,21]	0,2160
Japan / Rest der Welt	14/19 (73,7 %)	2,2 [0,5; 3,2]	16/22 (72,7 %)	1,5 [0,8; 4,9]	0,94 [0,46; 1,94]	0,8700
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/20 (75,0 %)	1,3 [0,4; 2,2]	17/23 (73,9 %)	1,4 [1,0; 3,8]	1,14 [0,57; 2,28]	0,7177
≥ 75 Jahre	28/38 (73,7 %)	1,1 [0,5; 3,7]	36/42 (85,7 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,63 [0,37; 1,06]	0,0796
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	26/36 (72,2 %)	2,2 [0,7; 5,3]	37/44 (84,1 %)	1,4 [0,8; 1,8]	0,69 [0,41; 1,14]	0,1467
≥ 2	17/22 (77,3 %)	0,6 [0,4; 2,1]	16/21 (76,2 %)	1,4 [0,5; 2,2]	1,11 [0,55; 2,23]	0,7786
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Weiblich	19/25 (76,0 %)	0,9 [0,4; 3,7]	29/33 (87,9 %)	1,3 [0,7; 1,6]	0,80 [0,44; 1,45]	0,4581
Männlich	24/33 (72,7 %)	2,2 [0,6; 3,2]	24/32 (75,0 %)	1,7 [0,8; 2,7]	0,91 [0,51; 1,61]	0,7437
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/9 (88,9 %)	0,9 [0,0; NE]	7/11 (63,6 %)	1,4 [0,2; NE]	1,23 [0,42; 3,63]	0,7045
Asiatisch	8/12 (66,7 %)	2,2 [0,4; NE]	12/17 (70,6 %)	1,9 [0,5; 4,9]	0,86 [0,35; 2,13]	0,7489
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	27/37 (73,0 %)	1,0 [0,5; 2,8]	34/37 (91,9 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,68 [0,40; 1,15]	0,1467
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	30/41 (73,2 %)	1,1 [0,5; 2,8]	39/46 (84,8 %)	1,4 [1,0; 1,9]	0,76 [0,46; 1,24]	0,2729
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	1,9 [0,1; 5,3]	11/16 (68,8 %)	1,2 [0,3; 5,8]	0,94 [0,39; 2,26]	0,8988
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,3 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	1,5 [0,8; NE]	2,36 [0,38; 14,71]	0,3430
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	9/14 (64,3 %)	2,3 [0,3; NE]	16/20 (80,0 %)	1,2 [0,4; 2,1]	0,61 [0,26; 1,41]	0,2419
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,9 [0,6; 2,1]	17/22 (77,3 %)	1,4 [0,2; 4,3]	1,01 [0,51; 2,01]	0,9772
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/23 (60,9 %)	1,7 [0,4; NE]	20/23 (87,0 %)	1,4 [1,1; 2,1]	0,67 [0,33; 1,36]	0,2629
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	31/41 (75,6 %)	1,6 [0,5; 2,3]	37/44 (84,1 %)	1,3 [0,8; 1,7]	0,82 [0,50; 1,33]	0,4233
> 5 × 10 ⁹ /l	12/17 (70,6 %)	1,1 [0,3; 7,1]	16/21 (76,2 %)	1,7 [0,3; 2,2]	0,72 [0,32; 1,62]	0,4304

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	15/23 (65,2 %)	3,7 [0,7; NE]	28/35 (80,0 %)	1,6 [1,1; 2,7]	0,62 [0,32; 1,20]	0,1533
> 50 %	27/34 (79,4 %)	0,9 [0,4; 2,3]	25/30 (83,3 %)	1,3 [0,3; 1,7]	0,82 [0,47; 1,44]	0,4941
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	32/44 (72,7 %)	1,7 [0,5; 3,7]	41/48 (85,4 %)	1,3 [0,8; 1,9]	0,74 [0,46; 1,18]	0,2061
nein	13/14 (92,9 %)	1,0 [0,7; 2,3]	14/18 (77,8 %)	1,6 [0,7; 1,8]	0,97 [0,43; 2,18]	0,9405
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	31/42 (73,8 %)	1,6 [0,5; 3,7]	39/46 (84,8 %)	1,3 [0,9; 2,1]	0,78 [0,48; 1,27]	0,3214
nein	14/16 (87,5 %)	1,0 [0,7; 2,6]	16/20 (80,0 %)	1,5 [0,5; 1,7]	0,77 [0,36; 1,67]	0,5084
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	30/39 (76,9 %)	1,0 [0,4; 3,7]	39/44 (88,6 %)	1,2 [0,7; 1,7]	0,70 [0,43; 1,16]	0,1661
Japan / Rest der Welt	15/19 (78,9 %)	2,2 [0,5; 7,1]	16/22 (72,7 %)	1,5 [0,8; 4,9]	0,98 [0,48; 2,01]	0,9667
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	15/20 (75,0 %)	1,3 [0,4; 2,2]	18/23 (78,3 %)	1,4 [1,0; 2,1]	1,10 [0,55; 2,19]	0,7860
≥ 75 Jahre	30/38 (78,9 %)	1,7 [0,5; 5,3]	37/43 (86,0 %)	1,3 [0,7; 1,7]	0,62 [0,37; 1,05]	0,0708
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	27/36 (75,0 %)	2,2 [0,7; 5,3]	39/45 (86,7 %)	1,3 [0,8; 1,7]	0,64 [0,39; 1,07]	0,0874

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥ 2	18/22 (81,8 %)	0,6 [0,4; 2,8]	16/21 (76,2 %)	1,4 [0,5; 2,2]	1,11 [0,56; 2,21]	0,7649
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	19/25 (76,0 %)	0,9 [0,4; 3,7]	30/34 (88,2 %)	1,3 [0,7; 1,6]	0,81 [0,45; 1,47]	0,4890
Männlich	26/33 (78,8 %)	2,2 [0,6; 5,3]	25/32 (78,1 %)	1,6 [0,7; 2,1]	0,87 [0,50; 1,52]	0,6200
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	8/9 (88,9 %)	0,9 [0,0; NE]	7/11 (63,6 %)	1,4 [0,2; NE]	1,32 [0,45; 3,83]	0,6104
Asiatisch	9/12 (75,0 %)	2,2 [0,4; 12,2]	12/17 (70,6 %)	1,9 [0,5; 4,9]	0,90 [0,38; 2,16]	0,8162
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	28/37 (75,7 %)	1,0 [0,5; 2,8]	36/38 (94,7 %)	1,2 [0,7; 1,7]	0,62 [0,37; 1,05]	0,0754
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	32/41 (78,0 %)	1,1 [0,5; 3,7]	40/47 (85,1 %)	1,4 [1,0; 1,8]	0,77 [0,48; 1,25]	0,2862
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	1,9 [0,1; 5,3]	12/16 (75,0 %)	1,1 [0,3; 5,8]	0,87 [0,37; 2,05]	0,7542
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,3 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	1,5 [0,8; NE]	2,36 [0,38; 14,71]	0,3430
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	10/14 (71,4 %)	2,3 [0,3; 12,2]	16/20 (80,0 %)	1,2 [0,4; 2,1]	0,61 [0,27; 1,42]	0,2491
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,9 [0,6; 2,1]	18/23 (78,3 %)	1,2 [0,5; 4,3]	1,16 [0,60; 2,22]	0,6589
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	15/23 (65,2 %)	1,7 [0,4; 20,5]	21/23 (91,3 %)	1,4 [1,1; 1,8]	0,62 [0,31; 1,25]	0,1815
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	32/41 (78,0 %)	1,6 [0,5; 2,3]	39/45 (86,7 %)	1,3 [0,8; 1,6]	0,80 [0,50; 1,29]	0,3624
> 5 × 10 ⁹ /l	13/17 (76,5 %)	1,1 [0,3; 7,1]	16/21 (76,2 %)	1,7 [0,3; 2,2]	0,76 [0,35; 1,64]	0,4779

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

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

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

Tabelle 4J-18: Subgruppenergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	41/44 (93,2 %)	0,4 [0,2; 0,7]	46/48 (95,8 %)	0,4 [0,2; 0,8]	0,88 [0,57; 1,36]	0,5690
nein	14/14 (100,0 %)	0,6 [0,2; 0,8]	15/17 (88,2 %)	0,6 [0,2; 1,0]	1,35 [0,62; 2,92]	0,4514
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	39/42 (92,9 %)	0,4 [0,2; 0,5]	44/46 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,90 [0,58; 1,41]	0,6491
nein	16/16 (100,0 %)	0,7 [0,3; 0,8]	17/19 (89,5 %)	0,6 [0,2; 1,0]	1,14 [0,56; 2,33]	0,7193
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	36/39 (92,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	40/43 (93,0 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,84 [0,52; 1,34]	0,4529
Japan / Rest der Welt	19/19 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/22 (95,5 %)	0,3 [0,1; 0,9]	1,41 [0,73; 2,72]	0,3081
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	17/20 (85,0 %)	0,5 [0,2; 0,9]	21/23 (91,3 %)	0,8 [0,2; 1,1]	0,98 [0,51; 1,88]	0,9433
≥ 75 Jahre	38/38 (100,0 %)	0,4 [0,2; 0,7]	40/42 (95,2 %)	0,3 [0,2; 0,6]	1,03 [0,65; 1,64]	0,8887
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	34/36 (94,4 %)	0,6 [0,3; 0,9]	40/44 (90,9 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,98 [0,61; 1,56]	0,9263
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,8]	0,85 [0,44; 1,62]	0,6173

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

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

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

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

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥ 2	21/22 (95,5 %)	0,4 [0,1; 0,5]	21/21 (100,0 %)	0,3 [0,1; 0,8]	0,85 [0,44; 1,62]	0,6173
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	24/25 (96,0 %)	0,4 [0,2; 0,6]	33/34 (97,1 %)	0,5 [0,2; 0,9]	1,03 [0,59; 1,78]	0,9221
Männlich	31/33 (93,9 %)	0,5 [0,3; 0,8]	30/32 (93,8 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,94 [0,56; 1,57]	0,8174
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	9/9 (100,0 %)	0,4 [0,0; 1,5]	10/11 (90,9 %)	0,6 [0,0; 0,8]	1,18 [0,46; 3,00]	0,7293
Asiatisch	12/12 (100,0 %)	0,4 [0,1; 0,7]	17/17 (100,0 %)	0,3 [0,1; 1,0]	1,44 [0,65; 3,19]	0,3720
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	34/37 (91,9 %)	0,5 [0,3; 0,9]	36/38 (94,7 %)	0,5 [0,3; 1,0]	0,84 [0,52; 1,37]	0,4856
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	40/41 (97,6 %)	0,5 [0,3; 0,7]	44/47 (93,6 %)	0,6 [0,3; 0,9]	1,04 [0,66; 1,61]	0,8788
Hohes Risiko	12/14 (85,7 %)	0,5 [0,1; 1,0]	16/16 (100,0 %)	0,4 [0,2; 1,0]	0,84 [0,38; 1,85]	0,6684
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	3/3 (100,0 %)	0,2 [0,1; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0295
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	14/14 (100,0 %)	0,3 [0,0; 2,1]	19/20 (95,0 %)	0,3 [0,1; 0,9]	0,82 [0,38; 1,75]	0,6097
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	20/21 (95,2 %)	0,6 [0,3; 0,8]	22/23 (95,7 %)	0,4 [0,2; 0,9]	0,89 [0,47; 1,68]	0,7218
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	21/23 (91,3 %)	0,4 [0,2; 0,5]	22/23 (95,7 %)	0,8 [0,3; 1,4]	1,14 [0,62; 2,10]	0,6822
Schwere unerwünschte Ereignisse (UE mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3) ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	39/41 (95,1 %)	0,5 [0,2; 0,7]	42/45 (93,3 %)	0,5 [0,3; 0,9]	1,05 [0,67; 1,64]	0,8473

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

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

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

Tabelle 4J-19: Subgruppenergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	16/44 (36,4 %)	20,6 [5,7; NE]	14/48 (29,2 %)	NE [9,8; NE]	0,94 [0,45; 1,99]	0,8801
nein	5/14 (35,7 %)	17,0 [0,9; NE]	4/17 (23,5 %)	NE [2,9; NE]	1,17 [0,30; 4,53]	0,8182
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	15/42 (35,7 %)	20,6 [6,5; NE]	14/46 (30,4 %)	NE [9,8; NE]	0,83 [0,39; 1,77]	0,6225
nein	6/16 (37,5 %)	17,0 [0,9; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [2,9; NE]	1,61 [0,44; 5,82]	0,4643
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	13/39 (33,3 %)	20,6 [8,3; NE]	11/43 (25,6 %)	NE [9,8; NE]	0,93 [0,40; 2,12]	0,8553
Japan / Rest der Welt	8/19 (42,1 %)	20,7 [0,9; NE]	7/22 (31,8 %)	10,8 [2,9; NE]	1,15 [0,40; 3,31]	0,7937
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	7/20 (35,0 %)	20,7 [2,2; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [10,8; NE]	1,26 [0,38; 4,15]	0,7050
≥ 75 Jahre	14/38 (36,8 %)	20,6 [6,5; NE]	13/42 (31,0 %)	NE [9,8; NE]	0,84 [0,38; 1,83]	0,6576
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	9/36 (25,0 %)	NE [17,0; NE]	14/44 (31,8 %)	NE [9,8; NE]	0,58 [0,25; 1,35]	0,2033
≥ 2	12/22 (54,5 %)	5,1 [0,9; 20,7]	4/21 (19,0 %)	10,8 [10,8; NE]	2,47 [0,77; 7,94]	0,1180
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	10/25 (40,0 %)	20,6 [1,0; NE]	7/33 (21,2 %)	NE [9,8; NE]	1,57 [0,58; 4,26]	0,3735

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Männlich	11/33 (33,3 %)	20,7 [6,5; NE]	11/32 (34,4 %)	NE [1,7; NE]	0,67 [0,28; 1,58]	0,3524
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	20,6 [0,5; NE]	4/11 (36,4 %)	10,8 [1,1; NE]	1,23 [0,30; 4,99]	0,7699
Asiatisch	4/12 (33,3 %)	20,7 [2,2; NE]	5/17 (29,4 %)	NE [1,6; NE]	0,77 [0,18; 3,25]	0,7268
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	12/37 (32,4 %)	NE [8,3; NE]	9/37 (24,3 %)	NE [9,8; NE]	1,06 [0,44; 2,53]	0,8959
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	16/41 (39,0 %)	20,6 [6,5; NE]	12/46 (26,1 %)	NE [10,8; NE]	1,08 [0,50; 2,36]	0,8435
Hohes Risiko	4/14 (28,6 %)	NE [1,3; NE]	5/16 (31,3 %)	9,8 [0,9; NE]	0,85 [0,22; 3,25]	0,8168
Anderes	1/3 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,9; NE]	1,00 [0,06; 15,99]	1,0000
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/14 (35,7 %)	NE [2,2; NE]	7/20 (35,0 %)	NE [0,7; NE]	0,88 [0,28; 2,78]	0,8241
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	17,0 [3,6; NE]	4/22 (18,2 %)	NE [NE; NE]	2,03 [0,62; 6,64]	0,2312
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	6/23 (26,1 %)	20,7 [20,6; NE]	7/23 (30,4 %)	10,8 [9,8; NE]	0,49 [0,14; 1,71]	0,2535
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	15/41 (36,6 %)	20,6 [8,3; NE]	13/44 (29,5 %)	NE [9,8; NE]	0,91 [0,42; 1,98]	0,8125
$> 5 \times 10^9/l$	6/17 (35,3 %)	NE [1,8; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [2,9; NE]	1,20 [0,36; 3,95]	0,7648
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	9/23 (39,1 %)	20,6 [2,2; NE]	7/35 (20,0 %)	NE [9,8; NE]	1,61 [0,58; 4,47]	0,3540
$> 50 \%$	11/34 (32,4 %)	20,7 [8,3; NE]	11/30 (36,7 %)	10,8 [1,7; NE]	0,56 [0,23; 1,35]	0,1918

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	18/44 (40,9 %)	28,5 [6,5; NE]	14/48 (29,2 %)	NE [9,8; NE]	0,98 [0,47; 2,06]	0,9648
nein	6/14 (42,9 %)	17,0 [0,9; NE]	5/18 (27,8 %)	NE [2,7; NE]	1,03 [0,30; 3,57]	0,9668
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	17/42 (40,5 %)	28,5 [8,3; NE]	14/46 (30,4 %)	NE [9,8; NE]	0,88 [0,41; 1,86]	0,7359
nein	7/16 (43,8 %)	17,0 [0,9; NE]	5/20 (25,0 %)	NE [2,9; NE]	1,43 [0,44; 4,69]	0,5517
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	14/39 (35,9 %)	NE [11,9; NE]	12/44 (27,3 %)	NE [9,8; NE]	0,91 [0,41; 2,01]	0,8122
Japan / Rest der Welt	10/19 (52,6 %)	20,7 [0,9; NE]	7/22 (31,8 %)	NE [2,9; NE]	1,21 [0,43; 3,43]	0,7172
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	8/20 (40,0 %)	28,5 [2,2; NE]	6/23 (26,1 %)	NE [10,8; NE]	1,15 [0,37; 3,58]	0,8096
≥ 75 Jahre	16/38 (42,1 %)	20,6 [8,3; NE]	13/43 (30,2 %)	NE [9,8; NE]	0,90 [0,42; 1,94]	0,7933
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	11/36 (30,6 %)	NE [19,2; NE]	15/45 (33,3 %)	NE [9,8; NE]	0,58 [0,25; 1,31]	0,1861
≥ 2	13/22 (59,1 %)	8,5 [0,9; NE]	4/21 (19,0 %)	NE [10,8; NE]	2,57 [0,81; 8,21]	0,0986
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	10/25 (40,0 %)	NE [1,0; NE]	7/34 (20,6 %)	NE [10,8; NE]	1,68 [0,62; 4,55]	0,3015
Männlich	14/33 (42,4 %)	20,7 [6,5; NE]	12/32 (37,5 %)	NE [1,7; NE]	0,69 [0,31; 1,53]	0,3558

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	20,6 [0,5; NE]	4/11 (36,4 %)	10,8 [1,1; NE]	1,29 [0,32; 5,23]	0,7204
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	20,7 [2,2; NE]	5/17 (29,4 %)	NE [1,6; NE]	0,79 [0,19; 3,30]	0,7426
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	13/37 (35,1 %)	NE [8,3; NE]	10/38 (26,3 %)	NE [9,8; NE]	1,00 [0,43; 2,30]	0,9938
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Zyto genetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	18/41 (43,9 %)	28,5 [11,9; NE]	12/47 (25,5 %)	NE [10,8; NE]	1,12 [0,51; 2,42]	0,7795
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	19,2 [1,3; NE]	6/16 (37,5 %)	NE [0,9; NE]	0,87 [0,26; 2,88]	0,8144
Anderes	1/3 (33,3 %)	NE [0,5; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [2,9; NE]	1,00 [0,06; 15,99]	1,0000
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	5/14 (35,7 %)	NE [2,2; NE]	7/20 (35,0 %)	NE [0,7; NE]	0,88 [0,28; 2,77]	0,8219
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	10/21 (47,6 %)	17,0 [3,6; NE]	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	2,34 [0,72; 7,57]	0,1454
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	9/23 (39,1 %)	28,5 [19,2; NE]	8/23 (34,8 %)	10,8 [2,9; NE]	0,51 [0,16; 1,55]	0,2262
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	16/41 (39,0 %)	20,7 [8,3; NE]	14/45 (31,1 %)	NE [9,8; NE]	0,94 [0,45; 1,99]	0,8735
$> 5 \times 10^9/l$	8/17 (47,1 %)	28,5 [1,8; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [2,9; NE]	1,23 [0,38; 3,97]	0,7313
UE, die zum Therapieabbruch führen, ohne Erfassung von Progressionsereignissen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
$\leq 50 \%$	10/23 (43,5 %)	20,6 [5,7; NE]	8/35 (22,9 %)	NE [9,8; NE]	1,52 [0,58; 3,97]	0,3919

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
> 50 %	13/34 (38,2 %)	28,5 [17,0; NE]	11/31 (35,5 %)	10,8 [2,9; NE]	0,61 [0,26; 1,45]	0,2594
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4J-20: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	28/44 (63,6 %)	2,6 [0,5; 17,5]	39/48 (81,3 %)	0,9 [0,3; 1,2]	0,53 [0,32; 0,88]	0,0127
nein	11/14 (78,6 %)	0,6 [0,1; 1,0]	15/18 (83,3 %)	0,9 [0,3; 2,3]	1,00 [0,44; 2,30]	0,9964
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	26/42 (61,9 %)	2,6 [0,9; 17,9]	37/46 (80,4 %)	0,8 [0,3; 1,2]	0,52 [0,31; 0,87]	0,0118
nein	13/16 (81,3 %)	0,6 [0,1; 17,5]	17/20 (85,0 %)	1,0 [0,3; 2,3]	0,94 [0,43; 2,08]	0,8828
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	28/39 (71,8 %)	1,0 [0,4; 3,0]	35/44 (79,5 %)	0,9 [0,5; 1,3]	0,77 [0,46; 1,29]	0,3128
Japan / Rest der Welt	11/19 (57,9 %)	7,9 [0,2; NE]	19/22 (86,4 %)	0,6 [0,1; 1,9]	0,41 [0,19; 0,89]	0,0206
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	11/20 (55,0 %)	17,9 [0,5; NE]	19/23 (82,6 %)	1,0 [0,3; 1,7]	0,42 [0,19; 0,93]	0,0273
≥ 75 Jahre	28/38 (73,7 %)	0,9 [0,2; 3,0]	35/43 (81,4 %)	0,7 [0,3; 1,0]	0,71 [0,42; 1,21]	0,2066
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	26/36 (72,2 %)	1,0 [0,3; 13,5]	38/45 (84,4 %)	0,9 [0,5; 1,0]	0,57 [0,34; 0,97]	0,0369
≥ 2	13/22 (59,1 %)	1,0 [0,4; NE]	16/21 (76,2 %)	1,0 [0,1; 1,9]	0,70 [0,34; 1,47]	0,3469

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	16/25 (64,0 %)	1,0 [0,5; 13,5]	30/34 (88,2%)	0,7 [0,2; 1,2]	0,52 [0,27; 0,99]	0,0434
Männlich	23/33 (69,7%)	1,8 [0,3; 17,5]	24/32 (75,0 %)	0,9 [0,4; 1,4]	0,71 [0,39; 1,29]	0,2575
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	6/9 (66,7 %)	4,8 [0,1; NE]	6/11 (54,5 %)	1,9 [0,5; NE]	1,23 [0,39; 3,89]	0,7269
Asiatisch	7/12 (58,3 %)	10,3 [0,1; NE]	15/17 (88,2 %)	0,3 [0,0; 1,2]	0,35 [0,13; 0,93]	0,0294
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	26/37 (70,3%)	1,0 [0,5; 4,8]	33/38 (86,8 %)	0,7 [0,3; 1,0]	0,60 [0,35; 1,04]	0,0643
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	27/41 (65,9 %)	1,8 [0,8; 17,9]	38/47 (80,9 %)	0,9 [0,3; 1,3]	0,57 [0,34; 0,95]	0,0298
Hohes Risiko	10/14 (71,4 %)	0,4 [0,1; 3,0]	13/16 (81,3 %)	0,5 [0,1; 1,1]	0,79 [0,34; 1,84]	0,5847
Anderes	2/3 (66,7 %)	17,5 [0,2; NE]	3/3 (100,0 %)	2,8 [0,8; NE]	0,43 [0,04; 4,20]	0,4547
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	8/14 (57,1 %)	1,3 [0,1; NE]	15/20 (75,0 %)	0,7 [0,1; 1,5]	0,62 [0,26; 1,48]	0,2764
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	17/21 (81,0 %)	0,9 [0,2; 2,6]	20/23 (87,0 %)	1,0 [0,3; 1,7]	0,72 [0,36; 1,45]	0,3534
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	14/23 (60,9 %)	4,8 [0,4; NE]	19/23 (82,6 %)	0,9 [0,1; 1,0]	0,50 [0,24; 1,03]	0,0559
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	26/41 (63,4 %)	1,2 [0,4; 17,5]	38/45 (84,4 %)	1,0 [0,5; 1,3]	0,59 [0,35; 0,99]	0,0443
> 5 × 10 ⁹ /l	13/17 (76,5 %)	1,0 [0,2; 13,5]	16/21 (76,2 %)	0,6 [0,1; 2,3]	0,57 [0,25; 1,28]	0,1707

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	15/23 (65,2 %)	0,8 [0,2; NE]	29/35 (82,9 %)	1,0 [0,5; 1,5]	0,73 [0,39; 1,39]	0,3384
> 50 %	24/34 (70,6%)	1,2 [0,5; 13,5]	25/31 (80,6 %)	0,5 [0,1; 1,0]	0,50 [0,27; 0,92]	0,0223
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4J-21: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Asthenie in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	6/44 (13,6 %)	NE [NE; NE]	14/48 (29,2 %)	NE [8,3; NE]	0,32 [0,12; 0,86]	0,0177
nein	4/14 (28,6 %)	28,7 [0,8; NE]	8/18 (44,4 %)	4,2 [1,0; NE]	0,36 [0,09; 1,39]	0,1232
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	6/42 (14,3 %)	NE [NE; NE]	14/46 (30,4 %)	NE [4,9; NE]	0,33 [0,12; 0,88]	0,0206
nein	4/16 (25,0 %)	28,7 [2,4; NE]	8/20 (40,0 %)	4,2 [1,4; NE]	0,34 [0,09; 1,33]	0,1061
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	10/39 (25,6 %)	NE [12,7; NE]	17/44 (38,6 %)	9,8 [1,7; NE]	0,41 [0,17; 0,95]	0,0320
Japan / Rest der Welt	0/19 (0,0 %)	NE [NE; NE]	5/22 (22,7 %)	NE [4,9; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	3/20 (15,0 %)	NE [12,7; NE]	8/23 (34,8 %)	NE [1,8; NE]	0,18 [0,04; 0,94]	0,0256
≥ 75 Jahre	7/38 (18,4 %)	NE [NE; NE]	14/43 (32,6 %)	9,8 [2,3; NE]	0,42 [0,16; 1,05]	0,0565
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	9/36 (25,0 %)	NE [28,7; NE]	17/45 (37,8 %)	8,3 [1,8; NE]	0,42 [0,18; 0,98]	0,0394
≥ 2	1/22 (4,5 %)	NE [12,7; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [2,8; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,0178

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	5/25 (20,0 %)	NE [NE; NE]	13/34 (38,2 %)	9,8 [4,2; NE]	0,47 [0,16; 1,32]	0,1405
Männlich	5/33 (15,2 %)	NE [28,7; NE]	9/32 (28,1 %)	NE [1,8; NE]	0,25 [0,07; 0,86]	0,0183
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	0/9 (0,0 %)	NE [NE; NE]	4/11 (36,4 %)	4,9 [1,7; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Asiatisch	0/12 (0,0 %)	NE [NE; NE]	3/17 (17,6 %)	NE [8,3; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	10/37 (27,0 %)	NE [12,7; NE]	15/38 (39,5 %)	9,8 [1,7; NE]	0,43 [0,18; 1,02]	0,0486
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	6/41 (14,6 %)	NE [28,7; NE]	13/47 (27,7 %)	NE [4,9; NE]	0,30 [0,10; 0,89]	0,0227
Hohes Risiko	4/14 (28,6 %)	NE [0,7; NE]	7/16 (43,8 %)	9,8 [1,0; NE]	0,63 [0,18; 2,16]	0,4551
Anderes	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	2/3 (66,7 %)	5,6 [2,8; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	3/14 (21,4 %)	NE [2,4; NE]	5/20 (25,0 %)	NE [1,3; NE]	0,69 [0,16; 2,90]	0,6062
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	5/21 (23,8 %)	28,7 [28,7; NE]	10/23 (43,5 %)	4,2 [1,4; NE]	0,36 [0,11; 1,15]	0,0730
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	2/23 (8,7 %)	NE [NE; NE]	7/23 (30,4 %)	9,8 [2,8; NE]	0,12 [0,02; 0,65]	0,0058
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	8/41 (19,5 %)	NE [28,7; NE]	18/45 (40,0 %)	9,8 [1,7; NE]	0,32 [0,13; 0,78]	0,0086

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
> 5 × 10 ⁹ /l	2/17 (11,8 %)	NE [NE; NE]	4/21 (19,0 %)	NE [2,3; NE]	0,39 [0,07; 2,15]	0,2619
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – PT Asthenie; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	4/23 (17,4 %)	NE [NE; NE]	12/35 (34,3 %)	NE [4,2; NE]	0,42 [0,13; 1,31]	0,1228
> 50 %	6/34 (17,6 %)	NE [28,7; NE]	10/31 (32,3 %)	4,9 [1,8; NE]	0,24 [0,07; 0,77]	0,0100
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4J-22: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für PT Obstipation in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	11/44 (25,0 %)	NE [NE; NE]	29/48 (60,4 %)	1,2 [0,5; 2,4]	0,26 [0,13; 0,54]	<0,0001
nein	5/14 (35,7 %)	14,0 [0,4; NE]	5/17 (29,4 %)	13,4 [1,4; NE]	0,90 [0,23; 3,43]	0,8733
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	12/42 (28,6 %)	NE [NE; NE]	28/46 (60,9 %)	1,2 [0,5; 2,4]	0,31 [0,15; 0,62]	0,0005
nein	4/16 (25,0 %)	NE [1,9; NE]	6/19 (31,6 %)	13,4 [1,4; NE]	0,46 [0,11; 1,93]	0,2817
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	10/39 (25,6 %)	NE [14,0; NE]	24/43 (55,8 %)	1,9 [0,5; NE]	0,27 [0,12; 0,60]	0,0006
Japan / Rest der Welt	6/19 (31,6 %)	NE [1,3; NE]	10/22 (45,5 %)	2,4 [0,6; NE]	0,55 [0,20; 1,54]	0,2521
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	3/20 (15,0 %)	NE [NE; NE]	12/23 (52,2 %)	2,0 [1,1; NE]	0,19 [0,05; 0,68]	0,0046
≥ 75 Jahre	13/38 (34,2 %)	NE [4,3; NE]	22/42 (52,4 %)	2,3 [0,5; NE]	0,44 [0,21; 0,91]	0,0245
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	14/36 (38,9 %)	NE [3,0; NE]	24/44 (54,5 %)	2,3 [1,1; 13,4]	0,48 [0,24; 0,95]	0,0326
≥ 2	2/22 (9,1 %)	NE [NE; NE]	10/21 (47,6 %)	NE [0,5; NE]	0,15 [0,03; 0,69]	0,0051

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/25 (28,0 %)	NE [1,9; NE]	20/33 (60,6 %)	2,0 [0,5; NE]	0,31 [0,13; 0,76]	0,0071
Männlich	9/33 (27,3 %)	NE [14,0; NE]	14/32 (43,8 %)	2,3 [1,2; NE]	0,44 [0,19; 1,05]	0,0570
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/9 (33,3 %)	NE [0,1; NE]	5/11 (45,5 %)	NE [0,2; NE]	0,77 [0,18; 3,23]	0,7210
Asiatisch	5/12 (41,7 %)	NE [0,1; NE]	9/17 (52,9 %)	2,0 [0,5; NE]	0,54 [0,17; 1,68]	0,2826
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	8/37 (21,6 %)	NE [14,0; NE]	20/37 (54,1 %)	2,3 [0,5; NE]	0,22 [0,09; 0,53]	0,0003
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	9/41 (22,0 %)	NE [14,0; NE]	23/46 (50,0 %)	2,4 [1,1; NE]	0,28 [0,12; 0,62]	0,0010
Hohes Risiko	7/14 (50,0 %)	4,3 [0,1; NE]	10/16 (62,5 %)	2,0 [0,2; NE]	0,80 [0,30; 2,17]	0,6626
Anderes	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [0,2; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	2/14 (14,3 %)	NE [NE; NE]	12/20 (60,0 %)	1,9 [0,3; NE]	0,13 [0,03; 0,58]	0,0022
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	7/21 (33,3 %)	14,0 [1,9; NE]	9/22 (40,9 %)	13,4 [1,1; NE]	0,58 [0,20; 1,67]	0,3108
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	7/23 (30,4 %)	NE [3,0; NE]	13/23 (56,5 %)	1,2 [0,4; NE]	0,42 [0,17; 1,08]	0,0648
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	10/41 (24,4 %)	NE [14,0; NE]	26/44 (59,1 %)	2,0 [0,6; 12,2]	0,26 [0,12; 0,56]	0,0003
> 5 × 10 ⁹ /l	6/17 (35,3 %)	NE [1,0; NE]	8/21 (38,1 %)	NE [0,5; NE]	0,74 [0,25; 2,17]	0,5849

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	3/23 (13,0 %)	NE [NE; NE]	20/35 (57,1 %)	2,4 [0,5; 13,4]	0,14 [0,04; 0,48]	0,0003
> 50 %	13/34 (38,2 %)	14,0 [1,9; NE]	14/30 (46,7 %)	2,3 [0,6; NE]	0,59 [0,27; 1,31]	0,1886
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	13/44 (29,5 %)	NE [9,7; NE]	29/48 (60,4 %)	1,2 [0,5; 2,4]	0,29 [0,15; 0,58]	0,0002
nein	6/14 (42,9 %)	14,0 [0,4; NE]	6/18 (33,3 %)	13,4 [1,4; NE]	0,92 [0,27; 3,12]	0,8962
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	14/42 (33,3 %)	NE [4,3; NE]	28/46 (60,9 %)	1,2 [0,5; 2,4]	0,34 [0,18; 0,67]	0,0010
nein	5/16 (31,3 %)	NE [1,9; NE]	7/20 (35,0 %)	13,4 [1,4; NE]	0,53 [0,15; 1,89]	0,3223
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	12/39 (30,8 %)	NE [9,7; NE]	25/44 (56,8 %)	1,9 [0,5; NE]	0,30 [0,14; 0,63]	0,0009
Japan / Rest der Welt	7/19 (36,8 %)	NE [1,3; NE]	10/22 (45,5 %)	2,4 [0,6; NE]	0,61 [0,23; 1,63]	0,3200
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	3/20 (15,0 %)	NE [NE; NE]	12/23 (52,2 %)	2,0 [1,1; NE]	0,19 [0,05; 0,68]	0,0046
≥ 75 Jahre	16/38 (42,1 %)	14,0 [2,0; NE]	23/43 (53,5 %)	2,3 [0,5; NE]	0,49 [0,25; 0,97]	0,0373
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	16/36 (44,4 %)	14,0 [3,0; NE]	25/45 (55,6 %)	2,0 [1,1; 12,2]	0,50 [0,26; 0,96]	0,0336

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥ 2	3/22 (13,6 %)	NE [NE; NE]	10/21 (47,6 %)	NE [0,5; NE]	0,22 [0,06; 0,80]	0,0120
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/25 (28,0 %)	NE [1,9; NE]	21/34 (61,8 %)	1,2 [0,4; NE]	0,30 [0,12; 0,72]	0,0050
Männlich	12/33 (36,4 %)	14,0 [4,2; NE]	14/32 (43,8 %)	2,3 [1,2; NE]	0,52 [0,23; 1,16]	0,1055
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	3/9 (33,3 %)	NE [0,1; NE]	5/11 (45,5 %)	NE [0,2; NE]	0,77 [0,18; 3,23]	0,7210
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	4,2 [0,1; NE]	9/17 (52,9 %)	2,0 [0,5; NE]	0,58 [0,20; 1,73]	0,3267
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	10/37 (27,0 %)	NE [9,7; NE]	21/38 (55,3 %)	2,3 [0,5; NE]	0,25 [0,11; 0,57]	0,0005
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	12/41 (29,3 %)	NE [9,7; NE]	24/47 (51,1 %)	2,4 [1,1; NE]	0,34 [0,16; 0,69]	0,0022
Hohes Risiko	7/14 (50,0 %)	4,3 [0,1; NE]	10/16 (62,5 %)	2,0 [0,2; NE]	0,80 [0,30; 2,17]	0,6626
Anderes	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	1/3 (33,3 %)	NE [0,2; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/14 (28,6 %)	NE [4,2; NE]	12/20 (60,0 %)	1,9 [0,3; NE]	0,22 [0,07; 0,73]	0,0075
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	7/21 (33,3 %)	NE [1,9; NE]	10/23 (43,5 %)	13,4 [1,1; NE]	0,53 [0,19; 1,49]	0,2198
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	8/23 (34,8 %)	NE [2,0; NE]	13/23 (56,5 %)	1,2 [0,4; NE]	0,47 [0,19; 1,15]	0,0903
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	11/41 (26,8 %)	NE [14,0; NE]	27/45 (60,0 %)	2,0 [0,6; 12,2]	0,27 [0,13; 0,57]	0,0002
> 5 × 10 ⁹ /l	8/17 (47,1 %)	9,7 [1,0; NE]	8/21 (38,1 %)	NE [0,5; NE]	0,82 [0,29; 2,30]	0,7060

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Obstipation; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	5/23 (21,7 %)	NE [NE; NE]	20/35 (57,1 %)	2,4 [0,5; 13,4]	0,22 [0,08; 0,59]	0,0012
> 50 %	14/34 (41,2 %)	14,0 [1,9; NE]	15/31 (48,4 %)	1,9 [0,6; NE]	0,57 [0,26; 1,24]	0,1503
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4J-23: Subgruppenergebnisse für UE nach SOC und PT für SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	21/44 (47,7 %)	13,6 [1,2; NE]	8/48 (16,7 %)	NE [NE; NE]	2,74 [1,20; 6,25]	0,0129
nein	5/14 (35,7 %)	11,0 [2,5; NE]	4/17 (23,5 %)	NE [1,0; NE]	1,02 [0,27; 3,93]	0,9737
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	18/42 (42,9 %)	13,6 [2,8; NE]	8/46 (17,4 %)	NE [NE; NE]	2,17 [0,93; 5,07]	0,0664
nein	8/16 (50,0 %)	4,8 [1,0; NE]	4/19 (21,1 %)	NE [1,0; NE]	2,19 [0,65; 7,35]	0,1955
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	16/39 (41,0 %)	11,0 [2,8; NE]	6/43 (14,0 %)	NE [NE; NE]	2,76 [1,07; 7,12]	0,0285
Japan / Rest der Welt	10/19 (52,6 %)	10,9 [0,9; 15,9]	6/22 (27,3 %)	NE [0,7; NE]	1,34 [0,46; 3,94]	0,5919
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	6/20 (30,0 %)	15,9 [1,6; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [NE; NE]	1,07 [0,32; 3,54]	0,9164
≥ 75 Jahre	20/38 (52,6 %)	10,7 [1,2; 13,6]	7/42 (16,7 %)	NE [NE; NE]	2,93 [1,22; 7,02]	0,0117
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	17/36 (47,2 %)	11,0 [3,5; NE]	7/44 (15,9 %)	NE [NE; NE]	2,37 [0,97; 5,78]	0,0509
≥ 2	9/22 (40,9 %)	15,9 [0,7; NE]	5/21 (23,8 %)	NE [NE; NE]	1,57 [0,51; 4,84]	0,4245

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	10/25 (40,0 %)	NE [0,7; NE]	7/33 (21,2 %)	NE [NE; NE]	1,96 [0,74; 5,18]	0,1677
Männlich	16/33 (48,5 %)	11,0 [2,5; 15,9]	5/32 (15,6 %)	NE [NE; NE]	2,21 [0,78; 6,21]	0,1250
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	4/9 (44,4 %)	13,6 [0,2; NE]	5/11 (45,5 %)	5,0 [0,2; NE]	0,58 [0,13; 2,52]	0,4622
Asiatisch	6/12 (50,0 %)	10,9 [0,9; NE]	2/17 (11,8 %)	NE [NE; NE]	3,06 [0,58; 16,17]	0,1670
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	16/37 (43,2 %)	11,0 [2,5; NE]	5/37 (13,5 %)	NE [NE; NE]	3,15 [1,15; 8,68]	0,0192
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	18/41 (43,9 %)	13,6 [2,8; NE]	9/46 (19,6 %)	NE [NE; NE]	2,00 [0,89; 4,51]	0,0877
Hohes Risiko	6/14 (42,9 %)	10,9 [0,9; NE]	1/16 (6,3 %)	NE [NE; NE]	6,59 [0,79; 55,20]	0,0456
Anderes	2/3 (66,7 %)	10,7 [0,4; NE]	2/3 (66,7 %)	0,4 [0,2; NE]	0,29 [0,03; 3,42]	0,3018
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	6/14 (42,9 %)	NE [0,5; NE]	4/20 (20,0 %)	NE [1,3; NE]	2,19 [0,61; 7,82]	0,2158
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/21 (52,4 %)	11,0 [1,6; NE]	3/22 (13,6 %)	NE [NE; NE]	3,49 [0,96; 12,63]	0,0433
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	9/23 (39,1 %)	15,9 [1,2; NE]	5/23 (21,7 %)	NE [5,0; NE]	1,30 [0,41; 4,10]	0,6505
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	19/41 (46,3 %)	10,9 [2,8; NE]	8/44 (18,2 %)	NE [NE; NE]	2,40 [1,04; 5,54]	0,0349
> 5 × 10 ⁹ /l	7/17 (41,2 %)	13,6 [1,0; NE]	4/21 (19,0 %)	NE [NE; NE]	1,72 [0,50; 5,95]	0,3878

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse (UE) in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	10/23 (43,5 %)	13,6 [2,5; NE]	5/35 (14,3 %)	NE [NE; NE]	3,10 [1,05; 9,17]	0,0312
> 50 %	16/34 (47,1 %)	10,9 [1,2; NE]	7/30 (23,3 %)	NE [5,0; NE]	1,49 [0,59; 3,73]	0,3924
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl; NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

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

Tabelle 4J-24: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Primärer Datenschnitt vom 18.03.2021						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	16/44 (36,4 %)	19,3 [7,1; NE]	29/48 (60,4 %)	2,4 [1,3; 8,8]	0,42 [0,22; 0,80]	0,0064
nein	7/14 (50,0 %)	2,9 [0,7; NE]	5/17 (29,4 %)	7,1 [1,6; NE]	1,64 [0,52; 5,23]	0,3959
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	15/42 (35,7 %)	19,7 [7,1; NE]	27/46 (58,7 %)	2,1 [1,3; 11,7]	0,44 [0,23; 0,84]	0,0109
nein	8/16 (50,0 %)	19,3 [0,7; NE]	7/19 (36,8 %)	8,8 [2,4; NE]	1,31 [0,47; 3,64]	0,6031
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	15/39 (38,5 %)	NE [1,8; NE]	24/43 (55,8 %)	3,8 [1,3; 8,8]	0,58 [0,30; 1,10]	0,0925
Japan / Rest der Welt	8/19 (42,1 %)	15,3 [7,1; NE]	10/22 (45,5 %)	NE [0,9; NE]	0,62 [0,23; 1,67]	0,3403
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/20 (50,0 %)	15,3 [0,7; NE]	11/23 (47,8 %)	3,8 [1,1; NE]	0,84 [0,35; 2,05]	0,7069
≥ 75 Jahre	13/38 (34,2 %)	19,3 [6,0; NE]	23/42 (54,8 %)	2,7 [1,4; 8,8]	0,48 [0,24; 0,95]	0,0320
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	13/36 (36,1 %)	15,3 [7,1; NE]	24/44 (54,5 %)	5,8 [1,4; 11,7]	0,52 [0,26; 1,02]	0,0531
≥ 2	10/22 (45,5 %)	19,7 [0,7; NE]	10/21 (47,6 %)	3,8 [1,3; NE]	0,87 [0,35; 2,14]	0,7545

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	7/25 (28,0 %)	NE [2,9; NE]	16/33 (48,5 %)	8,8 [1,3; NE]	0,49 [0,20; 1,21]	0,1167
Männlich	16/33 (48,5 %)	15,3 [1,8; NE]	18/32 (56,3 %)	2,1 [0,9; NE]	0,70 [0,36; 1,39]	0,3090
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	7,1 [0,5; NE]	4/11 (36,4 %)	11,7 [1,1; NE]	1,32 [0,34; 5,11]	0,6861
Asiatisch	4/12 (33,3 %)	15,3 [0,6; NE]	9/17 (52,9 %)	2,7 [0,5; NE]	0,26 [0,06; 1,23]	0,0678
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	14/37 (37,8 %)	NE [1,8; NE]	21/37 (56,8 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,57 [0,29; 1,12]	0,0992
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	15/41 (36,6 %)	19,7 [6,0; NE]	27/46 (58,7 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,45 [0,23; 0,86]	0,0140
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	NE [0,5; NE]	7/16 (43,8 %)	5,8 [0,5; NE]	0,75 [0,24; 2,40]	0,6292
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	0/3 (0,0 %)	NE [NE; NE]	n. b. [n. b.; n. b.]	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/14 (28,6 %)	NE [1,1; NE]	13/20 (65,0 %)	1,3 [0,5; NE]	0,31 [0,10; 0,97]	0,0342
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/21 (52,4 %)	7,1 [0,9; NE]	9/22 (40,9 %)	7,1 [1,6; NE]	1,14 [0,47; 2,77]	0,7674
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	8/23 (34,8 %)	19,7 [1,6; NE]	12/23 (52,2 %)	3,8 [1,3; NE]	0,47 [0,18; 1,22]	0,1111
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
$\leq 5 \times 10^9/l$	16/41 (39,0 %)	19,3 [2,9; NE]	25/44 (56,8 %)	2,7 [1,3; NE]	0,60 [0,32; 1,13]	0,1104
$> 5 \times 10^9/l$	7/17 (41,2 %)	15,3 [1,8; NE]	9/21 (42,9 %)	3,8 [1,3; NE]	0,57 [0,20; 1,65]	0,2936

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	7/23 (30,4 %)	NE [6,0; NE]	16/35 (45,7 %)	8,8 [2,1; NE]	0,56 [0,23; 1,36]	0,1934
> 50 %	15/34 (44,1 %)	19,3 [1,6; NE]	18/30 (60,0 %)	2,1 [0,7; 11,7]	0,57 [0,28; 1,14]	0,1086
Datenschnitt der Langzeitbeobachtung vom 30.06.2022						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Interactive Response Technology (IRT)						
ja	17/44 (38,6 %)	19,7 [15,3; NE]	30/48 (62,5 %)	2,4 [1,3; 8,8]	0,41 [0,22; 0,76]	0,0040
nein	8/14 (57,1 %)	2,9 [0,7; NE]	7/18 (38,9 %)	7,1 [0,9; NE]	1,31 [0,47; 3,68]	0,6098
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: De-novo-Status gemäß Prüfarztbewertung in der Case Report Form (eCRF)						
ja	16/42 (38,1 %)	NE [7,1; NE]	28/46 (60,9 %)	2,1 [1,3; 7,7]	0,43 [0,22; 0,82]	0,0081
nein	9/16 (56,3 %)	11,5 [0,7; NE]	9/20 (45,0 %)	7,1 [0,9; NE]	1,03 [0,40; 2,64]	0,9573
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geographische Region						
Vereinigte Staaten von Amerika / Kanada / Westeuropa / Israel / Australien	16/39 (41,0 %)	NE [1,9; NE]	26/44 (59,1 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,56 [0,30; 1,05]	0,0681
Japan / Rest der Welt	9/19 (47,4 %)	18,4 [7,1; NE]	11/22 (50,0 %)	7,7 [0,9; NE]	0,56 [0,22; 1,45]	0,2289
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Alter						
< 75 Jahre	10/20 (50,0 %)	15,3 [0,7; NE]	13/23 (56,5 %)	3,8 [1,0; NE]	0,73 [0,31; 1,72]	0,4697
≥ 75 Jahre	15/38 (39,5 %)	NE [7,1; NE]	24/43 (55,8 %)	2,7 [1,4; 11,7]	0,47 [0,24; 0,92]	0,0252
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: ECOG-PS zu Studienbeginn						
0 oder 1	13/36 (36,1 %)	NE [7,1; NE]	27/45 (60,0 %)	2,7 [1,3; 8,8]	0,43 [0,22; 0,84]	0,0113

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
≥ 2	12/22 (54,5 %)	11,5 [0,7; NE]	10/21 (47,6 %)	3,8 [1,3; NE]	0,90 [0,37; 2,18]	0,8134
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Geschlecht						
Weiblich	8/25 (32,0 %)	NE [2,9; NE]	18/34 (52,9 %)	7,7 [1,3; NE]	0,47 [0,20; 1,12]	0,0833
Männlich	17/33 (51,5 %)	15,3 [1,9; 19,7]	19/32 (59,4 %)	2,1 [0,9; NE]	0,63 [0,32; 1,23]	0,1721
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	5/9 (55,6 %)	7,1 [0,5; NE]	4/11 (36,4 %)	11,7 [1,1; NE]	1,38 [0,36; 5,28]	0,6405
Asiatisch	5/12 (41,7 %)	19,7 [0,6; NE]	10/17 (58,8 %)	2,7 [0,5; NE]	0,22 [0,05; 1,00]	0,0323
Schwarz oder afroamerikanisch, andere (schließt amerikanische Ureinwohner oder indigene Völker Alaskas, indigene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner und nicht berichtet ein)	15/37 (40,5 %)	NE [1,8; NE]	23/38 (60,5 %)	2,4 [1,2; 8,8]	0,55 [0,28; 1,06]	0,0679
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Zytogenetisches Risiko zu Studienbeginn						
Niedriges oder mittleres Risiko	17/41 (41,5 %)	19,7 [7,1; NE]	28/47 (59,6 %)	2,7 [1,3; 11,7]	0,46 [0,24; 0,87]	0,0138
Hohes Risiko	5/14 (35,7 %)	NE [0,5; NE]	8/16 (50,0 %)	5,8 [0,5; NE]	0,68 [0,22; 2,10]	0,4962
Anderes	3/3 (100,0 %)	0,5 [0,3; NE]	1/3 (33,3 %)	7,7 [NE; NE]	2,30 [0,21; 25,65]	0,4855
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: WHO-Klassifikation der AML						
AML mit genetischen Veränderungen	4/14 (28,6 %)	NE [1,1; NE]	13/20 (65,0 %)	1,3 [0,5; NE]	0,32 [0,10; 0,98]	0,0350
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	11/21 (52,4 %)	7,1 [0,9; NE]	11/23 (47,8 %)	7,7 [1,6; NE]	1,04 [0,45; 2,41]	0,9327
Therapieassoziierte myeloide Neoplasien, nicht anderweitig spezifizierte AML	10/23 (43,5 %)	19,7 [1,6; NE]	13/23 (56,5 %)	3,8 [1,3; NE]	0,46 [0,19; 1,15]	0,0903
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Leukozytenzahl zu Studienbeginn						
≤ 5 × 10 ⁹ /l	17/41 (41,5 %)	19,7 [2,9; NE]	28/45 (62,2 %)	2,4 [1,1; 11,7]	0,53 [0,29; 0,99]	0,0436
> 5 × 10 ⁹ /l	8/17 (47,1 %)	15,3 [1,8; NE]	9/21 (42,9 %)	7,1 [1,3; NE]	0,56 [0,19; 1,61]	0,2767

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

Endpunkt Subgruppe	Ivosidenib + Azacitidin		Placebo + Azacitidin		Ivosidenib + Azacitidin vs. Placebo + Azacitidin	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) ^a	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Subgruppe: Prozentualer Anteil der Blasten im Knochenmark zu Studienbeginn						
≤ 50 %	8/23 (34,8 %)	NE [6,0; NE]	18/35 (51,4 %)	7,7 [1,6; NE]	0,54 [0,23; 1,24]	0,1370
> 50 %	16/34 (47,1 %)	19,3 [1,6; NE]	19/31 (61,3 %)	1,3 [0,7; 11,7]	0,51 [0,25; 1,03]	0,0567
<p>a: Die mediane Ereigniszeit mit 95 %-KI wurden mittels Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der Brookmeyer und Crowley Methode mit log-log-Transformation analysiert.</p> <p>b: HR und das 95 %-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell.</p> <p>c: p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>AML: Akute myeloische Leukämie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Elektronische Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl; n. b.: nicht berechenbar; NE: nicht schätzbar; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Terms) nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						