

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

Midostaurin (Rydapt[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

*Neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie mit
FLT3-Mutation*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	20
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	23
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	24
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	26
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	30
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	31
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	38
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	39
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	41
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	42
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	45
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	47
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	53
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	54
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT.....	54
4.3.1.3.2 Ereignisfreies Überleben – RCT.....	63
4.3.1.3.3 Krankheitsfreies Überleben – RCT.....	70
4.3.1.3.4 Komplettremission – RCT.....	78
4.3.1.3.5 Remissionsdauer – RCT.....	82
4.3.1.3.6 Stammzelltransplantationen – RCT.....	87
4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	93

4.3.1.3.8	Subgruppenanalysen – RCT.....	105
4.3.1.3.9	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	113
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	117
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	117
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	117
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	118
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	118
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	118
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	121
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	121
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	121
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	122
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	122
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	122
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	124
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	124
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	125
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	125
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	125
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	126
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	126
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	126
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	126
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	127
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	129
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	130
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	130
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	130
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	130
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	130
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	132
4.7	Referenzliste.....	132
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		135
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		138
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		140
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		142
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		153

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 162

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (RATIFY).....	15
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion.....	21
Tabelle 4-3: Überblick über Haupt- und Sensitivitätsanalysen.....	34
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-13: Operationalisierung des Endpunkts <i>Gesamtüberleben</i>	56
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse für Patienten nach Stammzelltransplantation in CR1 (RATIFY)	61
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse ab Beginn der Erhaltungsphase (RATIFY).....	62
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts <i>Ereignisfreies Überleben</i>	65
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Ereignisfreies Überleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt <i>Ereignisfreies Überleben EFS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)	67
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts <i>Krankheitsfreies Überleben</i>	72

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Krankheitsfreies Überleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt <i>Krankheitsfreies Überleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)	74
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt <i>Krankheitsfreies Überleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse für Patienten mit Stammzelltransplantation in CR1 (RATIFY)	76
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt <i>Krankheitsfreies Überleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY) – Ergebnisse der einjährigen Erhaltungsphase	77
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts <i>Komplettremission</i>	79
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Komplettremission</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt <i>Komplettremission</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)	80
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts <i>Remissionsdauer</i>	84
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Remissionsdauer</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt <i>Remissionsdauer</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)	86
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts <i>Stammzelltransplantation</i>	89
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Stammzelltransplantation</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt <i>Rate der Stammzelltransplantationen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)	91
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt <i>Zeit bis zur Stammzelltransplantation</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)	92
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts <i>Unerwünschte Ereignisse</i>	95
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)	97
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt <i>Häufige Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)	99
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt <i>Relevante Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)	103
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY) – Interaktionstests	108
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY) – Subgruppen nach Geschlecht und Mutations-Strata aus der multivariaten Analyse.....	109

Tabelle 4-43: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (RATIFY).....	115
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	118
Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	119
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	119
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	120
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	120
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	122
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	123
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	123
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	129
Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RATIFY	154
Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RATIFY	163

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Auswertung ohne Zensierung bei Stammzelltransplantation (RATIFY)	60
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Auswertung mit Zensierung bei Stammzelltransplantation (RATIFY)	60
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <i>Ereignisfreies Überleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Auswertung ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (RATIFY)	68
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <i>Ereignisfreies Überleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Auswertung mit Zensierung nach Stammzelltransplantation (RATIFY)	69
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <i>Krankheitsfreies Überleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)	75
Abbildung 7: Effektmodifikationen für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> (RATIFY)	106
Abbildung 8: Effektmodifikationen für Endpunkt <i>Ereignisfreies Überleben</i> (RATIFY)	107
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> nach Geschlecht (RATIFY)	108
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> mit Zensierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation (ohne Berücksichtigung des Remissionsstatus) nach Geschlecht (RATIFY)	110
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> (Subgruppe der Patienten mit Stammzelltransplantation) nach Geschlecht (RATIFY)	111
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> (Subgruppe der Patienten ohne Stammzelltransplantation) nach Geschlecht (RATIFY)	111
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> mit Zensierung nach Stammzelltransplantation in CR1 nach Geschlecht (RATIFY)	112
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> mit Zensierung nach Stammzelltransplantation nach Rezidiv nach Geschlecht (RATIFY)	112
Abbildung 15: Patientenfluss der RATIFY-Studie	161

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
bid	bis in die <i>[dt. zweimal täglich]</i>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete remission <i>[dt. Komplettremission]</i>
CR1	First complete remission <i>[dt. Erste Komplettremission]</i>
CRi	Complete remission with incomplete hematologic recovery <i>[dt. Komplettremission mit unvollständiger hämatologischer Erholung]</i>
CTC	Common Toxicity Criteria <i>[dt. Allgemeine Toxizitätskriterien]</i>
DFS	Disease-free survival <i>[dt. Krankheitsfreies Überleben]</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Event-free Survival <i>[dt. Ereignisfreies Überleben]</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
ELN	Europäisches Leukämienetz
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAB	French-American-British <i>(classification)</i>
FAS	Full analysis set <i>[dt. Population der Hauptauswertung]</i>
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
HR	Hazard ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITD	Internal tandem duplication
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
IWG	International Working Group <i>[dt. Internationale Arbeitsgruppe]</i>
k. a.	keine Angabe

KI	Konfidenzintervall
KM-Schätzer	Kaplan-Meier-Schätzer
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>dt. Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n. b.	nicht bestimmbar
NPM1	Nucleophosmin 1
OS	Overall Survival [<i>dt. Gesamtüberleben</i>]
RATIFY	Name der Studie CPKC412A2301 (2006-006852-37). A Phase 3 randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients less than 60 years of age with FLT3-mutated acute myeloid leukemia
RCT	Randomized controlled trial [<i>dt. Randomisierte kontrollierte Studie</i>]
RR	Risk Ratio [<i>dt. relatives Risiko</i>]
SAS	Safety set [<i>dt. Sicherheitspopulation</i>]
SD	Standard deviation [<i>dt. Standardabweichung</i>]
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SZT	Stammzelltransplantation
TKD	Tyrosinkinasedomäne
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper limit of normal [<i>dt.: Untergrenze des Normbereichs</i>]
vs.	versus
WHO	World Health Organization [<i>dt. Weltgesundheitsorganisation</i>]
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des Moduls 4A ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Midostaurin bei der Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation (*FMS-like tyrosine kinase 3*), die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Midostaurin wird angewendet in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend bei Patienten in kompletter Remission als Monotherapie zur Erhaltung (1).

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Midostaurin im Jahr 2004 den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (*Orphan Drug*) durch die Europäische Kommission erhalten (2). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Für Midostaurin ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt.

Datenquellen

Zur Bewertung der Fragestellung wurde die Zulassungsstudie CPKC412A2301 (**RATIFY**) des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen.

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Zulassungsstudie **RATIFY** wurde Midostaurin wie folgt verabreicht: In der Induktionsphase in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin; in der Konsolidierungsphase in Kombination mit Cytarabin und anschließend als Monotherapie in der Erhaltungsphase. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation unter 60 Jahren (3). Die Ergebnisse der Studie **RATIFY** können auf Patienten im Alter von 60 Jahren und darüber übertragen werden. Die Studiendaten können daher zur Nutzenbewertung für das relevante Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.pharmnet-bund.de sowie www.who.int/ictrp) sowie eine bibliografische Recherche ergaben keine weiteren relevanten Studien.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Nach der formulierten Fragestellung zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Midostaurin wurden für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung folgende Informationen berücksichtigt: Patientenpopulation (vorliegendes zugelassenes Anwendungsgebiet), Intervention, Endpunkt, Studientyp, Studiendauer und Dokumentationstyp.

Studienpopulation: Die Studien mussten an erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation durchgeführt worden sein. Diese mussten für eine intensive Chemotherapie geeignet gewesen sein.

Behandlung: Relevant als Intervention war Midostaurin ausschließlich in Anwendung gemäß Zulassung in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Cytarabin und Daunorubicin zur Induktion und mit Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Monotherapie in der Erhaltungsphase. Die empfohlene Dosis zur Behandlung der AML beträgt 50 mg zweimal täglich. Midostaurin wird an den Tagen 8 bis 21 der Induktions- und Konsolidierungszyklen sowie anschließend als Monotherapie zur Erhaltung für bis zu zwölf Zyklen zu je 28 Tagen verabreicht.

Endpunkte: Es mussten Endpunktdaten zur Mortalität, Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar sein. Als patientenrelevante Endpunkte der Mortalität und Morbidität wurden *Gesamtüberleben, Ereignisfreies Überleben, Krankheitsfreies Überleben, Komplettremissionsrate, Remissionsdauer, Rezidivrate, Stammzelltransplantationsrate* sowie *Unerwünschte Ereignisse* angesehen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte durch erkrankungsspezifische oder allgemeine validierte Erhebungsinstrumente erfasst worden sein.

Studientyp und -dauer: Relevant waren prospektive interventionelle Studien von ausreichender Dauer zur Bewertung der Wirksamkeit. Kurzzeitstudien (z. B. zur Dosisfindung) wurden nicht berücksichtigt. Die Studiendaten mussten als Volltextpublikation oder in Form eines Studienberichts vorliegen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

In die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Midostaurin wurde eine vergleichende zweiarmige randomisierte doppelblinde Studie der Evidenzstufe 1b (**RATIFY**) eingeschlossen.

RATIFY ist für das zu bewertende Anwendungsgebiet AML aufgrund der Population, Fallzahl, der Art der Intervention, der Wahl der Endpunkte und der Studiendauer relevant. Die vorliegenden Ergebnisse erlauben eine valide Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Midostaurin im zugelassenen Anwendungsgebiet AML. Das Verzerrungspotenzial der Studie **RATIFY** war sowohl studienspezifisch als auch größtenteils

endpunktspezifisch niedrig, die Ergebnisqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide sowie patientenrelevant.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ergebnisse zum Endpunkt *Gesamtüberleben*:

- Das Mortalitätsrisiko wurde durch Midostaurin signifikant um 23 % reduziert. Das Fünfjahresüberleben lag im Midostaurin-Arm bei 51 %, im Kontrollarm bei 43 %. Rund 1,2-mal so viele Patienten der Midostaurin-Gruppe waren nach vier bzw. fünf Jahren noch am Leben, verglichen mit der Kontrollgruppe.
- Wurden Patienten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert, zeigte sich unter Midostaurin eine tendenzielle Reduktion des Mortalitätsrisikos um 25 %.
- Das Gesamtüberleben bei Patienten, die eine Stammzelltransplantation in erster Komplettremission (CR1) erhalten hatten (CR innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung), zeigte eine Risikoreduktion von 37 % durch Midostaurin.
- Die Auswertung des Gesamtüberlebens in der Erhaltungsphase zeigte eine numerische Risikoreduktion um 20 % durch Midostaurin. Wurden Patienten mit Stammzelltransplantation zensiert, zeigte sich eine signifikante Reduktion um 53 %.

Ergebnisse zum Endpunkt *Ereignisfreies Überleben*:

- Das mediane *Ereignisfreie Überleben* betrug im Midostaurin-Arm rund acht Monate und im Kontrollarm rund drei Monate. Nach fünf Jahren waren 28 % der Midostaurin-Patienten ohne Ereignis, im Kontrollarm lag der Anteil bei 19 %. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Midostaurin signifikant um 22 % reduziert.
- Eine Auswertung unter Zensierung nach Stammzelltransplantation zeigte ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion um 19 %.
- Die Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung verschiedener Zeitfenster für das Auftreten einer Komplettremission sowie unter früherer Zensierung von Rezidiven unklaren Zeitpunkts bestätigten die Ergebnisse des Endpunkts.

Ergebnisse zum Endpunkt *Krankheitsfreies Überleben*:

- Das mediane *Krankheitsfreie Überleben* für Patienten betrug im Midostaurin-Arm rund 27 Monate und im Kontrollarm rund 16 Monate. Nach fünf Jahren waren 48 % der Midostaurin-Patienten am Leben und ohne Rezidiv, im Kontrollarm lag der Anteil bei 37 %. Das Risiko für ein Rezidiv bzw. den Tod wurde durch Midostaurin signifikant um 29 % reduziert.

- Wurden Patienten mit Stammzelltransplantation in der Auswertung zensiert, konnte ein um 24 % reduziertes Risiko beobachtet werden.
- Die Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung verschiedener Zeitfenster für das Auftreten einer Komplettremission sowie unter früherer Zensierung von Rezidiven unklaren Zeitpunkts bestätigten die Ergebnisse des Endpunkts.

Ergebnisse zum Endpunkt *Komplettremission*:

- Unter Midostaurin erreichten tendenziell mehr Patienten (5 %) eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn.
- Wurden alle Komplettremissionen in der Induktionsphase bzw. alle Komplettremissionen bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch gewertet, war ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied von 7 % bzw. 6 % zugunsten von Midostaurin zu beobachten.

Ergebnisse zum Endpunkt *Remissionsdauer*:

- Midostaurin reduzierte das Risiko für ein Rezidiv oder den AML-bedingten Tod um 26 %.
- In der Auswertung mit Zensierung bei Stammzelltransplantationen konnte eine Risikoreduktion um 20 % beobachtet werden, die jedoch nicht statistisch signifikant ausfiel.

Ergebnisse zum Endpunkt *Stammzelltransplantationen*:

- Der Anteil der Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (59,4 % vs. 55,2%).
- Die Zeit bis zur Stammzelltransplantation war in den Behandlungsgruppen weitestgehend ähnlich (155,5 vs. 140,0 Tage im Median).
- In der Auswertung der Stammzelltransplantationen nach Rezidiv war die Zeit bis zur Transplantation im Midostaurin-Arm länger als im Vergleichsarm. Dies dürfte in der unter Midostaurin verlängerten Remissionsdauer begründet sein. Da hierdurch die Zeit bis zum Rezidiv verlängert war, verlängerte sich auch die Zeit bis zur Transplantation nach Rezidiv.

Ergebnisse zum Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse*:

- Unerwünschte Ereignisse waren in beiden Studienarmen insgesamt ungefähr gleich häufig. Dies gilt für die Häufigkeit unerwünschter sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ebenso wie für die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt hatten.

- Hauttoxizitäten der Grade 3 und 4 traten unter Midostaurin in der Induktionsphase signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe (14,8 vs. 9,1 %). In keinem Fall waren die Hautreaktionen tödlich. In den Phasen der Konsolidierung und der Erhaltung konnte kein signifikanter Unterschied mehr beobachtet werden. Die Mehrheit der Fälle von Hauttoxizitäten waren exfoliative Dermatitis. In der Induktions- und Konsolidierungsphase war die Häufigkeit einer exfoliativen Dermatitis unter Midostaurin erhöht. Nur bei vier Patienten erforderte die exfoliative Dermatitis jedoch ein komplettes Absetzen der Medikation.
- Die Häufigkeit Hilfsmittel-assoziiertes Infektionen war in der Konsolidierungsphase unter Midostaurin signifikant erhöht. Jedoch musste nur bei einem Patienten die Medikation dauerhaft abgesetzt werden.

Tabelle 4-1: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (RATIFY)

Endpunkte	Midostaurin vs. Kontrolle	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität		
• Gesamtüberleben	HR 0,774 [0,629; 0,953]	0,0078 ^a
• Gesamtüberleben (zensiert nach SZT)	HR 0,749 [0,544; 1,031]	0,0373 ^a
• Gesamtüberleben bei Patienten mit SZT	HR 0,631 [0,379; 1,051]	0,0371 ^a
• Gesamtüberleben nach Beginn der Erhaltungsphase	HR 0,802 [0,504; 1,276]	0,1754 ^a
• Gesamtüberleben nach Beginn der Erhaltungsphase (zensiert nach SZT)	HR 0,467 [0,225; 0,972]	0,0186 ^a
Morbidität		
• Ereignisfreies Überleben (EFS)	HR 0,784 [0,662; 0,930]	0,0024 ^a
• Ereignisfreies Überleben (EFS); zensiert nach SZT	HR 0,813 [0,677; 0,975]	0,0124 ^a
• Krankheitsfreies Überleben (DFS)	HR 0,709 [0,545; 0,923]	0,0051
• Krankheitsfreies Überleben (DFS); zensiert nach SZT	HR 0,760 [0,552; 1,044]	0,0447
• Krankheitsfreies Überleben (DFS) nach Stammzelltransplantation in CR1	HR 0,548 [0,346; 0,867]	0,0045
• Krankheitsfreies Überleben (DFS) nach der einjährigen Erhaltungsphase	HR 1,419 [0,625; 3,222]	0,7999
• Krankheitsfreies Überleben (DFS) ab Beginn der	HR 1,073	0,6212

Endpunkte	Midostaurin vs. Kontrolle	
	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Erhaltungsphase	[0,686; 1,678]	
• Krankheitsfreies Überleben (DFS) ab Beginn der Erhaltungsphase (zensiert nach SZT)	HR 1,046 [0,662; 1,654]	0,5767
• Komplettemission innerhalb von 60 Tagen (CR)	Differenz der Anteile: 5 % [-0,02; 0,13]	0,073
• Remissionsdauer	HR 0,740 [0,556; 0,985]	0,0190
• Remissionsdauer (zensiert nach SZT)	HR 0,798 [0,577; 1,105]	0,0868
• SZT-Rate insgesamt	Differenz der Anteile: 4 % [-0,03; 0,11]	0,250
• Zeit bis zur SZT insgesamt, Median in Tagen	Midostaurin: 155,5 Kontrolle: 140,0	k. A.
Unerwünschte Ereignisse		
• Unerwünschte Ereignisse, Grade 3 und 4	RR 0,997 [0,991; 1,003]	1,000
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Grade 3 und 4	RR 0,965 [0,825; 1,129]	0,701
• Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Grade 3 und 4	RR 1,359 [0,713; 2,592]	0,394
• Häufige unerwünschte Ereignisse: ^b		
Exfoliative Dermatitis	RR 1,755 [1,114; 2,766]	0,018
Hilfsmittel-assoziierte Infektion	RR 1,599 [1,073; 2,383]	0,023
• Relevante unerwünschte Ereignisse: ^b		
Hauttoxizitäten	RR 1,601 [1,095; 2,340]	0,016
a: Einseitiger Test; p-Werte <0,025 zeigen einen signifikanten Gruppenunterschied an.		
b: Nur Ereignisse mit signifikantem Gruppenunterschied in der Gesamtauswertung über alle Phasen.		

Signifikante Gruppenunterschiede zugunsten von Midostaurin konnten somit in den patientenrelevanten Endpunkten *Mortalität*, *Ereignisfreies Überleben*, *Krankheitsfreies Überleben* und *Remissionsdauer* gezeigt werden. Unerwünschte Ereignisse waren insgesamt nicht häufiger unter Midostaurin als in der Kontrollgruppe. Eine signifikant höhere Häufigkeit wurde beim Auftreten von Hauttoxizitäten, wie exfoliative Dermatitis während der Induktions- und der Konsolidierungsphase, sowie beim Auftreten Hilfsmittel-assoziiertes Infektionen während der Konsolidierungsphase beobachtet. Diese Ereignisse gelten aber durch therapeutische Maßnahmen als kontrollierbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Midostaurin ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt.

Im vorliegenden Dossier wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Midostaurin bei der Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation in Kombination mit einer Standardchemotherapie bewertet. Die Aussagekraft der der Bewertung maßgeblich zugrundeliegenden randomisierten aktiv-kontrollierten Studie **RATIFY** ist grundsätzlich hoch und damit für eine valide Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Die Studienpopulation besteht zu über 40 % aus in Deutschland rekrutierten Patienten und ist damit repräsentativ für die AML-Population in Deutschland. Die Ergebnisse lassen sich daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Aus den Ergebnissen der **RATIFY**-Studie ergibt sich ein erheblicher patientenrelevanter Zusatznutzen von Midostaurin für Patienten unter 60 Jahren im zugelassenen Anwendungsgebiet. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV vor, wenn „eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer“ erreicht wird. Midostaurin senkte das Mortalitätsrisiko signifikant um 23 %. Rund 1,2-mal so viele Patienten der Midostaurin-Gruppe waren nach fünf Jahren noch am Leben, verglichen mit der Kontrollgruppe. Signifikante Gruppenunterschiede zugunsten von Midostaurin in den Endpunkten *Ereignisfreies Überleben*, *Krankheitsfreies Überleben* und *Remissionsdauer* stützen die Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens. Unerwünschte Ereignisse waren unter Midostaurin insgesamt nicht häufiger als in der Kontrollgruppe. Eine signifikant höhere Häufigkeit wurde beim Auftreten von Hauttoxizitäten, wie exfoliative Dermatitis während der Induktionsphase, sowie beim Auftreten Hilfsmittel-assoziierten Infektionen während der Konsolidierungsphase beobachtet. Hautreaktionen und Hautinfektionen als Nebenwirkung von Midostaurin traten somit vor allem im Zuge der sequenziellen Anwendung mit Chemotherapie auf. Diese Reaktionen gelten aber durch therapeutische Maßnahmen als kontrollierbar. Bei kontrollierbaren Nebenwirkungen ist damit aus der **RATIFY**-Studie ein erheblicher Zusatznutzen von Midostaurin bei der zulassungskonformen Behandlung erwachsener Patienten unter 60 Jahren mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation festzustellen.

Für Patienten ab 60 Jahren und älter liegen keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin vor. Es wird aber davon ausgegangen, dass der in der **RATIFY**-Studie für Patienten unter 60 Jahren ermittelte Zusatznutzen auch für ältere Patienten gilt. Hierzu ist anzumerken, dass die in der **RATIFY**-Studie angewendete Altersbeschränkung auf den zur Planung und Rekrutierung üblichen Therapieentscheidungen beruhte. Eine Standardchemotherapie für ältere Patienten war zu jener Zeit nicht etabliert, was sich auch in den noch bis vor kurzem gültigen ELN-Empfehlungen von 2010 spiegelt. In

diesen Empfehlungen waren Patienten unter 60 Jahren uneingeschränkt für eine Standardchemotherapie geeignet (4). Die im Jahr 2017 aktualisierten Empfehlungen sehen keine strikte Altersvorgabe mehr vor. Vielmehr entscheidet der allgemeine Gesundheitszustand, also das biologische Alter, über die Eignung zur Standardchemotherapie (5). Dies führt dazu, dass auch deutlich ältere Patienten mit einer Standardchemotherapie behandelt und transplantiert werden.

Zwar zeigte sich, dass ältere Patienten häufiger ein ungünstiges zytogenetisches Risikoprofil oder einen komplexen Karyotyp aufweisen als jüngere Patienten (6). Diese Unterschiede sind vor allem bei Patienten zu beobachten, die nicht für eine Standardchemotherapie in Frage kommen. Bei den Behandlungsoptionen für Patienten, die prinzipiell für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, wird nicht zwischen jüngeren und älteren Patienten unterschieden (7).

Hinzu kommt, dass für Midostaurin geeignete Patienten durch das zwingende Vorhandensein einer FLT3-Mutation in ihren AML-Eigenschaften altersunabhängig ähnlich definiert sind. Nach neuesten Erkenntnissen schließen sich das Vorhandensein einer FLT3-Mutation und komplexe zytogenetische Muster mit einer schlechten Prognose gegenseitig aus (8). Die Prognose wird demnach auch bei älteren Patienten allein durch das Vorhandensein der FLT3-Mutation bestimmt. Komplexe zytogenetische Muster werden bei vorhandener FLT3-Mutation selten beobachtet. Tatsächlich war dies in der **RATIFY**-Studie nur bei 7,1 % der Fälle (9). Es kann davon ausgegangen werden, dass gemäß den Beobachtungen von Papaemmanuil et al. (8) auch ältere Patienten mit FLT3-Mutation nur in seltenen Fällen komplexe zytogenetische Muster aufweisen.

Die Daten der **RATIFY**-Studie sind demnach auch auf ältere FLT3-positive AML-Patienten übertragbar, die laut behandelndem Arzt für eine Standardchemotherapie in Frage kommen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird daher altersunabhängig als erheblich eingestuft.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Midostaurin bei der Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation gemäß Zulassung. Midostaurin wird angewendet in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend bei Patienten in kompletter Remission als Monotherapie zur Erhaltung (1). Die empfohlene Dosis zur Behandlung der AML beträgt 50 mg zweimal täglich. Midostaurin wird an den Tagen 8 bis 21 der Induktions- und Konsolidierungszyklen sowie anschließend als Monotherapie zur Erhaltung für bis zu zwölf Monate verabreicht.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Midostaurin im Jahr 2004 den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten (2). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Für Midostaurin ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß

des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudie **CPKC412A2301 (RATIFY)** festgestellt.

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Zulassungsstudie **RATIFY** wurde Midostaurin wie folgt verabreicht: In der Induktionsphase in Kombination mit Cytarabin und Daunorubicin; in der Konsolidierungsphase in Kombination mit Cytarabin und anschließend als Monotherapie zur Erhaltung. Eingeschlossen wurden Patienten mit neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation (3). Als patientenrelevante Endpunkte aus der **RATIFY**-Studie werden herangezogen: *Gesamtüberleben, Ereignisfreies Überleben, Krankheitsfreies Überleben, Komplettremissionsrate, Remissionsdauer, Häufigkeit und Zeitpunkt von Stammzelltransplantationen sowie Unerwünschte Ereignisse.*

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie **RATIFY**.

Aufgrund der Fragestellung erfolgte eine systematische Recherche zur Identifikation weiterer relevanter Studien nach den in Tabelle 4-2 genannten Selektionskriterien.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.
Intervention	Midostaurin 50 mg zweimal täglich. Gemäß Zulassung in Kombination mit einer Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung. Midostaurin wird an den Tagen 8 bis 21 der Induktions- und Konsolidierungszyklen und anschließend als Monotherapie zur Erhaltung für bis zu zwölf Monate verabreicht.
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung.
Endpunkte	<u>Mortalität:</u> Gesamtüberleben <u>Morbidität:</u> Ereignisfreies Überleben Krankheitsfreies Überleben Rate der Komplettremissionen Remissionsdauer Rezidivrate Häufigkeit und Zeitpunkt von Stammzelltransplantationen Unerwünschte Ereignisse <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> Erkrankungsspezifische oder allgemeine validierte Erhebungsinstrumente
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie
Studiendauer	Geeignet zur Beurteilung der Wirksamkeit.
Dokumentationstyp	Studienbericht Volltextpublikation
Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	Patienten, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Midostaurin entsprechen.
Intervention	Andere Interventionen als Midostaurin. Anwendung in anderer als der zugelassenen Dosierung. Andere Kombinationen als Standardchemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung.
Vergleichstherapie	Keine Ausschlusskriterien diesbezüglich
Endpunkte	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte.
Studientyp	Dosisfindungsstudien Nicht-interventionelle Studien
Studiendauer	Kurzzeitstudien zur Dosisfindung

Einschlusskriterien	
Dokumentationstyp	Andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Notes, Letters to the editor).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken,

insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um relevante Studien zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Restriktion wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (Medline ab 1946, EMBASE ab 1974). Das Cochrane Register of Clinical Trials wurde bis einschließlich Juni 2017 vollständig durchsucht. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

In den öffentlichen Studienregistern ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) sowie über das Internationale Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; www.who.int/ictrp) wurde nach klinischen Studien mit Midostaurin analog zur bibliografischen Recherche gesucht. Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die Recherche in Literaturdatenbanken und Registern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels bzw. ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander nach den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant eingestuft hatte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung final bewertet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zunächst wurde für die Bewertung der Studien das Verzerrungspotenzial anhand der endpunktübergreifenden Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Weiterhin wurden die endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen ab.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Informationen wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen Studien entnommen. Die ausführliche Darstellung findet sich in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika wurden in der **RATIFY**-Studie erhoben und werden im Dossier dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Körperoberfläche
- ECOG-Status
- Region (Nordamerika, andere)
- Klinischer Beginn der AML
- Zeit seit der ersten pathologischen Diagnose
- WHO-Klassifikation
- FAB-Klassifikation
- Extramedulläre Beteiligung
- Vorhandensein von Auerstäbchen
- FLT3-Mutationstyp
- Allel-Last bei FLT3-ITD-Mutation
- Hämoglobinwert
- Periphere Leukozytenzahl
- Periphere Thrombozytenzahl

Endpunkte

Als Zielgröße zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität und Morbidität dargestellt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der **RATIFY**-Studie nicht erhoben. Die im Folgenden näher beschriebenen Endpunkte wurden als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Gesamtüberleben
- Ereignisfreies Überleben
- Krankheitsfreies Überleben
- Rate der Komplettremissionen
- Remissionsdauer
- Häufigkeit und Zeitpunkt von Stammzelltransplantationen
- Unerwünschte Ereignisse

Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt. Im vorliegenden Dossier wird das *Gesamtüberleben* berichtet. Es ist definiert als die Zeitspanne vom Studienbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das *Gesamtüberleben* gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (10). Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt in seinem Rapid Report das *Gesamtüberleben* als Therapieziel in der Onkologie (11). Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des Ereignisses wird das *Gesamtüberleben* als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie beschrieben. Die Auswertung des *Gesamtüberlebens* ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation war als primärer Endpunkt der **RATIFY**-Studie definiert. Ungefähr die Hälfte der Patienten der **RATIFY**-Studie erhielt eine Stammzelltransplantation, nach der die Therapie mit Midostaurin nicht fortgesetzt wurde. Um zu prüfen, in welchem Maß dies den primären Endpunkt beeinflusst hat, wurde eine weitere Analyse vorgenommen, in der Patienten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert wurden. Diese Analyse war in der Studie als sekundärer Endpunkt definiert. Weitere Auswertungen betrachten das *Gesamtüberleben* in unterschiedlichen Behandlungsphasen (Tabelle 4-3).

Als Kriterien für ein Therapieansprechen bzw. ein Rezidiv wurden in der **RATIFY**-Studie die gängigen IWG-Empfehlungen angewendet (12). Eine *Komplettremission (CR)* galt als erreicht, wenn im peripheren Blut mindestens 1.000 Neutrophile und mindestens 100.000 Thrombozyten je μl zu finden waren, jedoch keine leukämischen Blasten. Die Zahl der Erythrozyten musste sich soweit erholt haben, dass keine Transfusion nötig war. Die Zellularität im Knochenmark musste angemessen sein, es durften keine Auerstäbchen zu finden sein und der Blastenanteil musste unter 5 % liegen. Es durften keine extramedullären Manifestationen der Leukämie feststellbar sein. Diese Definition einer *Komplettremission* entspricht auch der Empfehlung des ELN zur Bewertung des Therapieansprechens (4). Die intensive Chemotherapie verfolgt einen kurativen Ansatz. Ihr Ziel ist die *Komplettremission*, deren Erreichen Voraussetzung für eine dauerhafte Krankheitsfreiheit ist. Patienten mit therapierefraktärer AML, also Patienten, bei denen keine *Komplettremission* erreicht werden kann, haben eine ungünstige Prognose (13). Einer Auswertung der Daten von fast 9.000 Patienten zufolge hatten therapierefraktäre Patienten ein signifikant geringeres Fünfjahresüberleben als Patienten, die eine *Komplettremission* erreichten. Demnach lag die Fünfjahresüberlebensrate von Patienten mit *Komplettremission* bei 40 %, bei Patienten, die auch nach zwei Induktionszyklen keine *Komplettremission* erreichten, bei unter 10 % (14).

Für diese Patienten gibt es zudem nur wenige Therapieoptionen (13). Der Endpunkt der *Komplettremission* wird daher als patientenrelevant eingestuft.

Das *Ereignisfreie Überleben* setzt sich aus den zuvor beschriebenen Komponenten zusammen und ist definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Eintreten eines der nachfolgenden Ereignisse: Ausbleiben einer Komplettremission (Therapieversagen), Rezidiv oder Tod (ungeachtet der Ursache). Das *Ereignisfreie Überleben* wird als Endpunkt klinischer Studien vom ELN empfohlen (4). In der **RATIFY**-Studie wurde für das Ereignis Therapieversagen ein Zeitfenster von 60 Tagen festgelegt. Wurde innerhalb dieses Zeitraums keine Komplettremission erzielt, galt das Therapieversagen als erreicht. Die Definition des 60-Tage-Fensters beruht auf der Annahme, dass die Induktionsphase mit zwei Zyklen 60 Tage dauert und per Studiendesign eine Komplettremission erreicht sein muss, um mit der Konsolidierungsphase innerhalb der Studie fortzufahren. Dies greift die Definition des ELN auf, wonach ein primäres Therapieversagen definiert ist als das Ausbleiben einer CR bzw. CRi (CR mit inkompletter hämatologischer Erholung) nach zwei Induktionszyklen (4). Tatsächlich war die Induktionsphase in der **RATIFY**-Studie bei manchen Patienten aber auch länger als 60 Tage. In Sensitivitätsanalysen wurden andere Definitionen des Zeitraums berücksichtigt. Zudem erfolgte auch hier eine zweite Auswertung unter Zensierung von Patienten mit Stammzelltransplantation als sekundärer Endpunkt (Tabelle 4-3). Die Patientenrelevanz des Endpunkts begründet sich wie folgt: Die Komponente der Komplettremission bzw. deren Ausbleiben wird wie bereits beschrieben als patientenrelevant eingestuft. Ein Rezidiv liegt gemäß Definition in der Studie **RATIFY** vor, wenn nach einer Komplettremission zirkulierende Blasten festzustellen sind, die nicht mit einer überschießenden Reaktion nach Erholung von der myelosuppressiven Therapie zu erklären sind. Ebenso gilt die Entwicklung extramedullärer Manifestationen als Rezidiv sowie ein erneuter Anstieg des Blastenanteils im Knochenmark auf über 5 %, sofern dies keine anderen erkennbaren Ursachen hat. Wie auch für Patienten mit primär refraktärer Erkrankung gilt auch für Patienten mit Rezidiv, dass deren Prognose ungünstig ist und für sie nur wenige Therapieoptionen verfügbar sind (13). Bei Patienten, die bereits innerhalb der ersten zwei Jahre ein Rezidiv entwickelt hatten, lag das mediane Überleben bei ungefähr sechs Monaten. Patienten, bei denen erst nach über drei Jahren ein Rezidiv aufgetreten war, lebten im Median zwei Jahre weiter (15). Ein Rezidiv wird daher als patientenrelevant eingestuft. Aufgrund der Relevanz der einzelnen Komponenten wird auch der Endpunkt *Ereignisfreies Überleben* als patientenrelevant eingestuft.

Das *Krankheitsfreie Überleben* berücksichtigt nur das Auftreten eines Rezidivs bzw. den Tod des Patienten (ungeachtet der Ursache) und ist definiert als die Zeitspanne vom Erreichen einer kompletten Remission bis zum Eintreten eines dieser Ereignisse. Es wurden definitionsgemäß nur Patienten betrachtet, die zuvor eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen erreicht hatten. Sensitivitätsanalysen greifen anstelle des 60-Tage-Fensters andere Zeiträume für das Erreichen einer Komplettremission auf. Die einzelnen Komponenten sind wie zuvor beschrieben patientenrelevant, daher wird auch der Endpunkt *Krankheitsfreies Überleben* als patientenrelevant eingestuft.

Die *Remissionsdauer* ist definiert als die Zeitspanne von der Komplettremission (erreicht innerhalb von 60 Tagen) bis zum Rezidiv oder bis zum Eintreten des AML-bedingten Todes. Bei Patienten mit Rezidiv gilt die *Remissionsdauer* als prädiktiv für die weitere Prognose. Eine längere *Remissionsdauer* ist mit einer längeren Überlebensdauer assoziiert (13). Der Endpunkt *Remissionsdauer* wird daher als patientenrelevant eingestuft.

Die *Stammzelltransplantation (SZT)* dient der Eradikation verbliebener Leukämiezellen nach Erreichen einer Remission sowie der Etablierung eines gesunden Stammzellpools zum Wiederaufbau des blutbildenden Systems. Dadurch soll der langfristige Therapieerfolg gesichert werden. Sie gilt als Alternative zur Konsolidierung mit Hochdosis-Chemotherapie (16). Insbesondere Hochrisikopatienten haben mit einer Chemotherapie-basierten Konsolidierung hohe Rezidivraten (17). Zwar muss im Einzelfall genau abgewogen werden, ob eine Stammzelltransplantation erfolgen soll und kann. Grundsätzlich wird eine Transplantation bei Hochrisikopatienten aber angestrebt, da sie im Erfolgsfall auch für diese Patienten eine lange Remissionsfreiheit bzw. sogar Heilung in Aussicht stellt (18). Patienten mit FLT3-Mutation (vor allem FLT3-ITD mit ungünstigem Allelverhältnis), für die Midostaurin zugelassen ist, zählen zur Hochrisikogruppe. Der Endpunkt *Häufigkeit und Zeitpunkt von Stammzelltransplantationen* wird deshalb für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt gesehen.

Unerwünschte Ereignisse werden als ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität erfasst. Gemäß IQWiG-Methodenpapier liegt dabei in der Nutzenbewertung das Augenmerk auf einer Auswahl *relevanter unerwünschter Ereignisse*, die sich aus bisherigen Erkenntnissen zum Arzneimittel ergeben (19). Im vorliegenden Dossier werden neben der Auswahl *relevanter unerwünschter Ereignisse* auch die *häufigsten unerwünschten Ereignisse* berichtet. In der Darstellung wird nach Schweregrad dieser Ereignisse unterschieden (Common Toxicity Grade). Ergänzend angeführt werden die Häufigkeiten aller *unerwünschten Ereignisse*, aller *schwerwiegenden unerwünschter Ereignisse* sowie solcher *Ereignisse, die zu Studienabbrüchen führten*.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben

Als Sensitivitätsanalyse zum primären Endpunkt war in der Studie **RATIFY** eine Auswertung des Gesamtüberlebens in der Per-Protokoll-Population vordefiniert (Tabelle 4-3).

Sensitivitätsanalysen zum Ereignisfreien Überleben

In der Auswertung des *Ereignisfreien Überlebens* zählte das Ausbleiben einer Komplettremission innerhalb von 60 Tagen (Therapieversagen) als relevantes Ereignis.

Um zu testen, welchen Einfluss der Zeitpunkt des Erreichens der Komplettremission auf das Ergebnis hatte, wurden zwei Sensitivitätsanalysen geplant. Die erste berücksichtigt alle Komplettremissionen innerhalb der Induktionsphase ohne Beachtung des 60-Tage-Fensters. Die zweite Analyse berücksichtigt alle Komplettremissionen während der Studienteilnahme bis maximal 30 Tage nach Behandlungsabbruch.

In einer dritten Sensitivitätsanalyse wurde der Ereigniszeitpunkt für das Nichterreichen einer Komplettremission innerhalb von 60 Tagen als „Tag 1“ definiert.

In einer vierten Sensitivitätsanalyse wurden Patienten mit Rezidiv zensiert, wenn unklar war, wann genau die Erkrankung rezidierte. Dies war der Fall, wenn mindestens zwei der direkt vor der Feststellung des Rezidivs geplanten Bewertungen nicht erfolgt waren. Der Patient wurde dann zum Zeitpunkt der letzten Bewertung in Remission zensiert.

Sensitivitätsanalysen zum Krankheitsfreien Überleben

In zwei Sensitivitätsanalysen wurde der Einfluss des Zeitpunkts einer Komplettremission untersucht: Es wurden einerseits alle Komplettremissionen innerhalb der Induktionsphase gewertet und auf der anderen Seite alle Komplettremissionen während der Studienteilnahme bis maximal 30 Tage nach Behandlungsabbruch. Die dritte Analyse berücksichtigt den Einfluss fehlender Untersuchungen bei Patienten mit Rezidiv. Diese wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung in Remission zensiert, wenn unklar war, wann genau die Erkrankung rezidierte.

Sensitivitätsanalysen zur Rate der Komplettremissionen

In zwei Sensitivitätsanalysen wurde der Einfluss des Zeitpunkts einer Komplettremission untersucht: Es wurden einerseits alle Komplettremissionen innerhalb der Induktionsphase

gewertet und auf der anderen Seite alle Komplettremissionen während der Studienteilnahme bis maximal 30 Tage nach Behandlungsabbruch.

Sensitivitätsanalysen zu Häufigkeit und Zeitpunkt von Stammzelltransplantationen

Für die Sensitivitätsanalysen wurde der Zeitpunkt der Komplettremission in den einzelnen SZT-Kategorien auf „innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch“ geändert. Dementsprechend wurden in den Sensitivitätsanalysen berücksichtigt:

- SZT-Rate bei Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch keine CR erreicht hatten.
- SZT-Rate während CR1 (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch).
- SZT-Rate nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch).
- Zeit bis SZT bei Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch keine CR erreicht hatten.
- Zeit bis SZT während CR1 (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch).
- Zeit bis SZT nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch).

Tabelle 4-3: Überblick über Haupt- und Sensitivitätsanalysen

Endpunkt	Definition der Hauptanalyse	Sensitivitätsanalysen
Gesamtüberleben		
Gesamtüberleben (primärer Endpunkt)	<ul style="list-style-type: none"> • Ohne Zensierung nach SZT • Gesamtpopulation • Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	Auswertung auf Basis der Per-Protokoll-Population (siehe Studienbericht)
Gesamtüberleben mit Zensierung nach SZT	<ul style="list-style-type: none"> • Zensierung nach SZT • Gesamtpopulation • Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	Keine
Gesamtüberleben bei Patienten mit SZT in CR1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die eine SZT während CR1 erhielten (CR innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung) • Zeit von der SZT bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	Keine
Gesamtüberleben ab Beginn der Erhaltungsphase	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit der Erhaltungstherapie begonnen hatten • Ohne Zensierung nach SZT • Zeit von Beginn der Erhaltungstherapie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	Keine
Gesamtüberleben ab Beginn der Erhaltungsphase mit Zensierung nach SZT	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit der Erhaltungstherapie begonnen hatten • Mit Zensierung nach SZT • Zeit vom Beginn der Erhaltungstherapie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	Keine
Ereignisfreies Überleben		
Ereignisfreies Überleben	<ul style="list-style-type: none"> • Ohne Zensierung nach SZT • Gesamtpopulation • Zeit von der Randomisierung bis zum Ausbleiben einer CR in den ersten 60 Tagen nach Therapiebeginn (Therapieversagen), Auftreten eines Rezidivs oder Tod des 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Geänderte Zeitfenster für die Definition des Therapieversagens: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausbleiben einer CR während der Induktionsphase ○ Ausbleiben einer CR bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch 2. Ereigniszeitpunkt für ein Therapieversagen (keine CR innerhalb der ersten 60 Tage) wird auf Tag 1 festgelegt

	Patienten, ungeachtet der Todesursache	3. Zensierung von Patienten mit Rezidiv bei unklarem Ereignisdatum (nach ≥ 2 fehlenden Untersuchungen)
Ereignisfreies Überleben mit Zensierung nach SZT	<ul style="list-style-type: none"> • Zensierung nach SZT • Gesamtpopulation • Zeit von der Randomisierung bis zum Ausbleiben einer CR in den ersten 60 Tagen nach Therapiebeginn (Therapieversagen), Auftreten eines Rezidivs oder Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Geänderte Zeitfenster für die Definition des Therapieversagens: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausbleiben einer CR während der Induktionsphase ○ Ausbleiben einer CR bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch 2. Ereigniszeitpunkt für ein Therapieversagen (keine CR innerhalb der ersten 60 Tage) wird auf „Tag 1“ festgelegt 3. Zensierung von Patienten mit Rezidiv bei unklarem Ereignisdatum (nach ≥ 2 fehlenden Untersuchungen)
Krankheitsfreies Überleben		
Krankheitsfreies Überleben	<ul style="list-style-type: none"> • Ohne Zensierung nach SZT • Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen • Zeit vom Erreichen der CR bis zum Rezidiv oder Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Berücksichtigung aller CRs in der Induktionsphase 2. Berücksichtigung aller CRs in der Studie bis 30 Tage nach Abbruch der Medikation 3. Zensierung von Rezidiven unklaren Zeitpunkts
Krankheitsfreies Überleben mit Zensierung nach SZT	<ul style="list-style-type: none"> • Mit Zensierung nach SZT • Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen • Zeit vom Erreichen der CR bis zum Rezidiv oder Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Berücksichtigung aller CRs in der Induktionsphase 2. Berücksichtigung aller CRs in der Studie bis 30 Tage nach Abbruch der Medikation 3. Zensierung von Rezidiven unklaren Zeitpunkts
Krankheitsfreies Überleben bei Patienten mit SZT in CR1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die eine SZT während CR1 erhielten (CR innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung) • Zeit vom Erreichen der CR bis zum Rezidiv oder Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	Keine
Krankheitsfreies Überleben ab Beginn der Erhaltungsphase	<ul style="list-style-type: none"> • Ohne Zensierung nach SZT • Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen, die in Remission mit der Erhaltungsphase begonnen hatten • Zeit vom Beginn der Erhaltungsphase bis zum Rezidiv oder Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	Keine
Krankheitsfreies Überleben ab Beginn der Erhaltungsphase mit Zensierung nach SZT	<ul style="list-style-type: none"> • Mit Zensierung nach SZT • Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen, die in Remission mit der Erhaltungsphase begonnen hatten • Zeit vom Beginn der Erhaltungsphase bis zum Rezidiv oder Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	Keine

Krankheitsfreies Überleben ab Ende der Erhaltungsphase	<ul style="list-style-type: none"> • Ohne Zensierung nach SZT • Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen, die die Medikation bis zum Ende der Erhaltungsphase eingenommen hatten (Einnahme über mindestens 335 Tage) und die nach der Erhaltungsphase noch immer in Remission waren • Zeit ab Ende der Erhaltungsphase bis zum Rezidiv oder Tod des Patienten, ungeachtet der Todesursache 	Keine
Komplettremission		
Komplettremission	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtpopulation • Berücksichtigung aller CRs innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Berücksichtigung aller CRs in der Induktionsphase 2. Berücksichtigung aller CRs in der Studie bis 30 Tage nach Abbruch der Medikation
Remissionsdauer		
Remissionsdauer	<ul style="list-style-type: none"> • Ohne Zensierung nach SZT • Berücksichtigung aller CR innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn • Zeit von CR bis Rezidiv oder AML-bedingten Tod des Patienten 	Keine
Remissionsdauer mit Zensierung nach SZT	<ul style="list-style-type: none"> • Mit Zensierung nach SZT • Berücksichtigung aller CR innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn • Zeit von CR bis Rezidiv oder AML-bedingten Tod des Patienten 	Keine
Häufigkeit und Zeitpunkt von Stammzelltransplantationen		
SZT-Gesamtrate	<ul style="list-style-type: none"> • SZT-Rate insgesamt • SZT-Rate bei Patienten, die innerhalb von 60 Tagen keine CR erreicht hatten • SZT-Rate während CR1 (erreicht innerhalb von 60 Tagen) • SZT-Rate nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 60 Tagen) 	Berücksichtigung aller CR innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch: <ul style="list-style-type: none"> ○ SZT-Rate bei Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch keine CR erreicht hatten ○ SZT-Rate während CR1 (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch) ○ SZT-Rate nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch)
Zeit bis zur SZT während CR1	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis SZT (insgesamt) • Zeit bis SZT bei Patienten, die innerhalb von 60 Tagen keine CR erreicht hatten 	Berücksichtigung aller CR innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis SZT bei Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach

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

	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis SZT während CR1 (erreicht innerhalb von 60 Tagen) • Zeit bis SZT nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 60 Tagen) 	Behandlungsabbruch keine CR erreicht hatten <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis SZT während CR1 (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch) ○ Zeit bis SZT nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch)
Häufigkeit unerwünschter Ereignisse		
Häufigkeit unerwünschter Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtinzidenz von UE, von SUE und von Studienabbrüchen aufgrund von UE • UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftreten • Inzidenz relevanter UE 	Keine

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt *Gesamtmortalität* sowie für das *Ereignisfreie Überleben* vorgenommen. Dafür wurden folgende Subgruppen definiert:

- **FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor):** Patienten mit TKD-Mutation / Patienten mit ITD-Mutation in einem Allelverhältnis von $<0,7$ / Patienten mit ITD-Mutation in einem Allelverhältnis von $\geq 0,7$.

- **FLT3-Mutations-Status 2:** Patienten mit TKD-Mutation / Patienten mit ITD-Mutation in einem Allelverhältnis von $<0,5$ / Patienten mit ITD-Mutation in einem Allelverhältnis von $\geq 0,5$.
- **FLT3-Mutationstyp:** Patienten mit TKD-Mutation / Patienten mit ITD-Mutation.
- **Geschlecht:** Männer/Frauen.
- **Region:** Nordamerika / andere als Nordamerika.
- **Myelodysplastisches Syndrom:** Ja/Nein.
- **Zytogenetisches Profil:** AML mit Veränderungen in: t(8;21) (q22; q22) / inv(16) (p13; q22) oder t(16; 16) (p13; q22) / 11q23 (MLL) / andere.
- **Leukozytenzahl:** $<50 \times 10^9/l$ / $\geq 50 \times 10^9/l$.
- **Ethnische Zugehörigkeit:** asiatisch / schwarz oder afroamerikanisch / weiß / andere.
- **ECOG-Status (ECOG/Zubrod-Skala):** 0–1 / ≥ 2 .

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
RATIFY CPKC412A2301	ja	Nordamerika: nein Andere Regionen: ja	Laufend; Datenschnitt für primären Endpunkt erfolgt	Induktion: 1 bis 2 Zyklen ^a Konsolidierung: bis zu 4 Zyklen ^b Erhaltung: bis zu 12 Zyklen zu je 28 Tagen ^c	Standardchemotherapie + Midostaurin ^{a,b,c} Standardchemotherapie + Placebo ^{a,b,c}
<p>a: Ein Induktionszyklus dauerte 21 Tage (Daunorubicin an den Tagen 1 bis 3, Cytarabin an den Tagen 1 bis 7, Midostaurin oder Placebo an den Tagen 8 bis 21); ein neuer Zyklus wurde erst mindestens drei Tage nach der letzten Midostaurin- bzw. Placebo-Gabe begonnen.</p> <p>b: Ein Konsolidierungszyklus dauerte 21 Tage (hoch dosiertes Cytarabin an den Tagen 1, 3 und 5; Midostaurin oder Placebo an den Tagen 8 bis 21); ein neuer Zyklus wurde erst nach ausreichend Regenerationszeit begonnen (frühestens vier Wochen nach Beginn des vorherigen Zyklus und innerhalb von zwei Wochen nach hämatologischer Regeneration).</p> <p>c: In der Erhaltungsphase wurde Midostaurin bzw. Placebo in bis zu zwölf Zyklen zu je 28 Tagen kontinuierlich eingenommen.</p>					

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

Die obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 10. August 2017 ab.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

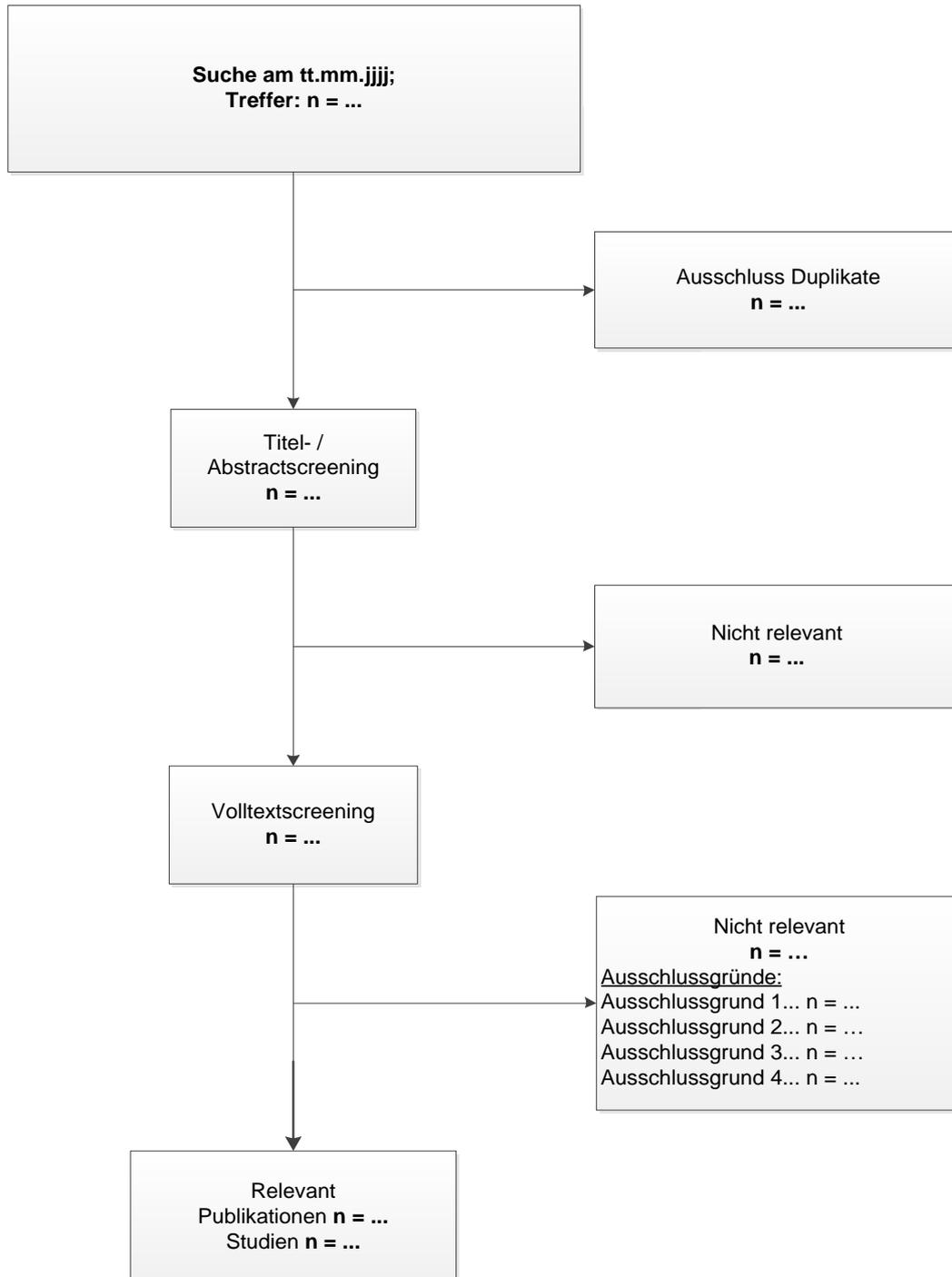
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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



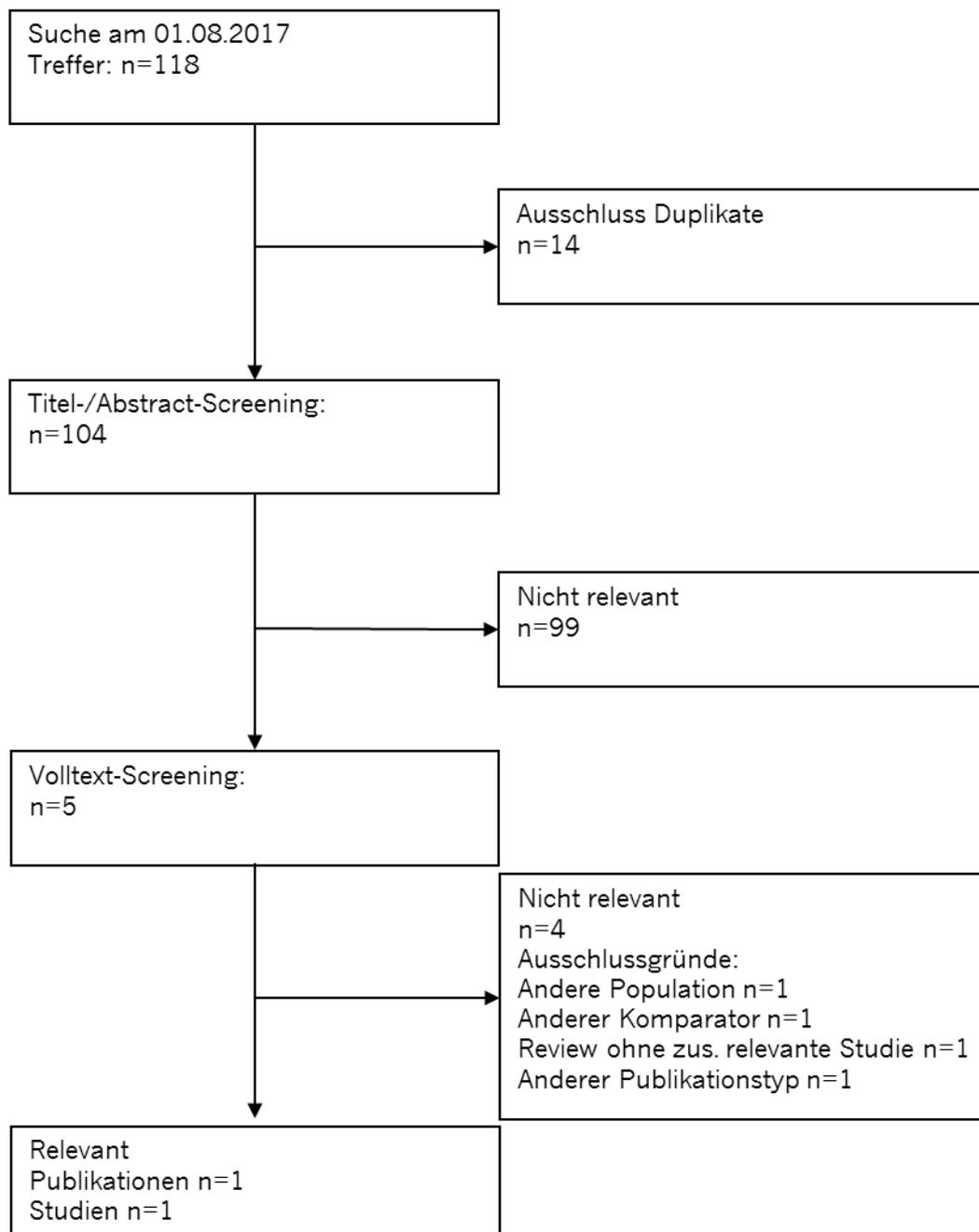


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RATIFY CPKC412 A2301	ClinicalTrials.gov: NCT00651261 (20) ICTRP: NCT00651261 (21) PharmNet.Bund: 2006-006852-37 (22) EU-CTR: 2006-006852-37 (23)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 1. August 2017 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
RATIFY CPKC412 A2301	ja	ja ^d	ja ^d	ja (3)	ja (20-23)	ja (9)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: In Nordamerika war der Sponsor der Studie die „Alliance for Clinical Trials in Oncology“, in allen anderen Regionen war Novartis der Sponsor der Studie.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RATIFY CPKC412 A2301	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (18 bis <60 Jahre) mit <i>De-</i> <i>Novo</i> -AML mit FLT3-Mutation	Midostaurin + Standard- chemotherapie (n= 360) Placebo + Standardchemo- therapie (n= 357)	Induktion: 1 bis 2 Zyklen ^a Konsolidierung: bis zu 4 Zyklen ^b Erhaltung: bis zu 12 Zyklen ^c	Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Österreich, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ungarn), USA, Kanada, Australien 07/2008 – 04/2015 (Datenschnitt); Studie laufend	Gesamtüberleben Ereignisfreies Überleben Krankheitsfreies Überleben Rate der Komplettremissionen Remissionsdauer Rate der Stammzell- transplantationen Unerwünschte Ereignisse
<p>a: Ein Induktionszyklus dauerte 21 Tage (Daunorubicin an den Tagen 1 bis 3, Cytarabin an den Tagen 1 bis 7, Midostaurin oder Placebo an den Tagen 8 bis 21); ein neuer Zyklus wurde erst mindestens drei Tage nach der letzten Midostaurin- bzw. Placebogabe begonnen.</p> <p>b: Ein Konsolidierungszyklus dauerte 21 Tage (hoch dosiertes Cytarabin an den Tagen 1, 3 und 5; Midostaurin oder Placebo an den Tagen 8 bis 21); ein neuer Zyklus wurde erst nach ausreichend Regenerationszeit begonnen (frühestens vier Wochen nach Beginn des vorherigen Zyklus und innerhalb von zwei Wochen nach hämatologischer Regeneration).</p> <p>c: In der Erhaltungsphase wurde Midostaurin bzw. Placebo in bis zu zwölf Zyklen zu je 28 Tagen kontinuierlich eingenommen.</p>						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Phase	Midostaurin	Kontrolle
RATIFY CPKC412 A2301	Induktion 1 bis 2 Zyklen	Cytarabin i. v. 200 mg/m ² /Tag (Tag 1 bis 7 je Zyklus) Daunorubicin i. v. 60 mg/m ² /Tag (Tag 1 bis 3 je Zyklus) Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 8 bis 21 je Zyklus)	Cytarabin i. v. 200 mg/m ² /Tag (Tag 1 bis 7 je Zyklus) Daunorubicin 60 mg/m ² /Tag (Tag 1 bis 3 je Zyklus) Placebo oral bid (Tag 8 bis 21 je Zyklus)
	Konsolidierung bis zu 4 Zyklen	Cytarabin i. v. 3 g/m ² alle 12 Stunden (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus) Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 8 bis 21 je Zyklus)	Cytarabin i. v. 3 g/m ² alle 12 Stunden (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus) Placebo oral bid (Tag 8 bis 21 je Zyklus)
	Erhaltung bis zu 12 Zyklen	Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 1 bis 28 je Zyklus)	Placebo oral bid (Tag 1 bis 28 je Zyklus)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RATIFY CPKC412A2301	Behandlungsgruppen	
	Midostaurin (N = 360)	Kontrolle (N = 357)
Alter (Jahre)		
n	359	356
MW (SD)	44,9 (10,41)	45,5 (10,84)
Median (Min; Max)	47,0 (19; 59)	48,0 (18; 60)
Geschlecht – n (%)		
Weiblich	186 (51,7)	212 (59,4)
Männlich	174 (48,3)	145 (40,6)
Körperoberfläche (m²)		
n	360	357
MW (SD)	2,0 (0,29)	1,9 (0,28)
Median (Min; Max)	1,9 (1; 3)	1,9 (1; 3)
ECOG/Zubrod-Status – n (%)		
0	164 (45,6)	142 (39,8)
1	159 (44,2)	168 (47,1)
2	29 (8,1)	36 (10,1)
3	6 (1,7)	9 (2,5)
4	2 (0,6)	2 (0,6)
Region – n (%)		
Nordamerika	121 (33,6)	115 (32,2)
Andere	239 (66,4)	242 (67,8)
Klinischer Beginn der AML – n (%)		
De novo	343 (95,3)	338 (94,7)
Behandlungsassoziiert	0	2 (0,6)
MDS-assoziiert	14 (3,9)	16 (4,5)

Keine Angabe	3 (0,8)	1 (0,3)
Zeit seit der ersten pathologischen Diagnose (Tage)		
n	359	356
MW (SD)	9,4 (77,25)	14,6 (174,28)
Median (Min; Max)	5,0 (-58; 1465)	5,0 (1; 3293)
WHO-Klassifikation – n (%)		
AML mit t(8;21) (q22;q22)	14 (3,9)	7 (2,0)
AML mit inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q22)	11 (3,1)	14 (3,9)
AML mit 11q23-(MLL)-Veränderungen	5 (1,4)	6 (1,7)
AML mit Dysplasie verschiedener Zelllinien nach vorheriger MDS	8 (2,2)	9 (2,5)
AML mit Dysplasie verschiedener Zelllinien ohne vorherige MDS	49 (13,6)	49 (13,7)
Akute basophile Leukämie	0	0
Akute Panmyelosis mit Myelofibrose	1 (0,3)	0
Myeloisches Sarkom	1 (0,3)	1 (0,3)
Andere	253 (70,3)	256 (71,7)
Keine Angabe	18 (5,0)	15 (4,2)
FAB-Klassifikation – n (%)		
Undifferenzierte akute myeloische Leukämie (M0)	15 (4,2)	11 (3,1)
Akute myeloische Leukämie ohne Reifung (M1)	80 (22,2)	85 (23,8)
Akute myeloische Leukämie mit Reifung (M2)	73 (20,3)	65 (18,2)
Akute myelomonozytische Leukämie (M4)	101 (28,1)	86 (24,1)
Akute monozytische Leukämie (M5)	67 (18,6)	79 (22,1)
Akute erythroide Leukämie (M6)	1 (0,3)	3 (0,8)
Akute megakaryoblastische Leukämie (M7)	1 (0,3)	0
Andere	17 (4,7)	21 (5,9)
Keine Angabe	5 (1,4)	7 (2,0)
Extramedulläre Beteiligung – n (%)		
Extramedulläre Beteiligung jedweder Art	57 (15,8)	84 (23,5)
Zentrales Nervensystem	1 (0,3)	2 (0,6)
Peripheres Nervensystem	1 (0,3)	0
Hypertrophie der Mundschleimhaut	38 (10,6)	49 (13,7)
Mediastinale Raumforderung	3 (0,8)	3 (0,8)
Haut	8 (2,2)	16 (4,5)
Andere	12 (3,3)	25 (7,0)
Keine Angabe	1 (0,3)	1 (0,3)
Auerstäbchen – n (%)		
Keine	220 (61,1)	228 (63,9)
Vorhanden	100 (27,8)	102 (28,6)
Nicht untersucht	22 (6,1)	19 (5,3)
Keine Angabe	18 (5,0)	8 (2,2)
FLT3-Mutationen – n (%) [1]		
TKD	83 (23,1)	80 (22,4)
ITD (inkl. Patienten mit TKD und ITD)	276 (76,7)	274 (76,8)
Allelverhältnis <0,7	164 (45,6)	165 (46,2)
Allelverhältnis ≥0,7	112 (31,1)	109 (30,5)
Keine FLT3-Mutation	1 (0,3)	3 (0,8)

ITD – Allelverhältnis [2]		
n	276	273
Keine Angabe	0	1
MW (SD)	1,09 (2,179)	1,42 (3,011)
Median (Min; Max)	0,61 (0,0; 18,1)	0,61 (0,1; 25,2)
ITD – Allelverhältnis nach Kategorie – n (%) [2]		
n	276	274
<0,05 %	2 (0,7)	0
≥0,05 % bis <0,50 %	107 (38,8)	99 (36,1)
≥0,50 % bis <0,7 %	55 (19,9)	65 (23,7)
≥0,7 %	112 (40,6)	109 (39,8)
Keine Angabe	0	1 (0,4)
Hämoglobin (g/l)		
n	345	347
MW (SD)	90,0 (18,96)	92,5 (17,29)
Median (Min; Max)	89,0 (23,0; 157,0)	91,0 (48,0; 161,0)
Periphere Leukozytenzahl (10⁹/l)		
n	351	350
MW (SD)	51,5 (52,94)	54,93 (57,48)
Median (Min; Max)	35,6 (0,6; 421,8)	33,5 (0,8; 329,8)
Periphere Leukozytenzahl nach Kategorie (10⁹/l)		
– n (%)		
<50	217 (60,3)	207 (58,0)
≥50	134 (37,2)	143 (40,1)
Keine Angabe	9 (2,5)	7 (2,0)
Periphere Thrombozytenzahl (10⁹/l)		
n	348	349
MW (SD)	68,1 (69,02)	71,3 (63,80)
Median (Min; Max)	50,0 (2,0; 738,0)	50,0 (8,0; 444,0)
Quelle: Studienbericht Tabellen 11-3, 11-4, 11-5, 11-6.		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Studie **RATIFY** ist eine randomisierte doppelblinde Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin bei Patienten mit neu diagnostizierter AML im Alter von 18 bis unter 60 Jahren. Es musste eine FLT3-Mutation vorliegen. Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine Kombination von Midostaurin mit einer Standardbehandlung in der Induktions- und Konsolidierungsphase sowie eine alleinige Gabe von Midostaurin in einer Erhaltungsphase. Patienten in der Vergleichsgruppe erhielten in der Induktions- bzw. Konsolidierungsphase die jeweilige Standardtherapie in Kombination mit

Placebo. In der Erhaltungsphase erhielten Patienten der Vergleichsgruppe nur noch Placebo (Tabelle 4-9).

Nur Patienten mit Komplettremission nach der Induktionsbehandlung konnten mit einer Konsolidierungstherapie beginnen. Patienten, die nach dem ersten Induktionszyklus noch keine Komplettremission erreicht hatten, erhielten einen zweiten Induktionszyklus. Voraussetzung für den Beginn der Erhaltungsstherapie war die Aufrechterhaltung der Komplettremission bis zum Ende der Konsolidierungsphase.

Die Studienbehandlung sollte nicht fortgeführt werden, falls unter anderem:

- auch nach dem zweiten Induktionszyklus keine Komplettremission erreicht wurde,
- eine Stammzelltransplantation erfolgte,
- in der Konsolidierungsphase ein Rezidiv festgestellt wurde.

Die Patienten verblieben auch nach Beendigung der Studienmedikation in der Studie und wurden hinsichtlich des Überlebens, des Transplantationsstatus und des Auftretens eines Rezidivs (sofern bereits eine Komplettremission erreicht war) weiter beobachtet. Patienten, die nach Abschluss der Studienphasen noch in Komplettremission waren, wurden ebenfalls weiter hinsichtlich des Überlebens, des Auftretens eines Rezidivs und des Transplantationsstatus nachbeobachtet. Patienten, bei denen eine Stammzelltransplantation erfolgt war, wurden ebenfalls hinsichtlich des Überlebens und des Auftretens eines Rezidivs nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt war das *Gesamtüberleben*. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem *Ereignisfreies Überleben*, *Krankheitsfreies Überleben*, *Rate der Komplettremissionen*, *Remissionsdauer*, *Häufigkeit und Zeitpunkt der Stammzelltransplantationen* und *Unerwünschte Ereignisse*.

Studienpopulation

Insgesamt bestand die Studienpopulation aus 717 Patienten, die im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert wurden. Das Durchschnittsalter betrug rund 45 Jahre. In den Kontrollarmen waren etwas mehr Frauen (59,4 %) als Männer (40,6 %) eingeschlossen. Ungefähr 90 % der Patienten wiesen einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf. Rund 75 % der Patienten wiesen eine FLT3-ITD-Mutation auf, knapp die Hälfte davon in einem Allelverhältnis von 0,7 und höher.

Die Studienpopulation besteht zu über 40 % aus in Deutschland rekrutierten Patienten. Die Studie hat damit grundsätzlich eine hohe Aussagekraft für den deutschen Versorgungskontext.

Die Studienpopulation ist damit repräsentativ für die AML-Population in Deutschland. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Für Patienten ab 60 Jahren und älter liegen keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin vor. Es wird aber davon ausgegangen, dass der in der **RATIFY**-Studie für Patienten unter 60 Jahren ermittelte Zusatznutzen auch für ältere Patienten gilt. Hierzu ist anzumerken, dass die in der **RATIFY**-Studie angewendete Altersbeschränkung auf den zur Planung und Rekrutierung üblichen Therapieentscheidungen beruhte. Eine Standardchemotherapie für ältere Patienten war zu jener Zeit nicht etabliert, was sich auch in den noch bis vor kurzem gültigen ELN-Empfehlungen von 2010 spiegelt. In diesen Empfehlungen waren Patienten unter 60 Jahren uneingeschränkt für eine Standardchemotherapie geeignet (4). Die im Jahr 2017 aktualisierten Empfehlungen sehen keine strikte Altersvorgabe mehr vor. Vielmehr entscheidet der allgemeine Gesundheitszustand, also das biologische Alter, über die Eignung zur Standardchemotherapie (5). Dies führt dazu, dass auch deutlich ältere Patienten mit einer Standardchemotherapie behandelt und transplantiert werden.

Zwar zeigt sich, dass ältere Patienten häufiger ein ungünstiges zytogenetisches Risikoprofil oder einen komplexen Karyotyp aufweisen als jüngere Patienten (6). Diese Unterschiede sind vor allem bei Patienten zu beobachten, die nicht für eine Standardchemotherapie in Frage kommen. Bei den Behandlungsoptionen für Patienten, die prinzipiell für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, wird nicht zwischen jüngeren und älteren Patienten unterschieden (7). Bei diesen Patienten wird unabhängig vom chronologischen Alter von einer ähnlichen biologischen und klinischen Konstitution ausgegangen.

Hinzu kommt, dass für Midostaurin geeignete Patienten durch das zwingende Vorhandensein einer FLT3-Mutation in ihren AML-Eigenschaften altersunabhängig ähnlich definiert sind. Nach neuesten Erkenntnissen schließen sich das Vorhandensein einer FLT3-Mutation und komplexe zytogenetische Muster mit einer schlechten Prognose gegenseitig aus (8). Die Prognose wird demnach auch bei älteren Patienten allein durch das Vorhandensein der FLT3-Mutation bestimmt. Komplexe zytogenetische Muster werden bei vorhandener FLT3-Mutation selten beobachtet. Tatsächlich war dies in der **RATIFY**-Studie nur bei 7,1 % der Fälle (9). Es kann davon ausgegangen werden, dass gemäß den Beobachtungen von Papaemmanuil et al. (8) auch ältere Patienten mit FLT3-Mutation nur in seltenen Fällen komplexe zytogenetische Muster aufweisen.

Die Daten der **RATIFY**-Studie sind demnach auch auf ältere FLT3-positive AML-Patienten übertragbar, die laut behandelndem Arzt für eine Standardchemotherapie in Frage kommen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RATIFY							
CPKC412A2301	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie **RATIFY** ist eine randomisierte doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung adäquat verdeckt. Patienten wie Behandler und Untersucher waren verblindet. Alle relevanten Endpunkte wurden berichtet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Andere endpunktübergreifende Verzerrungsrisiken wurden nicht festgestellt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Ereignis-freies Überleben	Krank-heitsfreies Überleben	Komplett-remission	Remis-sionsdauer	Stammzell-transplan-tation	Uner-wünschte Ereignisse
RATIFY	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CPKC412A2301							

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung des Endpunkts *Gesamtüberleben*

Studie	Operationalisierung
RATIFY CPKC412 A2301	<p><u>Auswertungen in der Gesamtpopulation</u></p> <p>Das <i>Gesamtüberleben</i> (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Vier- bzw. Fünfjahresüberleben und die über ein Cox-Regressionsmodell (stratifiziert nach FLT3-Mutationsstatus) berechnete Hazard Ratio (HR). Der p-Wert wurde über einen Log-Rank-Test ermittelt. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben.</p> <p><u>Auswertung ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (Primärer Endpunkt):</u> Zensierungen erfolgten zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, wenn keine Information über den Vitalstatus des Patienten zum 1. April 2015 (Datenschnitt) vorlag.</p> <p><u>Auswertung mit Zensierung nach Stammzelltransplantation:</u> Diese Analyse war als sekundärer Endpunkt definiert und erfolgte analog der primären Analyse und mit zusätzlicher Zensierung von Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten. Die Zensierung erfolgte zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation.</p> <p><u>Auswertung in Subpopulationen</u></p> <p><u>Gesamtüberleben bei Patienten nach Stammzelltransplantation:</u> In einer zusätzlichen Analyse wurde das <i>Gesamtüberleben</i> bei Patienten untersucht, die eine Stammzelltransplantation während der ersten Komplettremission (CR1) erhalten hatten (CR innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung). Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von der Stammzelltransplantation bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Vier- bzw. Fünfjahresüberleben und die über ein Cox-Regressionsmodell (stratifiziert nach FLT3-Mutationsstatus) berechnete Hazard Ratio (HR). Der p-Wert wurde über einen Log-Rank-Test ermittelt. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben.</p> <p><u>Gesamtüberleben in der Erhaltungstherapie:</u> In einer weiteren Analyse wurde das <i>Gesamtüberleben</i> während der Phase der Erhaltungstherapie untersucht. Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von Beginn der Erhaltungstherapie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Es werden nur Patienten ausgewertet, die mit der Erhaltungstherapie begonnen hatten. Die Auswertung erfolgt einmal ohne und einmal mit Zensierung nach Stammzelltransplantation.</p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Vier- bzw. Fünfjahresüberleben und die über ein Cox-Regressionsmodell (stratifiziert nach FLT3-Mutationsstatus) berechnete Hazard Ratio (HR). Der p-Wert wurde über einen Log-Rank-Test ermittelt. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/Operationalisierung	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIFY						
CPKC412A2301						
Ohne Zensurierung bei SZT	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Zensurierung bei SZT	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Überleben nach SZT	niedrig	ja	nein	ja	nein	niedrig
Überleben in der Erhaltung	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene muss für die verschiedenen Auswertungsvarianten separat bewertet werden. Für alle Varianten gilt, dass die Endpunkterheber verblindet waren und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung festzustellen waren. Die Auswertungen des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation (ohne und mit Zensurierung nach Stammzelltransplantation) berücksichtigen außerdem das ITT-Prinzip adäquat.

Einen möglichen Verzerrungsaspekt stellt eine Stammzelltransplantation dar. Patienten, die eine solche erhalten hatten, wurden hinsichtlich des Überlebens weiter beobachtet. Midostaurin erhielten sie ab dem Zeitpunkt der Transplantation aber nicht mehr. Ihre Daten flossen in die primäre Analyse des Gesamtüberlebens unzensuriert ein. Prinzipiell beeinflusst damit der Erfolg oder Misserfolg einer Stammzelltransplantation das Gesamtüberleben in der primären Analyse. Die Verzerrung der Bewertung des Behandlungseffekts von Midostaurin wird hierdurch aber als grundsätzlich gering eingestuft, da diese Auswertung den Behandlungsalltag abbildet. Eine Stammzelltransplantation wurde in den meisten Fällen angestrebt. Midostaurin sollte gemäß Fachinformation zu diesem Zeitpunkt abgesetzt werden. Das Ergebnis der primären Analyse bildet damit das Gesamtüberleben bei Anwendung von Midostaurin gemäß Fachinformation bestmöglich ab. Das Verzerrungspotenzial durch sonstige Aspekte wird somit als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die primäre Analyse wird damit insgesamt ebenfalls als niedrig eingestuft.

Eine Auswertung mit zusätzlicher Zensierung bei Stammzelltransplantation greift den möglichen Verzerrungsaspekt auf. Die Anzahl der Zensierungen ist damit sehr hoch, die Auswertung ermöglicht aber eine Bewertung des Midostaurin-Effekts ohne Einfluss der Stammzelltransplantation. Das Verzerrungspotenzial durch sonstige Aspekte wird damit als niedrig eingestuft. Da alle anderen Aspekte auch für ein niedriges Verzerrungspotenzial sprechen, wird dieses für die Auswertung mit Zensierung bei Stammzelltransplantation als niedrig eingestuft.

Für die Auswertung der Patienten nach Stammzelltransplantation in CR1 gelten grundsätzlich dieselben Überlegungen zum Einfluss der Transplantation wie bereits ausgeführt. Die Analyse gibt insbesondere einen Hinweis darauf, ob durch Midostaurin das Ergebnis der Stammzelltransplantation verbessert werden konnte. Da die Auswertungspopulation durch ein Ereignis während der Studie gebildet wird, ist die randomisierte Gruppeneinteilung in dieser Auswertung aufgehoben. Der Anteil der Patienten mit Stammzelltransplantation in CR1 (bis maximal 30 Tage nach Abbruch der Behandlung) ist in beiden Gruppen jedoch ähnlich (25,6 % vs. 21,0 %; Studienbericht, Tabelle 14.2-6.3). Außerdem war die Zeit bis zur Transplantation in beiden Gruppen ähnlich (Median 136 Tage vs. 128 Tage; Studienbericht, Tabelle 14.2-6.3). Daher wird nicht von einer starken Verzerrung ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial für die Auswertung bei Patienten mit Stammzelltransplantation wird damit insgesamt als niedrig eingestuft.

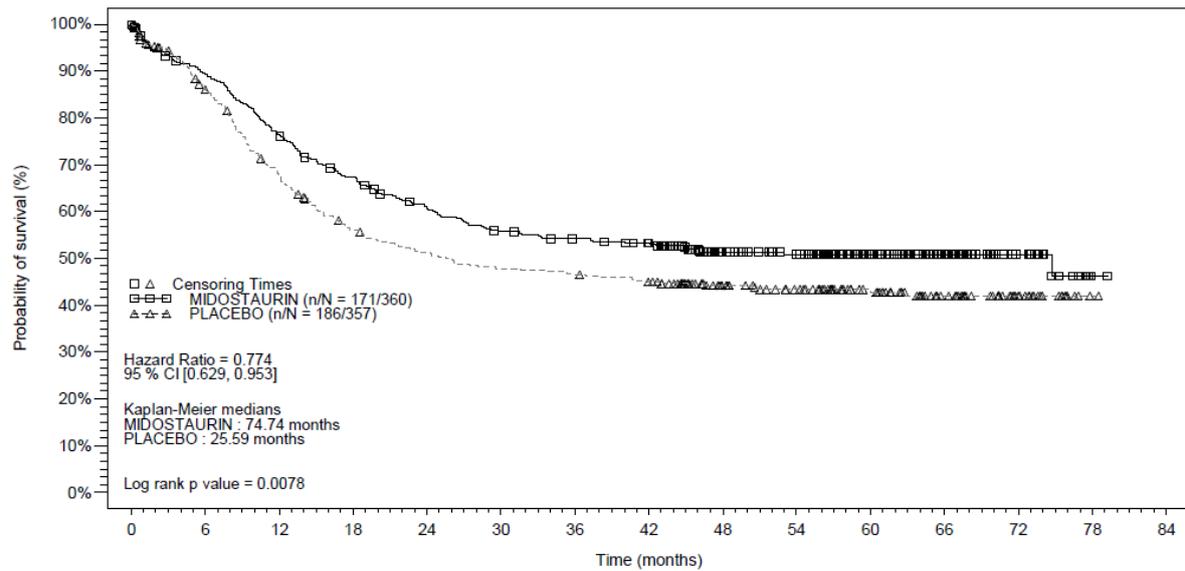
Für die Auswertung des Überlebens in der Erhaltungsphase wurden entsprechend nur die Patienten berücksichtigt, die mit der Erhaltungsphase begonnen hatten. Eine erneute Randomisierung erfolgte nicht, weswegen auch diese Ergebnisse einer möglichen Verzerrung unterliegen können. Da in den Gruppen unterschiedlich viele Patienten mit der Erhaltungstherapie beginnen konnten, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Das gilt für beide Auswertungsvarianten (mit und ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

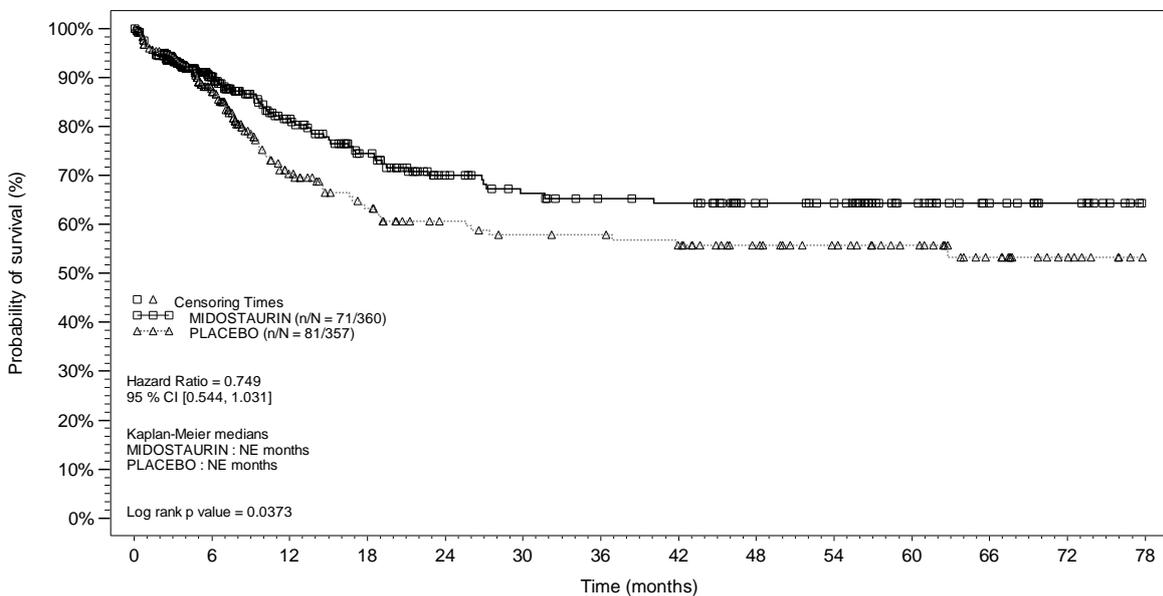
Studie RATIFY CPKC412A2301	Behandlungsgruppen		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin (N = 360)	Kontrolle (N = 357)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Primärer Endpunkt – Auswertung ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation				
Ereignisse – n/N (%)	171/360 (47,5)	186/357 (52,1)		
Median in Monaten [95%-KI]	74,74 [31,54; n. b.]	25,59 [18,63; 42,87]	0,774 [0,629; 0,953]	0,0078 ^a
Vierjahresüberleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,51 [0,46; 0,56]	0,44 [0,39; 0,50]		
Fünfjahresüberleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,51 [0,45; 0,56]	0,43 [0,38; 0,49]		
Auswertung mit Zensierung nach Stammzelltransplantation				
Ereignisse – n/N (%)	71/360 (19,7)	81/357 (22,7)		
Median in Monaten [95%-KI]	n. b. n. b.	n. b. (27,43; n. b.)	0,749 [0,544; 1,031]	0,0373 ^a
Vierjahresüberleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,64 [0,56; 0,71]	0,56 [0,47; 0,63]		
Fünfjahresüberleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,64 [0,56; 0,71]	0,56 [0,47; 0,63]		
n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population; n. b.: nicht bestimmbar. a: Log-Rank-Test; einseitig. p-Werte <0,025 zeigen einen signifikanten Unterschied an. Quelle: Studienbericht Tabellen 11-8, 11-15, 14.2-1.1.				



Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
MIDOSTAURIN	360	314	269	234	208	189	181	174	133	120	77	50	22	1	0
PLACEBO	357	284	221	179	163	152	148	141	110	95	71	45	20	1	0

Logrank test and Cox regression model stratified for FLT3mutation strata used in the randomization

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Auswertung ohne Zensierung bei Stammzelltransplantation (RATIFY)



Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
MIDOSTAURIN	360	192	136	106	80	70	64	62	49	44	27	17	10	0
PLACEBO	357	171	97	77	64	59	58	54	44	37	29	17	8	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization.
Source: Figure 14.2-1.2

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Auswertung mit Zensierung bei Stammzelltransplantation (RATIFY)

Das Mortalitätsrisiko wurde durch Midostaurin signifikant um 23 % im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Die mediane Überlebensdauer unterscheidet sich zwischen den Gruppen deutlicher als die Hazard Ratio annehmen lässt. Diese Divergenz lässt sich möglicherweise durch den Plateau-Effekt in der Überlebenszeitkurve erklären. Das Fünfjahresüberleben lag im Midostaurin-Arm bei 51 %, im Kontrollarm bei 43 %. Der Anteil der Zensierungen war in beiden Armen ähnlich. Die meisten Zensierungen (52,5 % bzw. 47,9 % der Patienten; Studienbericht, Tabelle 14.2-1.1) erfolgten, weil die Patienten zum Analysezeitpunkt noch lebten. Nur rund 10 % der Patienten wurden wegen fehlender Informationen zensiert.

Die Auswertung des Gesamtüberlebens mit Zensierung bei Stammzelltransplantation zeigt ähnliche Ergebnisse. Unter Midostaurin wurde eine tendenzielle Reduktion des Mortalitätsrisikos um 25 % erzielt. Der Anteil der Zensierungen war in beiden Gruppen ähnlich (80,3 % bzw. 77,3 % der Patienten; Studienbericht, Tabelle 14.2-1.1). Die meisten Zensierungen erfolgten in dieser Analyse aufgrund von Stammzelltransplantationen (59,4 % bzw. 55,2 % der Patienten; Studienbericht, Tabelle 14.2-1.1).

Auswertung der Patienten nach Stammzelltransplantation in CR1

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse für Patienten nach Stammzelltransplantation in CR1 (RATIFY)

Studie RATIFY CPKC412A2301	Behandlungsgruppen		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin (N = 360)	Kontrolle (N = 357)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Auswertung der Patienten nach Stammzelltransplantation in CR1				
Ereignisse – n/N' (%)	28/92 (30,4)	32/75 (42,7)		
Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	n. b. [n. b.]	n. b. [20,44; n. b.]	0,631 [0,379; 1,051]	0,0371 ^a
Vierjahresüberleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,69 [0,58; 0,78]	0,56 [0,43; 0,66]		
Fünfjahresüberleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,69 [0,58; 0,78]	0,56 [0,43; 0,66]		
n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population; N': Anzahl Patienten mit Stammzelltransplantation in CR1; n. b.: nicht bestimmbar.				
a: Log-Rank-Test, einseitig. p-Werte <0,025 zeigen einen signifikanten Unterschied an.				
Quelle: Studienbericht Tabelle 14.2-7.3				

Das Gesamtüberleben bei Patienten, die eine Stammzelltransplantation während der ersten Komplettremission (CR1) erhalten hatten (CR innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung), zeigt eine Risikoreduktion von 37 % durch Midostaurin.

Der Anteil der Zensierungen ist im Midostaurin-Arm tendenziell etwas höher als in der Vergleichsgruppe (69,6 % bzw. 57,3 %; Studienbericht Tabelle 14.2-7.3). Die Zensierungen erfolgten aber hauptsächlich, weil die Patienten zum Analysezeitpunkt noch lebten (60,9 % bzw. 53,3 %). Sie sind damit eher Ausdruck des Überlebensvorteils unter Midostaurin und weniger einer potenziellen Verzerrung geschuldet.

Analyse des Gesamtüberlebens in der Phase der Erhaltungstherapie

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse ab Beginn der Erhaltungsphase (RATIFY)

Studie RATIFY CPKC412A2301	Behandlungsgruppen		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin (N = 360)	Kontrolle (N = 357)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Auswertung ohne Zensierung bei Stammzelltransplantation				
Ereignisse – n/N' (%)	41/120 (34,2)	32/85 (37,6)		
Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	n. b. [66,27; n. b.]	n. b. [56,31; n. b.]		
Vierjahresüberleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,66 [0,56; 0,73]	0,63 [0,51; 0,72]		
Fünfjahresüberleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,66 [0,56; 0,73]	0,60 [0,48; 0,70]	0,802 [0,504; 1,276]	0,1754 ^a
Auswertung mit Zensierung bei Stammzelltransplantation				
Ereignisse – n/N' (%)	12/120 (10,0)	18/85 (21,2)		
Median in Monaten; [95%-KI]	n. b. n. b.	n. b. n. b.		
Vierjahresüberleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,86 [0,77; 0,92]	0,76 [0,64; 0,84]		
Fünfjahresüberleben KM-Schätzer [95%-KI]	0,86 [0,77; 0,92]	0,72 [0,57; 0,82]	0,467 [0,225; 0,972]	0,0186 ^a
n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population; N': Anzahl Patienten in der Erhaltungsphase; n. b.: nicht bestimmbar.				
a: Log-Rank-Test, einseitig. p-Werte <0,025 zeigen einen signifikanten Unterschied an.				
Quelle: Studienbericht Tabelle 14.2-7.1				

Die Auswertung des Gesamtüberlebens in der Erhaltungsphase zeigt eine numerische Risikoreduktion um 20 % durch Midostaurin. Zensierungen erfolgten in beiden Armen ähnlich häufig (65,8 % bzw. 62,4 %; Studienbericht Tabelle 14.2-7.1) und hauptsächlich, weil die Patienten zum Analysezeitpunkt noch lebten (57,5 % bzw. 60,0 %; Studienbericht Tabelle 14.2-7.1).

Wurden Patienten mit Stammzelltransplantation zensiert, zeigte sich eine signifikante Reduktion der Mortalität um 53 %. Zensierungen erfolgten in dieser Auswertung im Midostaurin-Arm häufiger (90,0 % bzw. 78,8 %; Studienbericht Tabelle 14.2-7.1). Sie erfolgten zum einen, weil die Patienten zum Analysezeitpunkt noch lebten (42,5 % bzw. 48,2 %; Studienbericht Tabelle 14.2-7.1), und zum anderen aufgrund von Stammzelltransplantationen (40,0 % bzw. 28,2 %; Studienbericht Tabelle 14.2-7.1). Letzteres war im Midostaurin-Arm häufiger der Fall als im Vergleichsarm.

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

Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt.

Die Studienpopulation besteht zu über 40 % aus in Deutschland rekrutierten Patienten und ist damit repräsentativ für die AML-Population in Deutschland (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher können die Ergebnisse zum Endpunkt *Gesamt mortalität* auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Ereignisfreies Überleben – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts *Ereignisfreies Überleben*

Studie	Operationalisierung
RATIFY CPKC412 A2301	<p>Hauptanalysen:</p> <p>Das <i>Ereignisfreie Überleben</i> (Event-free Survival, EFS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Ausbleiben einer Komplettremission in den ersten 60 Tagen nach Therapiebeginn, bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache (es wird der Zeitpunkt des zuerst eintretenden Ereignisses gewertet).</p> <p>Die Definition des 60-Tage-Fensters beruht auf der Annahme, dass die Induktionsphase maximal 60 Tage dauert und per Studiendesign eine Komplettremission erreicht sein muss, um mit der möglichen Konsolidierungsphase zu beginnen. Ist also innerhalb von 60 Tagen keine Komplettremission erreicht, kann dies als initiales Versagen der Induktionstherapie gewertet werden.</p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für den Anteil der nach fünf Jahren ereignisfreien Patienten und für die mediane ereignisfreie Zeit sowie die über ein Cox-Regressionsmodell (stratifiziert nach FLT3-Mutationsstatus) berechnete Hazard Ratio (HR). Der p-Wert wurde über einen Log-Rank-Test ermittelt.</p> <p><u>Auswertung ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation:</u></p> <p>Zensierungen erfolgten zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, wenn keine Information über den Status des Patienten zum 1. April 2015 (Datenschnitt) vorlag.</p> <p><u>Auswertung mit Zensierung nach Stammzelltransplantation:</u></p> <p>Ein weiterer sekundärer Endpunkt ist die Auswertung mit zusätzlicher Zensierung von Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten. Diese Zensierung erfolgte zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Geänderte Zeitfenster für die Definition des Therapieversagens: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausbleiben einer Komplettremission während der Induktionsphase. ○ Ausbleiben einer Komplettremission bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch. • Ereigniszeitpunkt für ein Therapieversagen (keine Komplettremission innerhalb der ersten 60 Tage) wurde auf „Tag 1“ festgelegt. • Zensierung von Patienten mit Rezidiv bei unklarem Ereignisdatum (nach ≥ 2 fehlenden Untersuchungen). <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für die mediane ereignisfreie Zeit sowie die über ein Cox-Regressionsmodell (stratifiziert nach FLT3-Mutationsstatus) berechnete Hazard Ratio (HR). Der p-Wert wurde über einen Log-Rank-Test ermittelt.</p> <p><u>Definition von Komplettremission und Rezidiv:</u></p> <p>Eine Komplettremission galt als erreicht, wenn im peripheren Blut mindestens 1.000 Neutrophile und mindestens 100.000 Thrombozyten je μl zu finden waren, jedoch keine leukämischen Blasten. Die Zahl der Erythrozyten musste sich soweit erholt haben, dass keine Transfusion nötig war. Die Zellularität im Knochenmark musste angemessen sein, es durften keine Auerstäbchen zu finden sein und der Blastenanteil musste unter 5 % liegen. Es durften keine extramedullären Manifestationen der Leukämie feststellbar sein.</p> <p>Ein Rezidiv lag vor, wenn nach einer Komplettremission zirkulierende Blasten festzustellen waren, die nicht mit einer überschießenden Reaktion nach Erholung von der myelosuppressiven Therapie zu erklären waren. Ebenso galt die Entwicklung extramedullärer Manifestationen als Rezidiv sowie ein erneuter Anstieg des Blastenanteils im Knochenmark auf über 5 % als Rezidiv, sofern dies keine anderen erkennbaren Ursachen hatte.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Ereignisfreies Überleben* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIFY CPKC412A2301						
Ereignisfreies Überleben	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet. Für alle Auswertungsvarianten gilt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung festzustellen waren.

Einen möglichen Verzerrungsaspekt stellt auch für den Endpunkt *Ereignisfreies Überleben* eine Stammzelltransplantation dar. Patienten, die eine solche erhalten hatten, wurden hinsichtlich des Überlebens und des Auftretens eines Rezidivs weiter beobachtet. Midostaurin erhielten sie ab dem Zeitpunkt der Transplantation aber nicht mehr. Prinzipiell beeinflusste damit der Erfolg oder Misserfolg der Stammzelltransplantation das *Ereignisfreie Überleben*. Die Verzerrung für eine Bewertung des Behandlungseffekts von Midostaurin wird hierdurch aber als grundsätzlich gering eingestuft. Das Ergebnis der Analyse ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation bildet das *Ereignisfreie Überleben* bei Anwendung von Midostaurin gemäß Fachinformation bestmöglich ab. Alle Auswertungen mit zusätzlicher Zensierung bei Stammzelltransplantation greifen den möglichen Verzerrungsaspekt durch die Transplantation auf. Das Verzerrungspotenzial durch sonstige Aspekte wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Die geänderten Zeitfenster und Definitionen des Ereigniszeitpunkts für ein Therapieversagen in den Sensitivitätsanalysen haben keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Gleiches gilt für die Auswertung mit Zensierung bei einem Rezidiv unklaren Ereigniszeitpunkts.

Für den Endpunkt *Ereignisfreies Überleben* kann daher insgesamt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt *Ereignisfreies Überleben EFS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)

Studie RATIFY CPKC412A2301	Behandlungsgruppen		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin (N = 360)	Kontrolle (N = 357)	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Auswertung ohne Zensierung bei Stammzelltransplantation				
Ereignisse – n/N (%)	256/360 (71,1)	280/357 (78,4)		
Therapieversagen ^a	147 (40,8)	166 (46,5)		
Rückfall	91 (25,3)	90 (25,2)		
Tod	18 (5,0)	24 (6,7)		
EFS: Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	8,18 [5,42; 10,68]	2,99 [1,91; 5,91]		
Ereignisfrei nach 5 Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,28 [0,23; 0,33]	0,19 [0,15; 0,24]	0,784 [0,662; 0,930]	0,0024
Auswertung mit Zensierung bei Stammzelltransplantation				
Ereignisse – n/N' (%)	224/360 (62,2)	242/357 (67,8)		
Therapieversagen ^a	147 (40,8)	166 (46,5)		
Rückfall	75 (20,8)	68 (19,0)		
Tod	2 (0,6)	8 (2,2)		
EFS: Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	8,31 [5,78; 10,68]	2,83 [1,91; 5,91]		
Ereignisfrei nach 5 Jahren KM-Schätzer [95%-KI]	0,25 [0,20; 0,31]	0,21 [0,16; 0,27]	0,813 [0,677; 0,975]	0,0124
Sensitivitätsanalysen				
Berücksichtigung aller CR in der Induktionsphase				
EFS: Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	10,15 [8,05; 13,90]	5,55 [2,89; 6,70]	0,728 [0,613; 0,866]	0,0001
Berücksichtigung aller CR in der Induktionsphase mit Zensierung bei SZT				
EFS: Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	10,05 [8,08; 13,73]	5,55 [2,83; 6,77]	0,762 [0,633; 0,918]	0,0019

Berücksichtigung aller CR bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch				
EFS: Median in Monaten;	11,37	6,18	0,735	0,0002
KM-Schätzer [95%-KI]	[8,74; 15,31]	[4,83; 7,52]	[0,617; 0,875]	
Berücksichtigung aller CR bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch mit Zensierung bei SZT				
EFS: Median in Monaten;	11,07	6,01	0,772	0,0034
KM-Schätzer [95%-KI]	[9,10; 14,78]	[4,73; 7,52]	[0,640; 0,933]	
Zeitpunkt des Therapieversagens (keine CR innerhalb von 60 Tagen) als „Tag 1“				
EFS: Median in Monaten;	8,18	3,58	0,783	0,0017
KM-Schätzer [95%-KI]	[5,42; 10,68]	[0,03; 5,91]	[0,659; 0,929]	
Zeitpunkt des Therapieversagens (keine CR innerhalb von 60 Tagen) als „Tag 1“ mit Zensierung bei SZT				
EFS: Median in Monaten;	8,31	2,99	0,813	0,0118
KM-Schätzer [95%-KI]	[5,78; 11,07]	[0,03; 5,91]	[0,676; 0,977]	
Nicht-Berücksichtigung aller Rezidive mit unklarem Zeitpunkt				
EFS: Median in Monaten;	8,18	2,99	0,792	0,0034
KM-Schätzer [95%-KI]	[5,42; 10,68]	[1,91; 5,91]	[0,668; 0,939]	
Nicht-Berücksichtigung aller Rezidive mit unklarem Zeitpunkt mit Zensierung bei SZT				
EFS: Median in Monaten;	8,31	2,83	0,820	0,0160
KM-Schätzer [95%-KI]	[5,78; 10,68]	[1,91; 5,91]	[0,683; 0,984]	

n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population.
a: Ausbleiben einer Komplettremission in den ersten 60 Tagen nach Behandlungsbeginn.
b: Log-Rank-Test, einseitig. p-Werte <0,025 zeigen einen signifikanten Unterschied an.
Quelle: Studienbericht Tabellen 11-9, 11-16, 14.2-2.4, 14.2-2.5, 14.2-2.6 und 14.2-2.7.

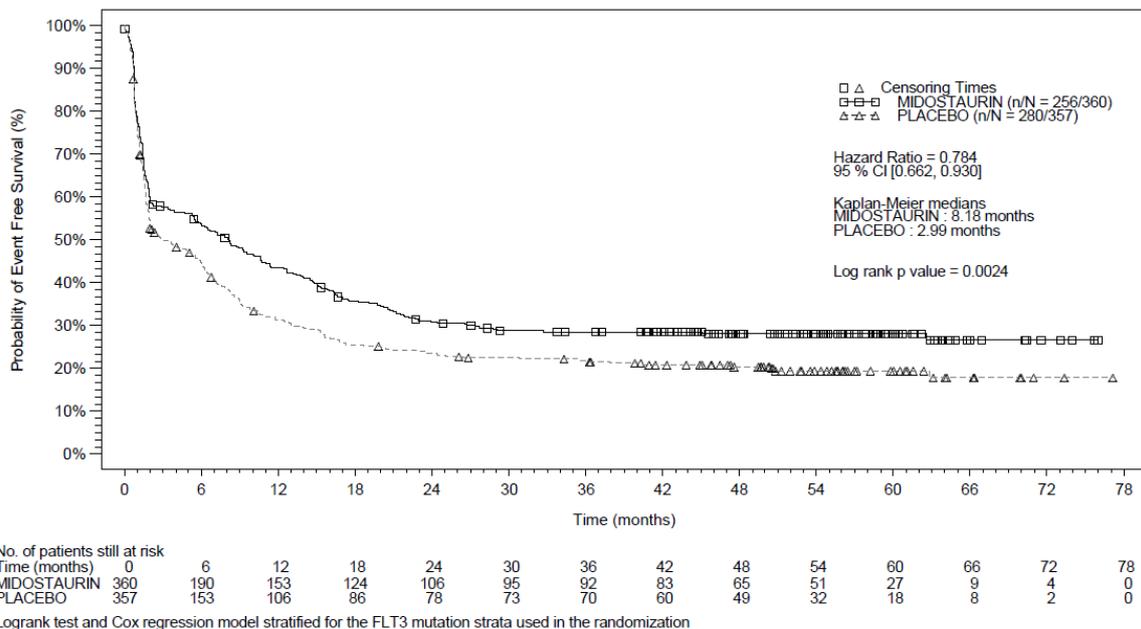


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Auswertung ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (RATIFY)

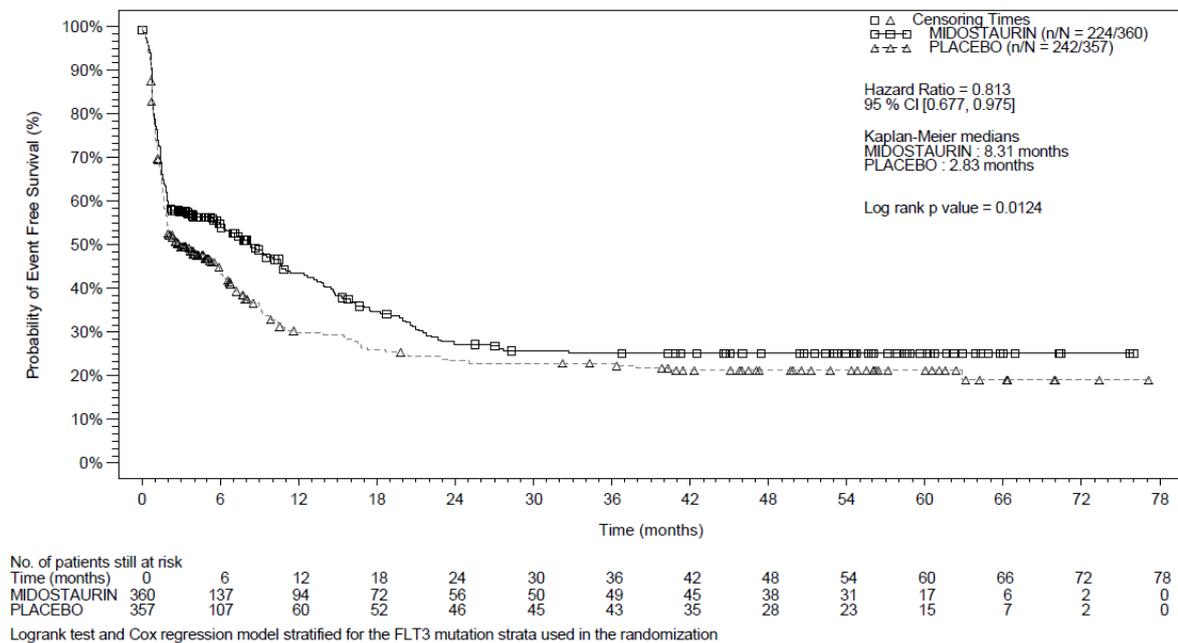


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt *Ereignisfreies Überleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Auswertung mit Zensierung nach Stammzelltransplantation (RATIFY)

Das mediane *Ereignisfreie Überleben* betrug im Midostaurin-Arm rund acht Monate und im Kontrollarm rund drei Monate. Nach fünf Jahren waren 28 % der Midostaurin-Patienten ohne Ereignis, im Kontrollarm lag der Anteil bei 19 %. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Midostaurin signifikant um 22 % reduziert. Der Anteil der Zensierungen war im Midostaurin-Arm etwas höher als im Vergleichsarm (28,9 % vs. 21,6 %; Studienbericht, Tabelle 14.2-2.1), wobei bis auf einen Fall im Midostaurin-Arm alle Zensierungen erfolgten, weil die betroffenen Patienten zum Analysezeitpunkt noch in Remission waren. Eine Auswertung unter Zensierung nach Stammzelltransplantation kommt zu einem ähnlichen Ergebnis.

Die Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung verschiedener Zeitfenster für das Auftreten einer Komplettremission sowie unter Berücksichtigung früherer Zensierung von Rezidiven unklaren Zeitpunkts bestätigen die Ergebnisse des Endpunkts.

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

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine vergleichende Studie identifiziert wurde.

Die Studienpopulation besteht zu über 40 % aus in Deutschland rekrutierten Patienten und ist damit repräsentativ für die AML-Population in Deutschland (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher können die Ergebnisse zum Endpunkt *Ereignisfreies Überleben* auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3 Krankheitsfreies Überleben – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts *Krankheitsfreies Überleben*

Studie	Operationalisierung
RATIFY CPKC412 A2301	<p><u>Auswertungen in der Gesamtpopulation</u></p> <p>Das <i>Krankheitsfreie Überleben</i> (<i>disease-free survival</i>, DFS) war definiert als die Zeit vom Erreichen der Komplettremission bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der Ursache (es wird der Zeitpunkt des zuerst eintretenden Ereignisses gewertet). Die Analyse schließt nur Patienten ein, die innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn eine Komplettremission erreicht hatten.</p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für den Anteil der nach fünf Jahren krankheitsfreien Patienten und für die mediane krankheitsfreie Zeit sowie die über ein Cox-Regressionsmodell (stratifiziert nach FLT3-Mutationsstatus) berechnete Hazard Ratio (HR). Der p-Wert wurde über einen Log-Rank-Test ermittelt.</p> <p><u>Auswertung ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation:</u></p> <p>Zensierungen erfolgten zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, wenn keine Information über den Status des Patienten zum 1. April 2015 (Datenschnitt) vorlag.</p> <p><u>Auswertung mit Zensierung nach Stammzelltransplantation:</u></p> <p>Als weiterer sekundärer Endpunkt erfolgte eine Auswertung mit zusätzlicher Zensierung von Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten. Die Zensierung erfolgte zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Geänderte Zeitfenster für eine Komplettremission: <ul style="list-style-type: none"> ○ Berücksichtigung aller Komplettremissionen während der Induktionsphase. ○ Berücksichtigung aller Komplettremissionen bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch. • Zensierung von Patienten mit Rezidiv bei unklarem Ereignisdatum. <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für die mediane ereignisfreie Zeit sowie die über ein Cox-Regressionsmodell (stratifiziert nach FLT3-Mutationsstatus) berechnete Hazard Ratio (HR). Der p-Wert wurde über einen Log-Rank-Test ermittelt.</p> <p><u>Auswertungen in den Subpopulationen</u></p> <p><u>Subpopulation der Patienten mit Stammzelltransplantation in CR1:</u></p> <p>In einer zusätzlichen Analyse wurde das <i>Krankheitsfreie Überleben</i> bei Patienten untersucht, die eine Stammzelltransplantation während der ersten Komplettremission (CR1) erhalten hatten (CR innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung). Gezählt wurden Ereignisse ab dem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation.</p> <p><u>Analyse nach Beginn der Erhaltungsphase:</u></p> <p>Das <i>Krankheitsfreie Überleben</i> während der einjährigen Erhaltungsphase wurde definiert als Zeit von Beginn der Erhaltungsphase bis zum Rezidiv oder Tod des Patienten, ungeachtet der Ursache. Für diese Analyse wurden diejenigen Patienten ausgewertet, die eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn erreicht hatten und in Remission mit der Erhaltungsphase begonnen hatten.</p> <p><u>Analyse nach Ende der Erhaltungsphase:</u></p> <p>Das <i>Krankheitsfreie Überleben</i> nach der einjährigen Erhaltungsphase wurde definiert als Zeit von Ende der Erhaltungsphase bis zum Rezidiv oder Tod des Patienten, ungeachtet der Ursache. Für diese Analyse wurden diejenigen Patienten ausgewertet, die eine Komplettremission</p>

innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn erreicht hatten, die Medikation bis zum Ende der Erhaltungsphase eingenommen hatten (Einnahme über mindestens 335 Tage) und die nach der Erhaltungsphase noch immer in Remission waren.

Definition von Komplettremission und Rezidiv:

Eine Komplettremission galt als erreicht, wenn im peripheren Blut mindestens 1.000 Neutrophile und mindestens 100.000 Thrombozyten je μl zu finden waren, jedoch keine leukämischen Blasten. Die Zahl der Erythrozyten musste sich soweit erholt haben, dass keine Transfusion nötig war. Die Zellularität im Knochenmark musste angemessen sein, es durften keine Auerstäbchen zu finden sein und der Blastenanteil musste unter 5 % liegen. Es durften keine extramedullären Manifestationen der Leukämie feststellbar sein.

Ein Rezidiv lag vor, wenn nach einer Komplettremission zirkulierende Blasten festzustellen waren, die nicht mit einer überschießenden Reaktion nach Erholung von der myelosuppressiven Therapie zu erklären waren. Ebenso als **Rezidiv** galten die Entwicklung extramedullärer Manifestationen sowie ein erneuter Anstieg des Blastenanteils im Knochenmark auf über 5 %, sofern dies keine anderen erkennbaren Ursachen hatte.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Krankheitsfreies Überleben* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/Operationalisierung	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIFY CPKC412A2301						
Krankheitsfreies Überleben	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet. Für alle Auswertungsvarianten gilt, dass die Endpunkterheber verblindet waren und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung festzustellen waren.

In die Auswertung des Endpunkts *Krankheitsfreies Überleben* werden nur Patienten eingeschlossen, die eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen erreicht hatten. Die

Randomisierung ist in dieser Auswertung daher nicht aufrechterhalten. Es muss von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden. Die geänderten Zeitfenster für die Berücksichtigung einer Komplettremission in den Sensitivitätsanalysen haben keinen weiteren Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Gleiches gilt für die Auswertung mit Zensierung bei einem Rezidiv unklaren Ereigniszeitpunkts.

Einen weiteren möglichen Verzerrungsaspekt stellt auch für diesen Endpunkt eine Stammzelltransplantation dar. Hier gilt wie bei den Endpunkten *Gesamtüberleben* und *Ereignisfreies Überleben*, dass dieser Aspekt aber nur ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt. Dies gilt für die Auswertungen ohne und mit Zensierung nach Stammzelltransplantation gleichermaßen.

Insgesamt muss für den Endpunkt *Krankheitsfreies Überleben* aufgrund der nicht aufrechterhaltenen Randomisierung für alle Auswertungen von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

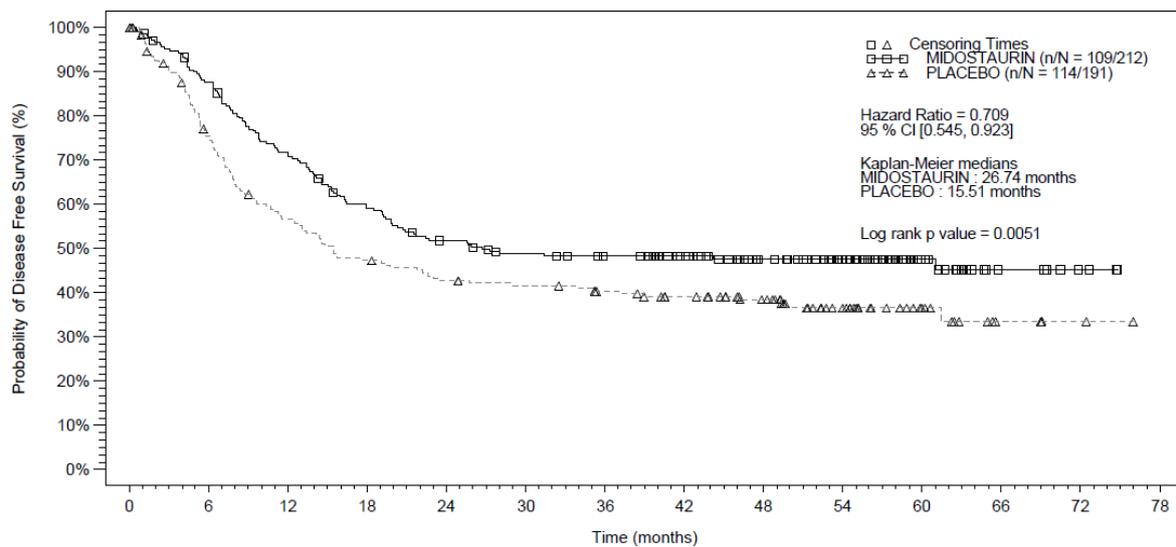
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Endpunkt *Krankheitsfreies Überleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)

Studie RATIFY CPKC412A2301	Behandlungsgruppen		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin (N = 360)	Kontrolle (N = 357)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Auswertung ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation^a				
Ereignisse – n/N' (%) ^a	109/212 (51,4)	114/191 (59,7)		
• Rezidiv	91 (42,9)	90 (47,1)		
• Tod	18 (8,5)	24 (12,6)		
DFS: Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	26,74 [19,35; n. b.]	15,51 [11,33; 23,46]		
Krankheitsfrei nach 5 Jah- ren; KM-Schätzer [95%-KI]	0,48 [0,41; 0,54]	0,37 [0,29; 0,44]	0,709 [0,545; 0,923]	0,0051
Auswertung mit Zensierung nach Stammzelltransplantation^a				
Ereignisse – n/N' (%)	77/212 (36,3)	76/191 (39,8)		
• Rezidiv	75 (35,4)	68 (35,6)		
• Tod	2 (0,9)	8 (4,2)		
DFS: Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	20,27 [16,33; n. b.]	15,70 [9,46; 37,06]		
Krankheitsfrei nach 5 Jah- ren; KM-Schätzer [95%-KI]	0,43 [0,34; 0,51]	0,40 [0,31; 0,49]	0,760 [0,552; 1,044]	0,0447

Sensitivitätsanalysen				
Berücksichtigung aller CR der Induktionsphase (ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation)^a				
DFS: Median in Monaten;	28,06	14,13	0,663	0,0006
KM-Schätzer [95%-KI]	[19,81; n. b.]	[10,32; 19,75]	[0,516; 0,853]	
Berücksichtigung aller CR der Induktionsphase (mit Zensierung nach Stammzelltransplantation)^a				
DFS: Median in Monaten;	20,70	14,49	0,721	0,0150
KM-Schätzer [95%-KI]	[16,43; n. b.]	[9,23; 21,75]	[0,536; 0,970]	
Berücksichtigung aller CR bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch (ohne Zensierung nach SZT)^a				
DFS: Median in Monaten;	27,30	14,13	0,679	0,0009
KM-Schätzer [95%-KI]	[19,78; n. b.]	[10,68; 19,75]	[0,531; 0,867]	
Berücksichtigung aller CR bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch (mit Zensierung nach SZT)^a				
DFS: Median in Monaten;	19,88	14,49	0,742	0,0219
KM-Schätzer [95%-KI]	[16,30; n. b.]	[9,23; 21,75]	[0,555; 0,993]	
Zensierung von Rezidiven unklaren Zeitpunkts (ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation)^a				
DFS: Median in Monaten;	26,74	15,51	0,725	0,0084
KM-Schätzer [95%-KI]	[19,35; n. b.]	[11,53; 29,01]	[0,556; 0,945]	
Zensierung von Rezidiven unklaren Zeitpunkts (mit Zensierung nach Stammzelltransplantation)^a				
DFS: Median in Monaten;	20,27	15,74	0,781	0,0638
KM-Schätzer [95%-KI]	[16,33; n. b.]	[9,46; 38,90]	[0,567; 1,074]	

n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population; N': Anzahl der Patienten mit Komplettremission; n. b.: nicht bestimmbar.
a: Datenschnitt zum 1. April 2015.
Quelle: Studienbericht Tabellen 14.2.-4.1, 14.2-4.2, 14.2-4.3 und 14.2-4.4.



No. of patients still at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
MIDOSTAURIN	212	183	147	121	104	95	90	80	62	46	22	7	3	0
PLACEBO	191	137	102	85	76	72	66	59	48	29	14	5	2	0

Logrank test and Cox regression model stratified for the FLT3 mutation strata used in the randomization

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt *Krankheitsfreies Überleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)

Das mediane *Krankheitsfreie Überleben* für Patienten betrug im Midostaurin-Arm rund 27 Monate und im Kontrollarm rund 16 Monate. Nach fünf Jahren waren 48 % der Midostaurin-Patienten am Leben und ohne Rezidiv, im Kontrollarm lag der Anteil bei 37 %. Das Risiko für ein Rezidiv bzw. für einen AML-bedingten Tod wurde durch Midostaurin signifikant um 29 % reduziert. Der Anteil der Zensierungen war in der Midostaurin-Gruppe höher als in der Vergleichsgruppe (48,6 % vs. 40,3 %; Studienbericht, Tabelle 14.2.-4.1). Alle Zensierungen erfolgten, weil die betroffenen Patienten zum Zeitpunkt der Analyse noch in Remission waren.

Wenn auch Patienten mit Stammzelltransplantation in der Auswertung zensiert wurden, konnte ein ähnliches Ergebnis zum Endpunkt *Krankheitsfreie Überleben* beobachtet werden. Midostaurin reduzierte hier das Risiko um 24 %.

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse.

Subpopulation der Patienten mit Stammzelltransplantation in CR1

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt *Krankheitsfreies Überleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Ergebnisse für Patienten mit Stammzelltransplantation in CR1 (RATIFY)

Studie RATIFY CPKC412A2301	Behandlungsgruppen		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin (N = 360)	Kontrolle (N = 357)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Auswertung der Patienten mit Stammzelltransplantation in CR1				
Ereignisse – n/N' (%)	35/90 (38,9)	41/72 (56,9)		
• Rückfall	17 (18,9)	25 (34,7)		
• Tod	18 (20,0)	16 (22,2)		
DFS: Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	n. b. [37,98; n. b.]	18,69 [8,61; n. b.]		
Krankheitsfrei nach 5 Jahren; KM-Schätzer [95%-KI]	0,61 [0,50; 0,70]	0,39 [0,27; 0,52]	0,548 [0,346; 0,867]	0,0045
n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population; N': Anzahl der Patienten mit Stammzelltransplantation in CR1; n. b.: nicht bestimmbar.				
Quelle: Studienbericht Tabelle 14.2-7.4				

Das *Krankheitsfreie Überleben* bei Patienten, die eine Stammzelltransplantation während der ersten Komplettremission (CR1) erhalten hatten (innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung), zeigt eine Risikoreduktion von 55 % durch Midostaurin. Auch in dieser Analyse lag der Anteil der Zensierungen im Midostaurin-Arm höher (61,1 % vs. 43,1 %;

Studienbericht, Tabelle 14.2-7.4). Alle Zensierungen erfolgten, weil die betroffenen Patienten zum Analysezeitpunkt noch in Remission waren.

Analyse des Krankheitsfreien Überlebens in verschiedenen Studienphasen

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt *Krankheitsfreies Überleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY) – Ergebnisse der einjährigen Erhaltungsphase

Studie RATIFY CPKC412A2301	Behandlungsgruppen		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin (N = 360)	Kontrolle (N = 357)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Krankheitsfreies Überleben von Beginn der einjährigen Erhaltungsphase an, ohne Zensierung nach SZT				
Ereignisse – n/N' (%)	53/105 (50,5)	31/69 (44,9)		
• Rezidiv	49 (46,7)	29 (42,0)		
• Tod	4 (3,8)	2 (2,9)		
DFS: Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	26,58 [14,39; n. b.]	56,31 [17,48; n. b.]	1,073 [0,686; 1,678]	0,6212
Krankheitsfreies Überleben von Beginn der einjährigen Erhaltungsphase an, mit Zensierung nach SZT				
Ereignisse– n/N' (%)	49/105 (46,7)	30/69 (43,5)		
• Rezidiv	49 (46,7)	29 (42,0)		
• Tod	0	1 (1,4)		
DFS: Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	26,58 [13,83; n. b.]	n. b. [17,48; n. b.]	1,046 [0,662; 1,654]	0,5767
Krankheitsfreies Überleben nach der einjährigen Erhaltungsphase, ohne Zensierung nach SZT				
Ereignisse – n/N' (%)	16/59 (27,1)	9/41 (22,0)		
• Rezidiv	16 (27,1)	7 (17,1)		
• Tod	0	2 (4,9)		
DFS: Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	n. b. [n. b.]	n. b. [45,31; n. b.]	1,419 [0,625; 3,222]	0,7999
n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population; N': Anzahl der Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen; n. b.: nicht bestimmbar.				
Quelle: Studienbericht Tabellen 14.2-4.5 und 14.2-7.2				

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

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine vergleichende Studie identifiziert wurde.

Die Studienpopulation besteht zu über 40 % aus in Deutschland rekrutierten Patienten und ist damit repräsentativ für die AML-Population in Deutschland (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher können die Ergebnisse zum Endpunkt *Krankheitsfreies Überleben* auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.4 Komplettremission – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts *Komplettremission*

Studie	Operationalisierung
RATIFY CPKC412 A2301	<p>Hauptanalysen:</p> <p>Der Endpunkt <i>Komplettremission</i> war definiert als der Anteil der Patienten, die eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn erreicht hatten.</p> <p>Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird angegeben als Differenz der Anteile mit Wald-95%-Konfidenzintervall. Der p-Wert wurde auf Basis eines einseitigen Cochran-Mantel-Hanszel-Tests ermittelt, wobei auf die FLT3-Strata adjustiert wurde.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <p>Zwei Sensitivitätsanalysen berücksichtigen unterschiedliche Zeitpunkte des Erreichens einer Komplettremission:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Berücksichtigung aller Komplettremissionen während der Induktionsphase. ○ Berücksichtigung aller Komplettremissionen bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch. <p>Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird angegeben als Differenz der Anteile mit Wald-95%-Konfidenzintervall. Der p-Wert wurde auf Basis eines einseitigen Cochran-Mantel-Hanszel-Tests ermittelt, wobei auf die FLT3-Strata adjustiert wurde.</p> <p>Definition von Komplettremission:</p> <p>Eine Komplettremission galt als erreicht, wenn im peripheren Blut mindestens 1.000 Neutrophile und mindestens 100.000 Thrombozyten je μl zu finden waren, jedoch keine leukämischen Blasten. Die Zahl der Erythrozyten musste sich soweit erholt haben, dass keine Transfusion nötig war. Die Zellularität im Knochenmark musste angemessen sein, es durften keine Auerstäbchen zu finden sein und der Blastenanteil musste unter 5 % liegen. Es durften keine extramedullären Manifestationen der Leukämie feststellbar sein. Komplettremissionen mit inkompletter hämatologischer Erholung (CRi) wurden nicht berücksichtigt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Komplettremission* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIFY CPKC412A2301						
Komplettremission	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Komplettremission* wurde in der Studie **RATIFY** daher als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Komplettremission* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt *Komplettremission* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)

Studie RATIFY CPKC412A2301	Behandlungsgruppen		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin (N = 360)	Kontrolle (N = 357)	Differenz der Anteile [95%-KI] ^a	RR [95%-KI]
Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn				
Komplettremission (CR) – n (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	0,05 [-0,02; 0,13] p=0,073	1,10 [0,97; 1,25]

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

im ersten Induktionszyklus	186 (51,7)	154 (43,1)	0,09 [0,01; 0,16]	1,20 [1,03; 1,40]
im zweiten Induktionszyklus	14 (3,9)	26 (7,3)	-0,03 [-0,07; -0,00]	0,53 [0,28; 1,01]
in der Konsolidierungsphase	5 (1,4)	4 (1,1)	0,00 [-0,01; 0,02]	1,24 [0,34; 4,58]
nach Behandlungsabbruch	7 (1,9)	7 (2,0)	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,99 [0,35; 2,80]
Sensitivitätsanalysen				
Berücksichtigung aller Komplettremissionen innerhalb der Induktionsphase				
Komplettremission (CR) – n (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	0,07 [-0,00; 0,14] p=0,027	1,12 [1,00; 1,26]
im ersten Induktionszyklus	186 (51,7)	154 (43,1)	0,09 [0,01; 0,16]	1,20 [1,03; 1,40]
im zweiten Induktionszyklus	48 (13,3)	53 (14,8)	-0,02 [-0,07; 0,04]	0,90 [0,63; 1,29]
Berücksichtigung aller Komplettremissionen bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch				
Komplettremission (CR) – n (%)	244 (67,8)	219 (61,3)	0,06 [-0,01; 0,13] p=0,036	1,10 [0,99; 1,23]
im ersten Induktionszyklus	185 (51,4)	154 (43,1)	0,08 [0,01; 0,16]	1,19 [1,02; 1,39]
im zweiten Induktionszyklus	47 (13,1)	52 (14,6)	-0,02 [-0,07; 0,04]	0,90 [0,62; 1,29]
in der Konsolidierungsphase	8 (2,2)	7 (2,0)	0,00 [-0,02; 0,02]	1,13 [0,42; 3,09]
nach Behandlungsabbruch	4 (1,1)	6 (1,7)	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,66 [0,19; 2,32]
a: Wald-95%-KI; n: Anzahl der Patienten mit Komplettremission; N: Anzahl der Patienten in der Population. Quelle: Studienbericht Tabellen 11-11, 11-12, 14.2-3.4 und Zusatzauswertungen.				

Unter Midostaurin erreichten numerisch mehr Patienten eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn. Werden alle Komplettremissionen in der Induktionsphase bzw. alle Komplettremissionen bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch gewertet, ist der Gruppenunterschied statistisch signifikant zugunsten von Midostaurin.

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

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine vergleichende Studie identifiziert wurde.

Die Studienpopulation besteht zu über 40 % aus in Deutschland rekrutierten Patienten und ist damit repräsentativ für die AML-Population in Deutschland (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher können die Ergebnisse zum Endpunkt *Komplettremission* auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.5 Remissionsdauer – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts *Remissionsdauer*

Studie	Operationalisierung
RATIFY CPKC412 A2301	<p>Die <i>Remissionsdauer</i> war definiert als die Zeit vom Erreichen der Komplettremission bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum AML-bedingten Tod des Patienten (es wird der Zeitpunkt des zuerst eintretenden Ereignisses gewertet). Die Analyse schließt nur Patienten ein, die innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn eine Komplettremission erreicht hatten.</p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für den Anteil der nach fünf Jahren noch in Remission befindlichen Patienten und für die mediane Remissionsdauer sowie die über ein Cox-Regressionsmodell (stratifiziert nach FLT3-Mutationsstatus) berechnete Hazard Ratio (HR). Der p-Wert wurde über einen Log-Rank-Test ermittelt.</p> <p><u>Auswertung ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation:</u></p> <p>Zensierungen erfolgten zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, wenn keine Information über den Status des Patienten zum 1. April 2015 (Datenschnitt) vorlag. Patienten, die aufgrund anderer Ursachen als AML verstarben, wurden zensiert.</p> <p><u>Auswertung mit Zensierung nach Stammzelltransplantation:</u></p> <p>Es erfolgte eine Auswertung mit zusätzlicher Zensierung von Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten. Die Zensierung erfolgte zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation.</p> <p><u>Definition von Komplettremission und Rezidiv:</u></p> <p>Eine Komplettremission galt als erreicht, wenn im peripheren Blut mindestens 1.000 Neutrophile und mindestens 100.000 Thrombozyten je μl zu finden waren, jedoch keine leukämischen Blasten. Die Zahl der Erythrozyten musste sich soweit erholt haben, dass keine Transfusion nötig war. Die Zellularität im Knochenmark musste angemessen sein, es durften keine Auerstäbchen zu finden sein und der Blastenanteil musste unter 5 % liegen. Es durften keine extramedullären Manifestationen der Leukämie feststellbar sein.</p> <p>Ein Rezidiv lag vor, wenn nach einer Komplettremission zirkulierende Blasten festzustellen waren, die nicht mit einer überschießenden Reaktion nach Erholung von der myelosuppressiven Therapie zu erklären waren. Ebenso galt die Entwicklung extramedullärer Manifestationen als Rezidiv sowie ein erneuter Anstieg des Blastenanteils im Knochenmark auf über 5 % als Rezidiv, sofern dies keine anderen erkennbaren Ursachen hatte.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Remissionsdauer* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIFY CPKC412A2301	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

In die Auswertung des Endpunkts *Remissionsdauer* wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine Komplettemission innerhalb von 60 Tagen erreicht hatten. Die Randomisierung ist in dieser Auswertung daher nicht aufrechterhalten. Es muss von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden.

Einen weiteren möglichen Verzerrungsaspekt stellt auch für diesen Endpunkt eine Stammzelltransplantation dar. Hier gilt wie für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Ereignisfreies Überleben* und *Krankheitsfreies Überleben*, dass dieser Aspekt aber nur ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt. Dies gilt für die Auswertungen ohne und mit Zensierung nach Stammzelltransplantation gleichermaßen.

Für den Endpunkt *Remissionsdauer* muss aufgrund der nicht aufrechterhaltenen Randomisierung insgesamt für alle Auswertungen von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Remissionsdauer* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt *Remissionsdauer* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)

Studie RATIFY CPKC412A2301	Behandlungsgruppen		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin (N = 360)	Kontrolle (N = 357)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Auswertung ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation				
Ereignisse – n/N' (%)	95/212 (44,8)	95/191 (49,7)		
• Rezidiv	91 (42,9)	90 (47,1)		
• AML-bedingter Tod	4 (1,9)	5 (2,6)		
Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	61,01 [21,68; n. b.]	22,18 [14,13; n. b.]		
In Remission nach 5 Jahren; KM-Schätzer [95%-KI]	0,52 [0,45; 0,59]	0,44 [0,37; 0,52]	0,740 [0,556; 0,985]	0,0190
Auswertung mit Zensierung nach Stammzelltransplantation				
Ereignisse – n/N' (%)	76/212 (35,8)	71/191 (37,2)		
• Rezidiv	75 (35,4)	68 (35,6)		
• AML-bedingter Tod	1 (0,5)	3 (1,6)		
Median in Monaten; KM-Schätzer [95%-KI]	20,27 [16,43; n. b.]	17,58 [9,63; n. b.]		
In Remission nach 5 Jahren; KM-Schätzer [95%-KI]	0,43 [0,34; 0,52]	0,41 [0,32; 0,50]	0,798 [0,577; 1,105]	0,0868
n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population; N': Anzahl der Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen; n. b.: nicht bestimmbar.				
Quelle: Studienbericht Tabelle 11-18 und 11-19				

Midostaurin reduzierte das Risiko für ein Rezidiv oder den AML-bedingten Tod um 26 %. Auch in der Auswertung mit Zensierung bei Stammzelltransplantationen konnte eine Risikoreduktion um 20 % beobachtet werden, die hier jedoch nicht statistisch signifikant ausfiel.

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

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine vergleichende Studie identifiziert wurde.

Die Studienpopulation besteht zu über 40 % aus in Deutschland rekrutierten Patienten und ist damit repräsentativ für die AML-Population in Deutschland (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher können die Ergebnisse zum Endpunkt *Remissionsdauer* auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.6 Stammzelltransplantationen – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts *Stammzelltransplantation*

Studie	Operationalisierung
RATIFY CPKC412 A2301	<p>Hauptanalysen:</p> <p>Es wird der Anteil an Patienten berichtet, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten. Berichtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von SZT insgesamt. • Häufigkeit von SZT bei Patienten, die innerhalb von 60 Tagen keine CR erreicht hatten. • Häufigkeit von SZT während CR1 (erreicht innerhalb von 60 Tagen). • Häufigkeit von SZT nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 60 Tagen). <p>Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird angegeben als Differenz der Anteile mit Wald-95%-Konfidenzintervall. Der p-Wert wurde auf Basis eines einseitigen Cochran-Mantel-Hanszel-Tests ermittelt, wobei auf die FLT3-Strata adjustiert wurde.</p> <p>Außerdem wird die Zeit bis zur SZT berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis SZT (insgesamt). • Zeit bis SZT bei Patienten, die innerhalb von 60 Tagen keine CR erreicht hatten. • Zeit bis SZT während CR1 (erreicht innerhalb von 60 Tagen). • Zeit bis SZT nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 60 Tagen). <p>Hierzu werden der Mittelwert mit Standardabweichung sowie der Median mit Minimum und Maximum in Tagen angegeben.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde der Zeitpunkt der Komplettremission in den einzelnen SZT-Kategorien auf „innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch“ geändert. Dementsprechend werden berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von SZT bei Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch keine CR erreicht hatten. • Häufigkeit von SZT während CR1 (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch). • Häufigkeit von SZT nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch). • Zeit bis SZT bei Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch keine CR erreicht hatten. • Zeit bis SZT während CR1 (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch). • Zeit bis SZT nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt
Stammzelltransplantation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/Operationalisierung	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIFY						
CPKC412A2301						
Gesamthäufigkeit an SZT	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis SZT insgesamt	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Häufigkeit von SZT nach Remissionsstatus	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Zeit bis SZT nach Remissionsstatus	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte.

Für die Auswertung der Gesamthäufigkeit der Stammzelltransplantationen und der Zeit bis zur SZT insgesamt wurde auch das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial für die Auswertung der Gesamthäufigkeit der Stammzelltransplantationen wurde in der Studie **RATIFY** daher als niedrig eingeschätzt.

Für die Auswertungen der Häufigkeit nach Remissionsstatus sowie die Auswertung der Zeit bis zur Stammzelltransplantation nach Remissionsstatus wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Hier wurden jeweils nur Subpopulationen berücksichtigt, die über ein während der Studie eintretendes Ereignis (bzw. über das Nichteintreten des Ereignisses) gebildet wurden. Die Randomisierung ist damit nicht mehr aufrechterhalten. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Analysen daher als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Stammzelltransplantation für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt *Rate der Stammzelltransplantationen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)

Studie RATIFY CPKC412A2301	Behandlungsgruppen		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin (N = 360)	Kontrolle (N = 357)	Differenz der Anteile [95 %-KI] ^d	p-Wert
Gesamthäufigkeit				
SZT insgesamt, n (%)	214 (59,4)	197 (55,2)	0,04 [-0,03; 0,11]	0,250
Allogene SZT, verwandt	95 (26,4)	67 (18,8)		
Allogene SZT, nicht verwandt	89 (24,7)	108 (30,3)		
Autologe SZT	2 (0,6)	1 (0,3)		
Nabelschnurblut	12 (3,3)	9 (2,5)		
Andere	16 (4,4)	12 (3,4)		
Häufigkeit nach Remissionsstatus (Berücksichtigung von CR innerhalb von 60 Tagen)				
SZT ohne CR ^a , n (%)	86 (23,9)	89 (24,9)	-0,01 [-0,07; 0,05]	
SZT während CR1 ^b , n (%)	80 (22,2)	69 (19,3)	0,03 [-0,03; 0,09]	
SZT nach Rezidiv ^c , n (%)	48 (13,3)	39 (10,9)	0,02 [-0,02; 0,07]	
Sensitivitätsanalysen				
Häufigkeit nach Remissionsstatus (CR innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch)				
SZT ohne CR ^e , n (%)	66 (18,3)	76 (21,3)	-0,03 [-0,09; 0,03]	
SZT während CR1 ^f , n (%)	92 (25,6)	75 (21,0)	0,05 [-0,02; 0,11]	
SZT nach Rezidiv ^g , n (%)	56 (15,6)	46 (12,9)	0,03 [-0,02; 0,08]	
n: Anzahl der Patienten mit Stammzelltransplantation; N: Anzahl der Patienten in der Population.				
a: Patienten ohne CR innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn.				
b: Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn.				
c: Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn und Rezidiv.				
d: Wald-95%-KI.				
e: Patienten ohne CR innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch.				
f: Patienten mit CR innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch.				
g: Patienten mit CR innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch und Rezidiv.				
Quelle: Studienbericht Tabelle 11-14, 14.2-6.1, 14.2-6.2 und 14.2-6.3.				

Der Anteil der Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten, unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt *Zeit bis zur Stammzelltransplantation* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)

Studie RATIFY CPKC412A2301	Behandlungsgruppen	
	Midostaurin (N = 360)	Kontrolle (N = 357)
Zeit bis zur SZT in Tagen		
n	214	197
Mittelwert (SD)	246,6 (209,78)	218,7 (217,61)
Median (Min; Max)	155,5 (52; 989)	140,0 (23; 1522)
Zeit bis zur SZT ohne CR^a in Tagen (Berücksichtigung von CR innerhalb von 60 Tagen)		
n	86	89
Mittelwert (SD)	175,7 (154,66)	176,4 (184,77)
Median (Min; Max)	137,0 (52; 969)	127,0 (51; 1522)
Zeit bis zur SZT während CR1^b in Tagen (Berücksichtigung von CR innerhalb von 60 Tagen)		
n	80	69
Mittelwert (SD)	167,1 (110,23)	177,4 (190,77)
Median (Min; Max)	129,5 (70; 778)	130,0 (23; 1399)
Zeit bis zur SZT nach Rezidiv^c in Tagen (Berücksichtigung von CR innerhalb von 60 Tagen)		
n	48	39
Mittelwert (SD)	506,1 (216,75)	388,3 (251,55)
Median (Min; Max)	498,5 (134; 989)	342,0 (120; 1289)
Sensitivitätsanalysen		
Zeit bis zur SZT ohne CR^d in Tagen (CR innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch)		
n	66	76
Mittelwert (SD)	146,0 (132,48)	160,7 (178,86)
Median (Min; Max)	117,0 (52; 969)	125,5 (51; 1522)
Zeit bis zur SZT während CR1^e in Tagen (CR innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch)		
n	92	75
Mittelwert (SD)	165,9 (103,49)	169,6 (183,50)
Median (Min; Max)	136,0 (74; 778)	128,0 (23; 1399)
Zeit bis zur SZT nach Rezidiv^f in Tagen (CR innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch)		
n	56	46
Mittelwert (SD)	497,6 (211,63)	394,5 (237,27)
Median (Min; Max)	495,0 (134; 989)	358,5 (120; 1289)

n: Anzahl der Patienten mit Stammzelltransplantation; N: Anzahl der Patienten in der Population.

- a: Patienten ohne CR innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn.
- b: Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn.
- c: Patienten mit CR innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn und Rezidiv.
- d: Patienten ohne CR innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch.
- e: Patienten mit CR innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch.
- f: Patienten mit CR innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch und Rezidiv.

Quelle: Studienbericht Tabelle 14.2-6.1 und 14.2-6.3

Die Zeit bis zur Stammzelltransplantation war in den Behandlungsgruppen weitestgehend ähnlich. Nur in der Auswertung der Stammzelltransplantationen nach Rezidiv war die Zeit bis zur Transplantation im Midostaurin-Arm länger als im Vergleichsarm. Dies dürfte in der unter Midostaurin verlängerten Remissionsdauer begründet sein. Da hierdurch die Zeit bis zum Rezidiv verlängert war, verlängerte sich auch die Zeit bis zur Transplantation nach Rezidiv.

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

Eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine vergleichende Studie identifiziert wurde.

Die Studienpopulation besteht zu über 40 % aus in Deutschland rekrutierten Patienten und ist damit repräsentativ für die AML-Population in Deutschland (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher können die Ergebnisse zum Endpunkt *Häufigkeit und Zeitpunkt von Stammzelltransplantationen* auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch

dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
RATIFY CPKC412 A2301	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden (außer in Nordamerika) aus dem Erfassen aller <i>Unerwünschten (UE)</i> und <i>Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)</i>. In Nordamerika wurden UE von den CTC-Schweregraden 1 und 2 mit Ausnahme von 13 vordefinierten UE nicht erfasst.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i> konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Im Dossier wird die <i>Gesamtinzidenz von UE, von SUE</i> und <i>von Studienabbrüchen aufgrund von UE</i> dargestellt. Weiterhin berichtet werden die <i>häufigsten UE</i> (aufgetreten bei mehr als 10 % der Patienten in einem der Studienarme in den Schweregraden 3 oder 4) und besonders <i>relevante UE</i> nach Häufigkeit und CTC-Schweregrad (Selektion <i>relevanter UE</i> gemäß der im Studienbericht in Abschnitt 12.3.7 diskutierten <i>bedeutsamen UE</i>). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation). Aufgrund der eingeschränkten Erfassung in Nordamerika wird in den Auswertungen nach Regionen (Nordamerika und alle anderen Regionen) unterschieden. Ereignisse der Grade 3 und 4 werden für alle Zentren berichtet, Ereignisse aller Grade werden für alle Zentren außer Nordamerika berichtet.</p> <p>Zu den <i>Unerwünschten Ereignissen</i> wurde neben der Häufigkeit des Auftretens das Relative Risiko (RR) als Risikoschätzer angegeben.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIFY CPKC412A2301	niedrig	ja	nein	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das ITT-Prinzip wurde für die Auswertung des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse* allerdings nicht adäquat umgesetzt. Die Population für die Sicherheitsauswertung (Safety Set, SAS) umfasst alle Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekamen. Alle Patienten wurden dem Arm zugeordnet, dessen Studienmedikation sie erhalten hatten. 73 Patienten hatten weder Midostaurin noch Placebo erhalten und wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Zwei Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, erhielten Midostaurin. Sie wurden für die Auswertung der Sicherheit dem Midostaurin-Arm zugeteilt. Diese Art der Auswertung ist zur Betrachtung der Sicherheit üblich, weswegen nicht von einer hohen Verzerrung ausgegangen wird.

Novartis war in allen Regionen außer Nordamerika der Sponsor der Studie **RATIFY**. In Nordamerika war die Studie als „*Investigator-initiated trial*“ (durch den Prüfarzt initiierte Studie) gemeldet. Hier unterschied sich die Erfassung der *Unerwünschten Ereignisse* von den anderen Regionen. In Nordamerika wurden *Unerwünschte Ereignisse* der Grade 1 und 2 nicht umfänglich erfasst. Lediglich eine Vorselektion spezifischer Ereignisse wurde auch dann dokumentiert, wenn sie den Graden 1 und 2 zuzuordnen waren. Lediglich Ereignisse der Grade 3 und 4 wurden umfänglich dokumentiert. In allen anderen Regionen erfolgte die Dokumentation der *Unerwünschten Ereignisse* vollständig. Aufgrund der unvollständigen Erfassung in Nordamerika wird in den Auswertungen nach Regionen (Nordamerika und alle anderen Regionen) unterschieden. Ereignisse der Grade 3 und 4 werden für alle Zentren berichtet, Ereignisse aller Grade werden für alle Zentren außer Nordamerika berichtet. Dies stellt einen potenziellen Verzerrungsaspekt dar. Das Potenzial wird aber als niedrig eingestuft, da das Auswertungsprinzip in beiden Gruppen angewendet wurde.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* wurde in der Studie **RATIFY** daher insgesamt als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)

RATIFY CPKC412A2301	Alle Zentren außer Nordamerika UE Grade 1 bis 4			Alle Zentren UE Grade 3 und 4		
	Midostaurin (N = 229)	Kontrolle (N = 226)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	Midostaurin (N = 345)	Kontrolle (N = 335)	RR [95%-KI] p-Wert ^a
Insgesamt	N = 229	N = 226		N = 345	N = 335	
Patienten mit						
UE – n (%)	229 (100,0)	226 (100,0)	1,000 [n. b.; n. b.] n. b.	344 (99,7)	335 (100,0)	0,997 [0,991; 1,003] 1,000
SUE – n (%)	106 (46,3)	117 (51,8)	0,894 [0,741; 1,079] 0,261	162 (47,0)	163 (48,7)	0,965 [0,825; 1,129] 0,701
UE, die zum Studienabbruch führten – n (%)	19 (8,3)	12 (5,3)	1,563 [0,777; 3,143] 0,264	21 (6,1)	15 (4,5)	1,359 [0,713; 2,592] 0,394
Induktion	N = 229	N = 222		N = 345	N = 329	
Patienten mit						
UE – n (%)	229 (100,0)	222 (100,0)	1,000 [n. b.; n. b.] n. b.	344 (99,7)	329 (100,0)	0,997 [0,991; 1,003] 1,000
SUE – n (%)	81 (35,4)	92 (41,4)	0,854 [0,675; 1,079] 0,208	113 (32,8)	116 (35,3)	0,929 [0,753; 1,147] 0,516
UE, die zum Studienabbruch führten – n (%)	7 (3,1)	3 (1,4)	2,262 [0,592; 8,637] 0,339	10 (2,9)	5 (1,5)	1,907 [0,659; 5,521] 0,298
Konsolidierung	N = 154	N = 132		N = 227	N = 205	
Patienten mit						
UE – n (%)	154 (100,0)	132 (100,0)	1,000 [n. b.; n. b.] n. b.	225 (99,1)	204 (99,5)	0,996 [0,981; 1,012] 1,000
SUE – n (%)	63 (40,9)	60 (45,5)	0,900 [0,690; 1,175] 0,473	97 (42,7)	97 (47,3)	0,903 [0,733; 1,113] 0,383
UE, die zum Studienabbruch führten – n (%)	7 (4,5)	6 (4,5)	1,000 [0,345; 2,902] 1,000	7 (3,1)	6 (2,9)	1,054 [0,360; 3,084] 1,000
Erhaltung	N = 84	N = 56		N = 120	N = 85	
Patienten mit						
UE – n (%)	83 (98,8)	56 (100,0)	0,988 [0,965; 1,012] 1,000	50 (41,7)	40 (47,1)	0,885 [0,650; 1,206] 0,477
SUE – n (%)	17 (20,2)	12 (21,4)	0,944 [0,490; 1,822] 1,000	14 (11,7)	9 (10,6)	1,102 [0,500; 2,428] 1,000

UE, die zum Studienabbruch führten – n (%)	6 (7,1)	3 (5,4)	1,333 [0,348; 5,113] 0,741	4 (3,3)	4 (4,7)	0,708 [0,182; 2,754] 0,721
N: Anzahl der Patienten in der Auswertungspopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht bestimmbar.						
a: Fisher's Exact Test.						
Quelle: Studienbericht Tabellen 14.3.2-1.6 und Zusatzauswertungen.						

Unerwünschte Ereignisse waren in beiden Studienarmen insgesamt ungefähr gleich häufig. Dies gilt für die *Häufigkeit unerwünschter wie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* ebenso wie für die *Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt hatten*.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt *Häufige Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)

RATIFY CPKC412A2301	Alle Zentren außer Nordamerika UE Grade 1 bis 4			Alle Zentren UE Grade 3 und 4		
	Midostaurin (N = 229)	Kontrolle (N = 226)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	Midostaurin (N = 345)	Kontrolle (N = 335)	RR [95%-KI] p-Wert ^a
Insgesamt	N = 229	N = 226		N = 345	N = 335	
Patienten mit häufigen UE – n (%)	229 (100,0)	226 (100,0)	1,000 [n. b.; n. b.] n. b.	344 (99,7)	335 (100,0)	0,997 [0,991; 1,003] 1,000
Thrombozytenzahl reduziert ^b	224 (97,8)	220 (97,3)	1,005 [0,976; 1,034] 0,770	337 (97,7)	325 (97,0)	1,007 [0,982; 1,032] 0,639
Neutrophilenzahl reduziert ^b	221 (96,5)	221 (97,8)	0,987 [0,956; 1,018] 0,576	329 (95,4)	326 (97,3)	0,980 [0,952; 1,009] 0,222
Hämoglobinwert erniedrigt ^b	224 (97,8)	220 (97,3)	1,005 [0,976; 1,034] 0,770	321 (93,0)	297 (88,7)	1,049 [1,000; 1,101] 0,061
Fiebrige Neutropenie ^b	191 (83,4)	182 (80,5)	1,036 [0,950; 1,129] 0,465	287 (83,2)	279 (83,3)	0,999 [0,934; 1,069] 1,000
Diarrhö ^b	161 (70,3)	162 (71,7)	0,981 [0,872; 1,103] 0,758	54 (15,7)	51 (15,2)	1,028 [0,723; 1,462] 0,916
Exfoliative Dermatitis ^b	141 (61,6)	137 (60,6)	1,016 [0,877; 1,176] 0,848	47 (13,6)	26 (7,8)	1,755 [1,114; 2,766] 0,018
Leukopenie	54 (23,6)	58 (25,7)	0,919 [0,666; 1,268] 0,664	92 (26,7)	101 (30,1)	0,884 [0,696; 1,123] 0,349
Lymphopenie	38 (16,6)	42 (18,6)	0,893 [0,599; 1,330] 0,623	68 (19,7)	76 (22,7)	0,869 [0,650; 1,162] 0,350
Hilfsmittel-assoziierte Infektion	55 (24,0)	39 (17,3)	1,392 [0,964; 2,009] 0,083	56 (16,2)	34 (10,1)	1,599 [1,073; 2,383] 0,023
Hypokaliämie	65 (28,4)	63 (27,9)	1,018 [0,759; 1,366] 0,917	47 (13,6)	57 (17,0)	0,801 [0,561; 1,143] 0,242
Pneumonie	39 (17,0)	39 (17,3)	0,987 [0,659; 1,478] 1,000	45 (13,0)	47 (14,0)	0,930 [0,636; 1,360] 0,737
Erhöhte ALT-Werte	81 (35,4)	75 (33,2)	1,066 [0,826; 1,375] 0,693	44 (12,8)	32 (9,6)	1,335 [0,869; 2,052] 0,223
Induktion	N = 229	N = 222		N = 345	N = 329	
Patienten mit häufigen UE – n (%)	229 (100,0)	222 (100,0)	1,000 [n. b.; n. b.] n. b.	344 (99,7)	329 (100,0)	0,997 [0,991; 1,003] 1,000
Thrombozytenzahl reduziert ^b	219 (95,6)	213 (95,9)	0,997 [0,959; 1,036] 1,000	332 (96,2)	315 (95,7)	1,005 [0,957; 1,037] 0,845

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

Neutrophilenzahl reduziert ^b	210 (91,7)	209 (94,1)	0,974 [0,926; 1,025] 0,361	317 (91,9)	311 (94,5)	0,972 [0,933; 1,012] 0,221
Hämoglobinwert erniedrigt ^b	221 (96,5)	210 (94,6)	1,020 [0,980; 1,062] 0,366	304 (88,1)	267 (81, 2)	1,086 [1,018; 1,159] 0,014
Fiebrige Neutropenie ^b	172 (75,1)	171 (77,0)	0,975 [0,879; 1,081] 0,660	259 (75,1)	259 (78,7)	0,954 [0,878; 1,036] 0,274
Diarrhö ^b	148 (64,6)	150 (67,6)	0,957 [0,838; 1,092] 0,551	43 (12,5)	43 (13,1)	0,954 [0,643; 1,415] 0,819
Exfoliative Dermatitis ^b	123 (53,7)	108 (48,6)	1,104 [0,921; 1,323] 0,301	40 (11,6)	22 (6,7)	1,734 [1,054; 2,852] 0,033
Leukopenie	42 (18,3)	51 (23,0)	0,798 [0,555; 1,149] 0,245	78 (22,6)	86 (26,1)	0,865 [0,662; 1,129] 0,323
Lymphopenie	23 (10,0)	32 (14,4)	0,697 [0,421; 1,152] 0,195	47 (13,6)	55 (16,7)	0,815 [0,569; 1,167] 0,283
Hilfsmittel-assoziierte Infektion	26 (11,4)	24 (10,8)	1,050 [0,622; 1,772] 0,882	22 (6,4)	20 (6,1)	1,049 [0,584; 1,886] 1,000
Hypokaliämie	45 (19,7)	54 (24,3)	0,808 [0,569; 1,146] 0,256	37 (10,7)	43 (13,1)	0,821 [0,543; 1,240] 0,404
Pneumonie	27 (11,8)	27 (12,2)	0,969 [0,588; 1,599] 1,000	32 (9,3)	33 (10,0)	0,925 [0,582; 1,468] 0,795
Erhöhte ALT-Werte	44 (19,2)	51 (23,0)	0,836 [0,584; 1,197] 0,356	21 (6,1)	18 (5,5)	1,113 [0,604; 2,050] 0,745
Konsolidierung	N = 154	N = 132		N = 227	N = 205	
Patienten mit häufigen UE – n (%)	154 (100,0)	132 (100,0)	1,000 [n. b.; n. b.] n. b.	225 (99,1)	204 (99,5)	0,996 [0,981; 1,012] 1,000
Thrombozytenzahl reduziert ^b	152 (98,7)	129 (97,7)	1,010 [0,978; 1,042] 0,665	223 (98,2)	199 (97,1)	1,012 [0,983; 1,042] 0,528
Neutrophilenzahl reduziert ^b	149 (96,8)	129 (97,7)	0,990 [0,952; 1,029] 0,729	218 (96,0)	201 (98,0)	0,979 [0,948; 1,012] 0,268
Hämoglobinwert erniedrigt ^b	152 (98,7)	129 (97,7)	1,010 [0,978; 1,042] 0,665	194 (85,5)	167 (81,5)	1,049 [0,964; 1,142] 0,299
Fiebrige Neutropenie ^b	95 (61,7)	75 (56,8)	1,086 [0,894; 1,318] 0,469	141 (62,1)	120 (58,5)	1,061 [0,910; 1,237] 0,491
Diarrhö ^b	57 (37,0)	48 (36,4)	1,018 [0,750; 1,382] 1,000	12 (5,3)	13 (6,3)	0,834 [0,389; 1,785] 0,684
Exfoliative Dermatitis ^b	54 (35,1)	55 (41,7)	0,826 [0,614; 1,112] 0,223	6 (2,6)	4 (2,0)	1,335 [0,388; 4,733] 0,754
Leukopenie	30 (19,5)	29 (22,0)	0,887 [0,563; 1,397] 0,661	54 (23,8)	60 (29,3)	0,813 [0,593; 1,114] 0,229

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

Lymphopenie	21 (13,6)	25 (18,9)	0,720 [0,423; 1,225] 0,259	46 (20,3)	53 (25,9)	0,784 [0,554; 1,109] 0,171
Hilfsmittel-assoziierte Infektion	36 (23,4)	15 (11,4)	2,057 [1,180; 3,586] 0,009	39 (17,2)	16 (7,8)	2,201 [1,270; 3,817] 0,004
Hypokaliämie	37 (24,0)	24 (18,2)	1,321 [0,836; 2,089] 0,249	14 (6,2)	19 (9,3)	0,665 [0,343; 1,293] 0,277
Pneumonie	18 (11,7)	19 (14,4)	0,812 [0,445; 1,482] 0,597	16 (7,0)	22 (10,7)	0,657 [0,355; 1,216] 0,233
Erhöhte ALT-Werte	54 (35,1)	36 (27,3)	1,286 [0,904; 1,828] 0,163	22 (9,7)	13 (6,3)	1,528 [0,791; 2,954] 0,221
Erhaltung	N = 84	N = 56		N = 120	N = 85	
Patienten mit häufigen UE – n (%)	83 (98,8)	56 (100,0)	0,988 [0,965; 1,012] 1,000	50 (41,7)	40 (47,1)	0,885 [0,650; 1,206] 0,477
Thrombozytenzahl reduziert ^b	40 (47,6)	35 (62,5)	0,762 [0,563; 1,031] 0,119	2 (1,7)	13 (15,3)	0,109 [0,025; 0,470] 0,000
Neutrophilenzahl reduziert ^b	31 (36,9)	25 (44,6)	0,827 [0,552; 1,238] 0,383	10 (8,3)	8 (9,4)	0,885 [0,365; 2,150] 0,807
Hämoglobinwert erniedrigt ^b	49 (58,3)	39 (69,6)	0,838 [0,652; 1,076] 0,213	1 (0,8)	0	n. b. [n. b.; n. b.] 1,000
Fiebrige Neutropenie ^b	1 (1,2)	0	n. b. [n. b.; n. b.] 1,000	1 (0,8)	0	n. b. [n. b.; n. b.] 1,000
Diarrhö ^b	21 (25,0)	13 (23,2)	1,077 [0,589; 1,969] 0,843	1 (0,8)	2 (2,4)	0,354 [0,033; 3,843] 0,571
Exfoliative Dermatitis ^b	10 (11,9)	10 (17,9)	0,667 [0,297; 1,497] 0,336	1 (0,8)	0	n. b. [n. b.; n. b.] 1,000
Leukopenie	13 (15,5)	8 (14,3)	1,083 [0,480; 2,443] 1,000	3 (2,5)	0	n. b. [n. b.; n. b.] 0,268
Lymphopenie	14 (16,7)	5 (8,9)	1,867 [0,712; 4,892] 0,218	8 (6,7)	2 (2,4)	2,833 [0,617; 13,011] 0,200
Hilfsmittel-assoziierte Infektion	0	1 (1,8)	0,000 [n. b.; n. b.] 0,400	0	0	1,000 [n. b.; n. b.] n. b.
Hypokaliämie	2 (2,4)	5 (8,9)	0,267 [0,054; 1,327] 0,116	0	1 (1,2)	0,000 [n. b.; n. b.] 0,415
Pneumonie	2 (2,4)	0	n. b. [n. b.; n. b.] 0,517	0	0	1,000 [n. b.; n. b.] n. b.
Erhöhte ALT-Werte	26 (31,0)	12 (21,4)	1,444 [0,797; 2,618] 0,248	5 (4,2)	4 (4,7)	0,885 [0,245; 3,201] 1,000

N: Anzahl der Patienten in der Auswertungspopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht bestimmbar.

a: Fisher's Exact Test.

b: Zur Erfassung in Nordamerika vordefinierte Ereignisse (Erfassung aller Schweregrade).

Quelle: Studienbericht Tabelle 12-4 und Zusatzauswertungen

Insgesamt sind die aufgetretenen *Unerwünschten Ereignisse* in der Therapie der AML zu erwarten. Ein signifikant häufigeres Auftreten von patientenrelevanten *Unerwünschten Ereignissen* unter Midostaurin war nur in der Induktions- bzw. Konsolidierungsphase zu beobachten. So waren unter Midostaurin in der Induktionsphase häufiger exfoliative Dermatitis und in der Konsolidierungsphase häufiger Hilfsmittel-assoziierte Infektionen zu beobachten. In der Erhaltungsphase waren *Unerwünschte Ereignisse* unter Midostaurin nicht häufiger.

Als exfoliative Dermatitis wird eine Hautreaktion bezeichnet, bei der es zu einer generalisierten Rötung und einem Abschälen der Haut kommt, wobei das Hautinfektionsrisiko erhöht ist. Das Komplikationsrisiko kann durch Behandlung mit Antibiotika und durch Wasser- sowie Elektrolytsubstitution reduziert werden. Nur bei vier Patienten erforderte die exfoliative Dermatitis ein komplettes Absetzen der Medikation (siehe Studienbericht).

Unter den Hilfsmittel-assoziierten Infektionen sind insbesondere infusionsbedingte Infektionen zu verstehen. Sie traten vor allem in der Konsolidierungsphase unter Midostaurin häufiger auf. Während der Erstexposition in der Induktionsphase waren Hilfsmittel-assoziierte Infektionen nicht häufiger zu beobachten. Es ist anzunehmen, dass Patienten durch die intensive Behandlung in der Induktionsphase prädisponiert für Hautinfektionen bei Reexposition waren. Zudem erhöht eine exfoliative Dermatitis das Infektionsrisiko, was zum vermehrten Auftreten Hilfsmittel-assoziiierter Infektionen beitragen kann. Ein Absetzen der Medikation wegen Hilfsmittel-assoziiierter Infektionen war in der Regel nicht nötig. Nur bei einem Patienten der **RATIFY**-Studie musste die Medikation aufgrund von Hilfsmittel-assoziierten Infektionen dauerhaft abgesetzt werden (siehe Studienbericht).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt *Relevante Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY)

RATIFY CPKC412A2301	Alle Zentren außer Nordamerika UE Grade 1 bis 4			Alle Zentren UE Grade 3 und 4		
	Midostaurin (N = 229)	Kontrolle (N = 226)	RR [95%-KI] p-Wert ^a	Midostaurin (N = 345)	Kontrolle (N = 335)	RR [95%-KI] p-Wert ^a
Insgesamt	N = 229	N = 226		N = 345	N = 335	
Patienten mit						
Infektionen	160 (69,9)	156 (69,0)	1,012 [0,896; 1,143] 0,919	187 (54,2)	176 (52,5)	1,032 [0,896; 1,187] 0,701
Blutungen	135 (59,0)	130 (57,5)	1,025 [0,877; 1,197] 0,776	41 (11,9)	33 (9,9)	1,206 [0,782; 1,860] 0,460
QT-Intervall- verlängerung	55 (24,0)	48 (21,2)	1,131 [0,804; 1,590] 0,503	34 (9,9)	30 (9,0)	1,100 [0,690; 1,756] 0,696
Hauttoxizitäten	156 (68,1)	153 (67,7)	1,006 [0,887; 1,142] 1,000	61 (17,7)	37 (11,0)	1,601 [1,095; 2,340] 0,016
Herzinsuffizienz	3 (1,3)	3 (1,3)	0,987 [0,201; 4,838] 1,000	3 (0,9)	3 (0,9)	0,971 [0,197; 4,777] 1,000
Induktion	N = 229	N = 222		N = 345	N = 329	
Patienten mit						
Infektionen	110 (48,0)	120 (54,1)	0,889 [0,741; 1,065] 0,221	117 (33,9)	114 (34,7)	0,979 [0,794; 1,206] 0,871
Blutungen	112 (48,9)	99 (44,6)	1,097 [0,900; 1,336] 0,396	30 (8,7)	22 (6,7)	1,300 [0,766; 2,207] 0,387
QT-Intervall- verlängerung	33 (14,4)	32 (14,4)	1,000 [0,638; 1,568] 1,000	17 (4,9)	13 (4,0)	1,247 [0,615; 2,527] 0,579
Hauttoxizitäten	132 (57,6)	123 (55,4)	1,040 [0,885; 1,223] 0,636	51 (14,8)	30 (9,1)	1,621 [1,060; 2,480] 0,025
Herzinsuffizienz	1 (0,4)	3 (1,4)	0,323 [0,304; 3,083] 0,366	1 (0,3)	3 (0,9)	0,318 [0,033; 3,041] 0,362
Konsolidierung	N = 154	N = 132		N = 227	N = 205	
Patienten mit						
Infektionen	105 (68,2)	89 (67,4)	1,011 [0,861; 1,187] 0,900	114 (50,2)	98 (47,8)	1,051 [0,866; 1,274] 0,631
Blutungen	65 (42,2)	71 (53,8)	0,785 [0,615; 1,001] 0,058	13 (5,7)	10 (4,9)	1,174 [0,526; 2,619] 0,831
QT-Intervall- verlängerung	27 (17,5)	23 (17,4)	1,006 [0,607; 1,668] 1,000	19 (8,4)	16 (7,8)	1,072 [0,567; 2,029] 0,862
Hauttoxizitäten	70 (45,5)	69 (52,3)	0,870 [0,686; 1,103] 0,286	9 (4,0)	7 (3,4)	1,161 [0,440; 3,061] 0,804

Herzinsuffizienz	2 (1,3)	1 (0,8)	1,714 [0,157; 18,693] 1,000	2 (0,9)	0	n. b. [n. b.; n. b.] 0,500
Erhaltung	N = 84	N = 56		N = 120	N = 85	
Patienten mit						
Infektionen	40 (47,6)	32 (57,1)	0,833 [0,606; 1,146] 0,303	11 (9,2)	3 (3,5)	2,597 [0,747; 9,029] 0,161
Blutungen	5 (6,0)	6 (10,7)	0,556 [0,178; 1,733] 0,347	0	2 (2,4)	0,000 [n. b.; n. b.] 0,171
QT-Intervall- verlängerung	10 (11,9)	3 (5,4)	2,222 [0,640; 7,718] 0,243	4 (3,3)	1 (1,2)	2,833 [0,322; 24,905] 0,405
Hauttoxizitäten	10 (11,9)	11 (19,6)	0,606 [0,276; 1,331] 0,233	1 (0,8)	0	n. b. [n. b.; n. b.] 1,000
Herzinsuffizienz	0	0	1,000 [n. b.; n. b.] n. b.	0	0	1,000 [n. b.; n. b.] n. b.
N: Anzahl der Patienten in der Auswertungspopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht bestimmbar. a: Fisher's Exact Test. Quelle: Studienbericht Tabellen 12-13, 12-14, 12-15, 12-16, 12-17 und Zusatzauswertungen						

Hauttoxizitäten traten während der Induktionsphase signifikant häufiger unter Midostaurin als im Kontrollarm auf. In rund zwei Dritteln der Fälle waren dies exfoliative Dermatitis. In keinem Fall waren die Hautreaktionen tödlich. Während der Konsolidierungsphase und in der Erhaltungstherapie traten Hauttoxizitäten nicht häufiger auf. Grundsätzlich sind Hautreaktionen und Hautinfektionen als Nebenwirkungen von Midostaurin bekannt. Sie gelten aber als durch therapeutische Maßnahmen kontrollierbar.

Infektionen, Blutungen, QT-Intervallverlängerungen und Herzinsuffizienz waren unter Midostaurin in keiner Behandlungsphase signifikant häufiger als unter der Vergleichsbehandlung.

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

Eine Metaanalyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine vergleichende Studie identifiziert wurde.

Die Studienpopulation besteht zu über 40 % aus in Deutschland rekrutierten Patienten und ist damit repräsentativ für die AML-Population in Deutschland (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher können die Ergebnisse zum Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.8 Subgruppenanalysen – RCT

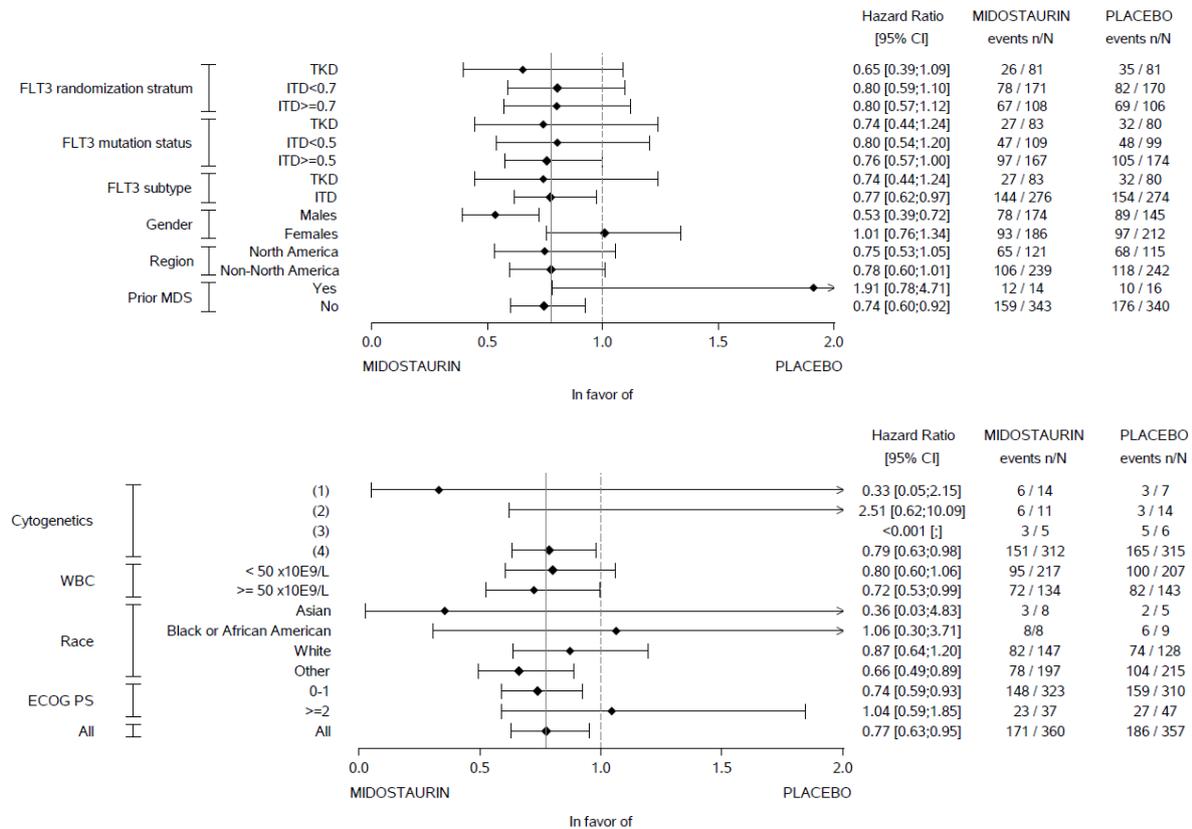
Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

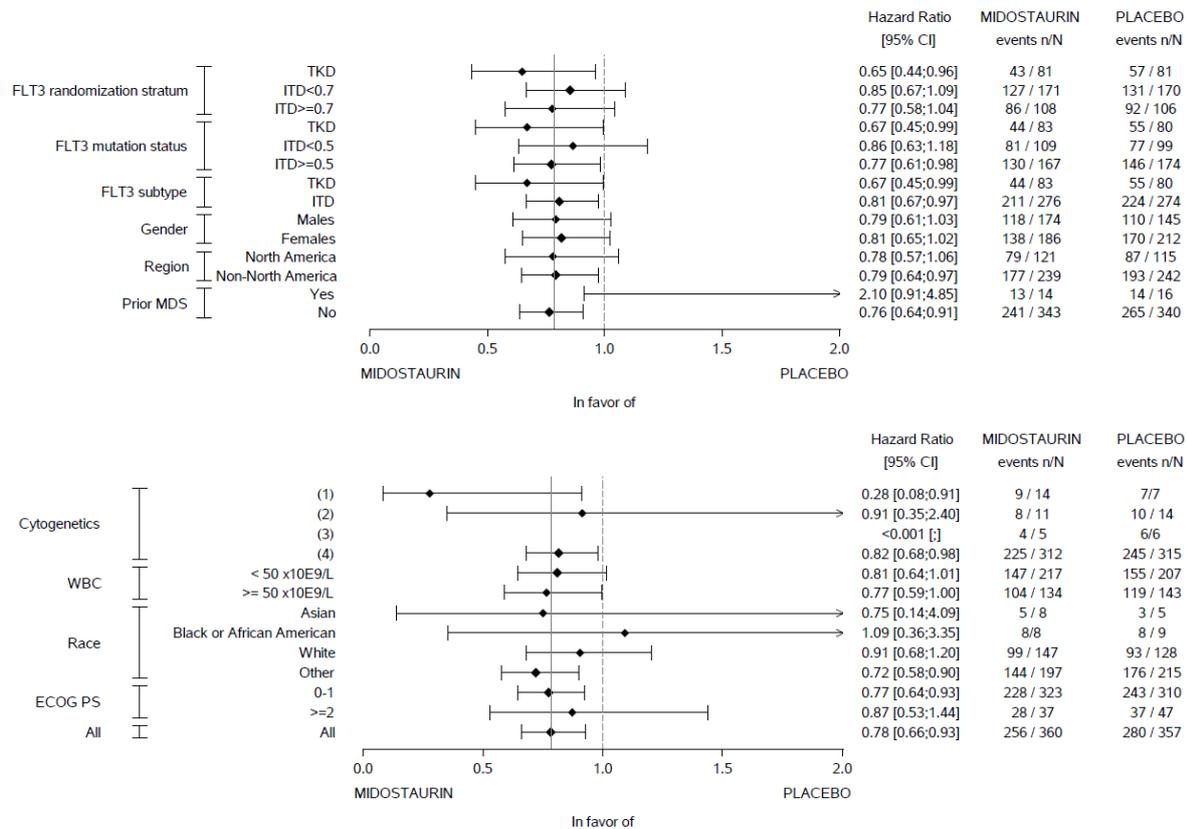
Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt *Gesamtüberleben*



Dotted line shows no effect point. Bold line shows overall treatment effect point (for all patients).
 CI = Confidence Interval. M = Midostaurin. P = Placebo.
 FLT3 mutation status in categories from the CRF FLT3 results form C-1744.
 NA = North America. NNA = Non-North America.
 Cytogenetics: (1) AML with t(8;21) (q22; q22) / (2) AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22) / (3) AML with 11q23 (MLL) abnormalities / (4) Other. WBC = WBC counts at baseline. ECOG PS = ECOG Performance Status.

Abbildung 7: Effektmodifikationen für Endpunkt *Gesamtüberleben* (RATIFY)

Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben



Dotted line shows no effect point. Bold line shows overall treatment effect point (for all patients).
 CI = Confidence Interval. M = Midostaurin, P = Placebo.
 FLT3 mutation status in categories from the CRF FLT3 results form C-1744.
 NA = North America. NNA = Non-North America.
 Cytogenetics: (1) AML with t(8;21) (q22; q22) / (2) AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22) / (3) AML with 11q23 (MLL) abnormalities / (4) Other. WBC = WBC counts at baseline. ECOG PS = ECOG Performance Status.

Abbildung 8: Effektmodifikationen für Endpunkt *Ereignisfreies Überleben* (RATIFY)

Die Subgruppenanalyse des Endpunkts *Gesamtüberleben* deutet auf einen geschlechtsabhängigen Effekt hin, wonach bei Frauen kein Überlebensvorteil unter Midostaurin zu beobachten war. Zunächst ist festzustellen, dass ein unterschiedliches Ergebnis bei Männern und Frauen nur im Endpunkt *Gesamtüberleben* zu beobachten war, nicht aber in der Subgruppenauswertung zum Endpunkt *Ereignisfreies Überleben*. Der Interaktionstest zum Endpunkt *Gesamtüberleben* liefert weder Beleg noch Hinweis auf einen Subgruppeneffekt durch das Geschlecht auf den Behandlungsunterschied zwischen Midostaurin und Placebo (p=0,4059; Tabelle 4-41).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY) – Interaktionstests

Studie RATIFY	p-Wert des Interaktionstests ^a
Behandlung*Geschlecht	0,4059
Behandlung*FLT3-Stratum	0,0542
Geschlecht*FLT3-Stratum	0,0208
Behandlung*Geschlecht*FLT3-Stratum	0,0195

Kovariaten: FLT3-Stratum, Geschlecht, Region, MDS-Status, Zytogenetisches Risiko, Leukozyten-Status, Ethnie, ECOG-PS.
a: Typ3-Wald-Test.
Quelle: Zusatzauswertungen

Bei näherer Betrachtung zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen des Kontrollarms im Endpunkt *Gesamtüberleben*. Im Midostaurin-Arm hingegen ist dieser Unterschied nicht zu beobachten (Abbildung 9). Dabei ist anzumerken, dass das *Gesamtüberleben* bei Männern im Kontrollarm den Erwartungen bei AML-Patienten mit FLT3-Mutation entspricht. Das *Gesamtüberleben* bei Frauen wiederum liegt über den Erwartungen (24, 25).

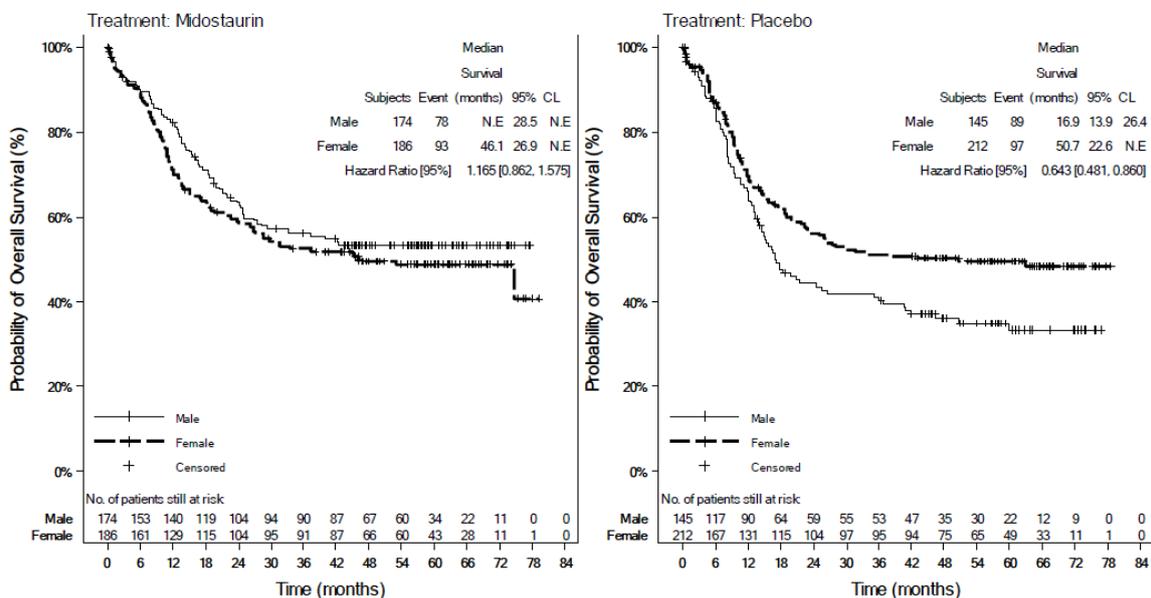


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt *Gesamtüberleben* nach Geschlecht (RATIFY)

Um die Gründe für das unerwartete Ergebnis bei Frauen im Kontrollarm zu ermitteln, wurden zunächst mögliche Unterschiede in Patientencharakteristika, insbesondere prognostischen

Faktoren, überprüft. Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn waren für Männer und Frauen ähnlich und erklären den Unterschied im *Gesamtüberleben* nicht (siehe Modul 5; Zusatzanalysen). Insbesondere wurde keine ungleiche Verteilung der Häufigkeit von NPM1-Mutationen festgestellt, die einen Einfluss auf die Prognose gehabt hätten. In einer weiteren Analyse wurden verschiedene prädiktive Faktoren neben der Behandlung als Kovariaten (*FLT3-Stratum, Geschlecht, Region, MDS-Status, Zytogenetisches Risiko, Leukozyten-Status, Ethnie, ECOG-PS*) berücksichtigt. Die Ergebnisse zeigen auch hier den geschlechtsabhängigen Effekt im Kontrollarm (HR=0,66; 95%-KI [0,49; 0,90]; p=0,0089; Modul 5, Zusatzauswertungen). Im Midostaurin-Arm wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt (HR=1,22; 95%-KI [0,88; 1,68]; p=0,2252; Modul 5, Zusatzauswertungen).

Die Ergebnisse der Interaktionstests (Tabelle 4-41) lassen jedoch einen Einfluss des FLT3-Mutationsstatus vermuten. Eine nähere Betrachtung des *Gesamtüberlebens* nach Geschlecht und FLT3-Stratum zeigt tatsächlich eine Auffälligkeit (Tabelle 4-42). Bei Frauen waren unterschiedliche und unerwartete Effekte im Behandlungsvergleich zwischen Midostaurin-Arm und Kontrollarm zu beobachten (ITD-Allelverhältnis <0,7: HR=1,43; ITD-Allelverhältnis ≥0,7: HR=0,91; TKD-Mutation: HR=0,55; Tabelle 4-42). Bei Frauen mit einem ITD-Allel-Verhältnis von unter 0,7 im Kontrollarm traten außerdem weniger Todesfälle auf als bei Männern mit einem ITD-Allelverhältnis von unter 0,7 im Kontrollarm (36 % vs. 63 %; Tabelle 4-42). Gleiches gilt für den Vergleich mit Frauen im Kontrollarm mit ausschließlich einer TKD-Mutation (Häufigkeit von Todesfällen 36 % vs. 45 %; Tabelle 4-42). Da die Prognose bei TKD-Mutation besser ist als bei einer ITD-Mutation, wären eigentlich im ITD-Stratum mehr Todesfälle zu erwarten gewesen als im TKD-Stratum.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RATIFY) – Subgruppen nach Geschlecht und Mutations-Strata aus der multivariaten Analyse

Studie RATIFY	Midostaurin Ereignis n/N'	Kontrolle Ereignis n/N'	HR [95%-KI] ^a
Männer, ITD <0,7	32/83	48/76	0,42 [0,27; 0,66]
Frauen, ITD <0,7	46/88	34/94	1,43 [0,92; 2,23]
Männer, ITD ≥0,7	32/48	28/36	0,59 [0,36; 0,99]
Frauen, ITD ≥0,7	35/60	41/70	0,91 [0,58; 1,43]
Männer, TKD-Stratum	14/43	13/33	0,83 [0,39; 1,77]
Frauen, TKD-Stratum	12/38	22/48	0,55 [0,27; 1,11]
Kovariaten: FLT3-Stratum, Geschlecht, Region, MDS-Status, Zytogenetisches Risiko, Leukozyten-Status, Ethnie, ECOG-PS.			
N': Anzahl der Patienten im jeweiligen Stratum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis.			
a: Wald-Konfidenzintervall.			
Quelle: Zusatzauswertungen			

Möglich ist auch, dass eine Folgetherapie nach Therapieversagen oder Rezidiv zum beobachteten geschlechtsabhängigen Effekt im *Gesamtüberleben* insbesondere im Kontrollarm beigetragen haben könnte. Diese Erklärung wird durch das Fehlen einer geschlechtsabhängigen Effektmodifikation im *Ereignisfreien Überleben* gestützt. Patienten werden in der Auswertung des *Gesamtüberlebens* unabhängig davon, ob ein Therapieversagen oder ein Rezidiv vorliegt, weiter beobachtet. Eine Folgetherapie beeinflusst dementsprechend immer das Ergebnis der Auswertung. Bei der Auswertung des *Ereignisfreien Überlebens* gelten ein Therapieversagen bzw. ein Rezidiv als Ereignis. Eine Folgetherapie hat damit keinen Einfluss mehr auf das Ergebnis. Unterscheidet sich nun die Folgetherapie bzw. der Effekt einer Folgetherapie zwischen den Studienarmen deutlich, kann auch das Ergebnis im *Gesamtüberleben* deutlich verändert werden.

Als Folgetherapie wurde die Stammzelltransplantation entsprechend ausführlich dokumentiert. Ihr Einfluss auf das *Gesamtüberleben* kann daher im Detail betrachtet werden. Auswertungen zum Effekt anderer Folgetherapien als Stammzelltransplantation auf das *Gesamtüberleben* sind nicht möglich, da keine entsprechenden Daten verfügbar sind.

Wird nun in der Auswertung des *Gesamtüberlebens* zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert, ist der geschlechtsabhängige Effekt im Kontrollarm nicht mehr vorhanden. Der Kurvenverlauf für Männer und Frauen im Midostaurin-Arm bleibt hingegen ähnlich und zeigt weiter keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen (Abbildung 10).

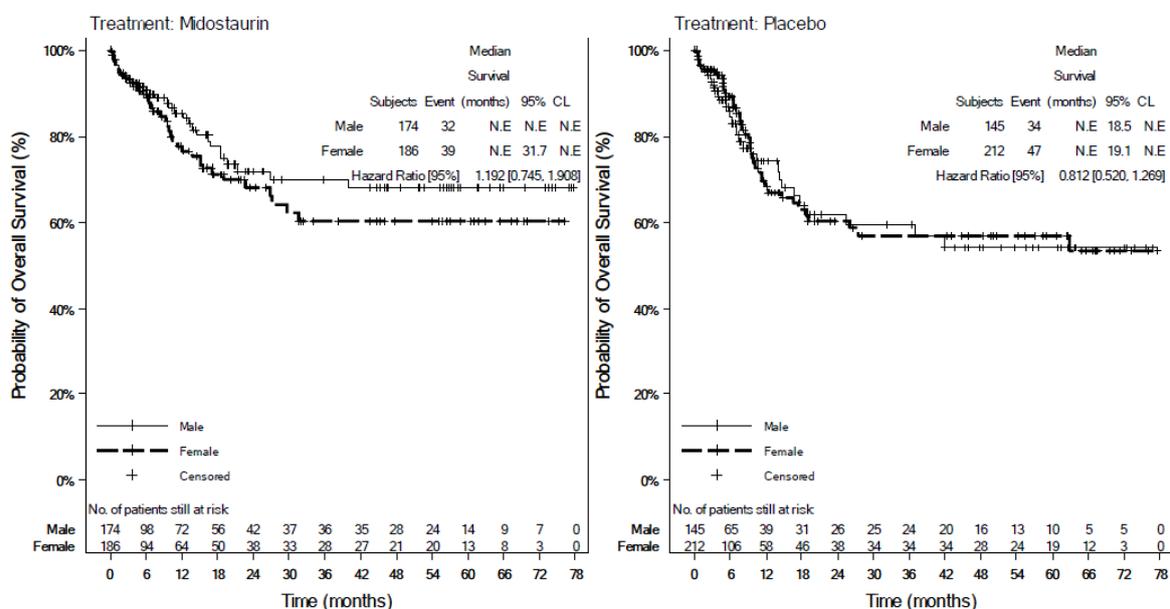


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt *Gesamtüberleben* mit Zensierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation (ohne Berücksichtigung des Remissionsstatus) nach Geschlecht (RATIFY)

Eine Subgruppenanalyse von Patienten mit Stammzelltransplantation bzw. Patienten ohne Stammzelltransplantation veranschaulicht diesen Effekt zusätzlich. Bei Patienten mit Stammzelltransplantation zeigen sich im Kontrollarm wieder Unterschiede zwischen den Geschlechtern, nicht jedoch bei Patienten ohne Stammzelltransplantation (Abbildung 11 und Abbildung 12).

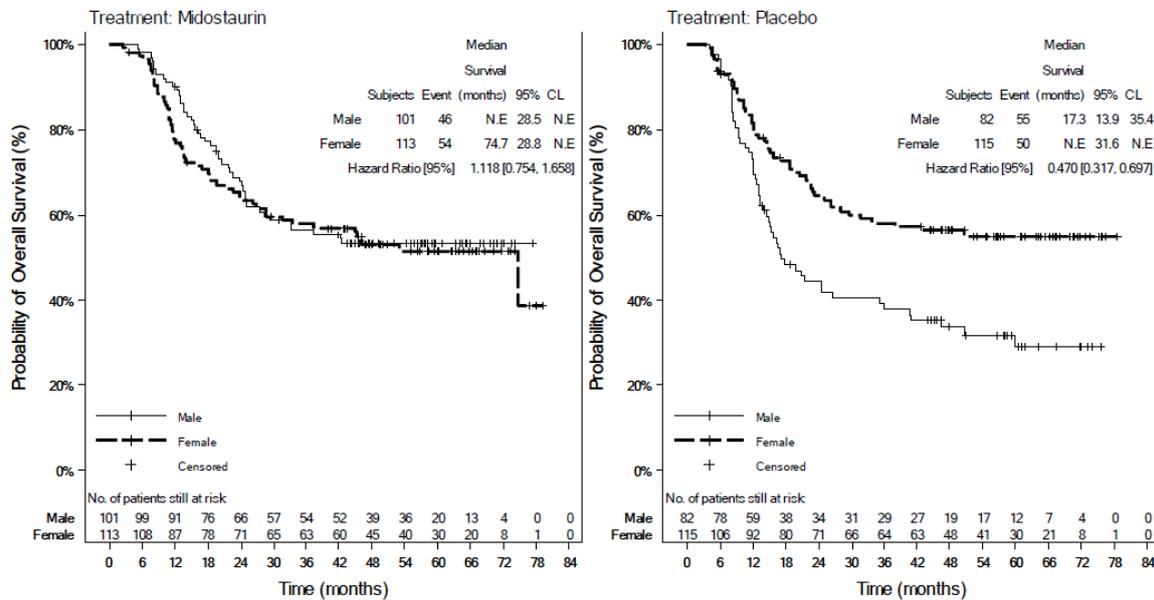


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt *Gesamtüberleben* (Subgruppe der Patienten mit Stammzelltransplantation) nach Geschlecht (RATIFY)

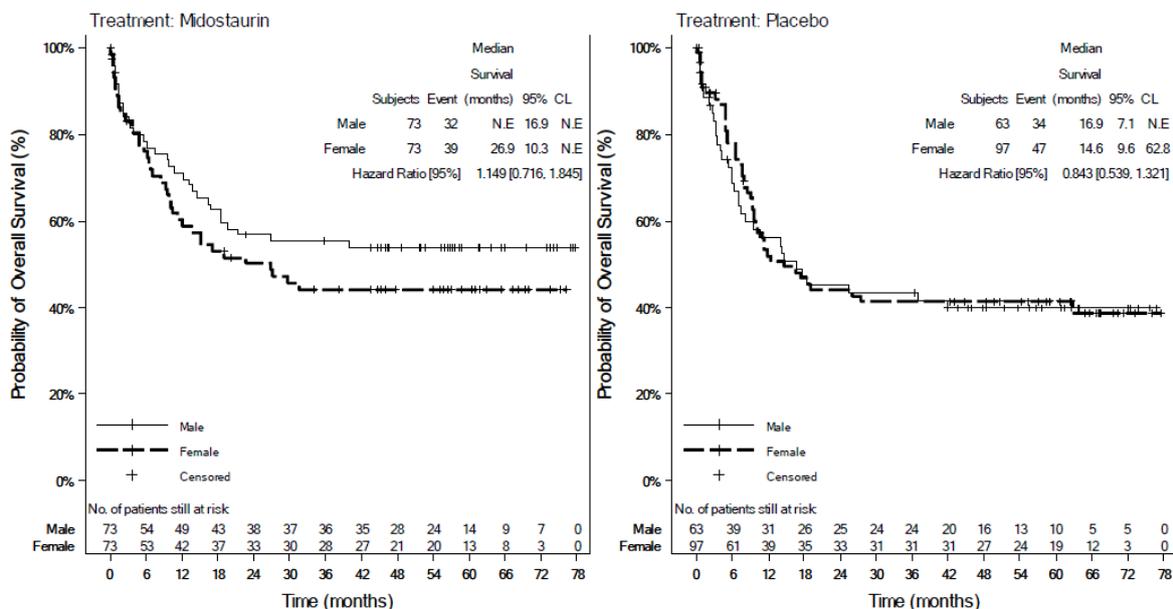


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt *Gesamtüberleben* (Subgruppe der Patienten ohne Stammzelltransplantation) nach Geschlecht (RATIFY)

Es zeigt sich weiter, dass die Kurvenverläufe von Männern und Frauen im Kontrollarm sich dann wieder angleichen, wenn im Falle von Stammzelltransplantation nach Rezidiv zensiert wird, nicht jedoch, wenn Stammzelltransplantationen in CR1 zensiert werden. Insbesondere die Stammzelltransplantation nach Rezidiv scheint also den geschlechtsabhängigen Effekt im Kontrollarm zu stärken (Abbildung 13 und Abbildung 14).

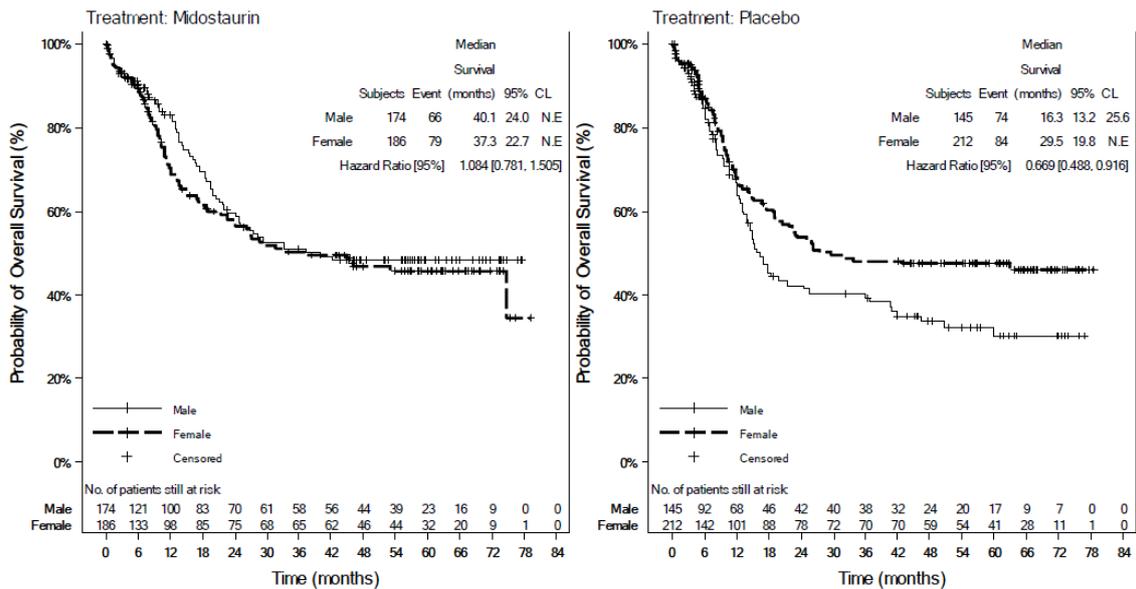


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt *Gesamtüberleben* mit Zensierung nach Stammzelltransplantation in CR1 nach Geschlecht (RATIFY)

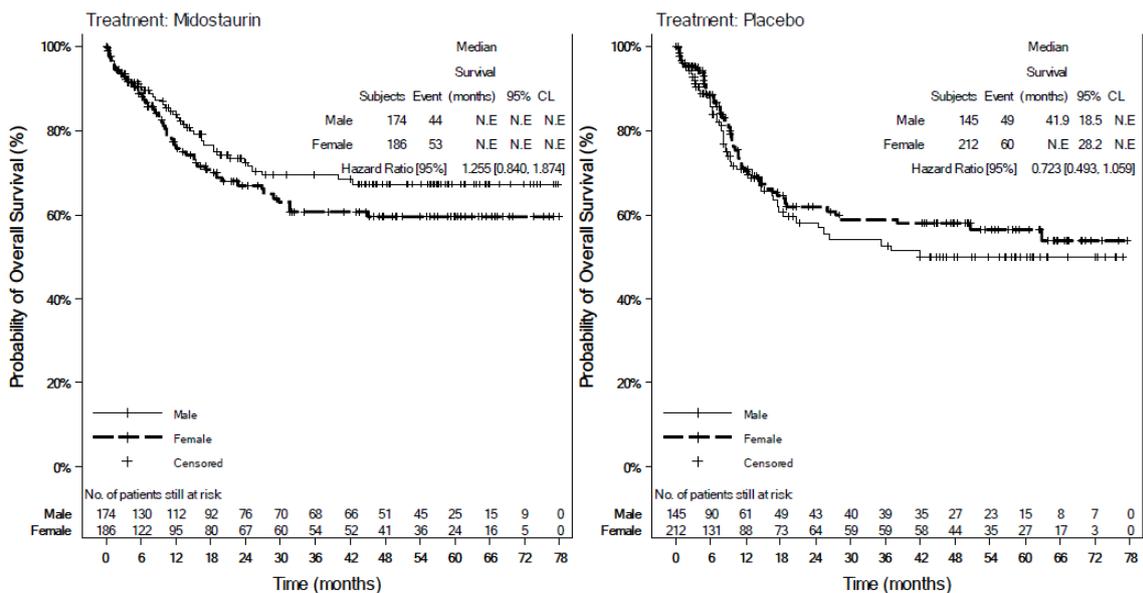


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Endpunkt *Gesamtüberleben* mit Zensierung nach Stammzelltransplantation nach Rezidiv nach Geschlecht (RATIFY)

Insgesamt lässt sich keine finale Erklärung für den geschlechtsabhängigen Behandlungseffekt im Endpunkt *Gesamtüberleben* finden. Allerdings ist auffällig, dass das *Gesamtüberleben* bei Frauen im Kontrollarm deutlich besser ist als erwartet. Das *Gesamtüberleben* von Frauen und Männern im Midostaurin-Arm zeigte hingegen keine signifikanten Unterschiede. Mögliche Gründe für den Unterschied im Kontrollarm sind zum einen das unerwartet bessere Ergebnis bei Frauen mit einem Allelverhältnis $<0,7$ im Vergleich zu Männern mit einem Allelverhältnis $<0,7$ sowie im Vergleich zu Frauen mit TKD-Mutationen. Zum anderen scheint die Stammzelltransplantation nach Rezidiv eine Rolle zu spielen, da hier der Unterschied zwischen Männern und Frauen im Kontrollarm bei Zensierung zum Zeitpunkt einer SZT nach Rezidiv nicht mehr beobachtet werden konnte. Trotz dieser auffälligen Befunde bleibt es aber bis zuletzt nicht auszuschließen, dass es sich beim beobachteten geschlechtsabhängigen Effekt um einen rein zufälligen Befund handelt.

Eine Metaanalyse zu Subgruppeneffekten konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine vergleichende Studie identifiziert wurde.

4.3.1.3.9 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Gesamtüberleben:

- Das Mortalitätsrisiko wurde durch Midostaurin signifikant um 23 % reduziert. Das Fünfjahresüberleben lag im Midostaurin-Arm bei 51 %, im Kontrollarm bei 43 %. Rund 1,2-mal so viele Patienten der Midostaurin-Gruppe waren nach vier bzw. fünf Jahren noch am Leben, verglichen mit der Kontrollgruppe.
- Wurden Patienten bei Stammzelltransplantation zensiert, zeigte sich unter Midostaurin eine tendenzielle Reduktion des Mortalitätsrisikos um 25 %.
- Das Gesamtüberleben bei Patienten, die eine Stammzelltransplantation während der ersten Komplettremission (CR1) erhalten hatten (CR innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Behandlung), zeigte eine Risikoreduktion von 37 % durch Midostaurin.
- Die Auswertung des Gesamtüberlebens in der Erhaltungsphase zeigte eine numerische Risikoreduktion um 20 % durch Midostaurin. Wurden Patienten mit Stammzelltransplantation zensiert, zeigte sich eine signifikante Reduktion um 53 %.

Ereignisfreies Überleben:

- Das mediane *Ereignisfreie Überleben* betrug im Midostaurin-Arm rund acht Monate und im Kontrollarm rund drei Monate. Nach fünf Jahren waren 28 % der Midostaurin-Patienten ohne Ereignis, im Kontrollarm lag der Anteil bei 19 %. Das Risiko für ein Ereignis wurde durch Midostaurin signifikant um 22 % reduziert.
- Eine Auswertung unter Zensierung nach Stammzelltransplantation zeigte ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion um 19%.
- Die Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung verschiedener Zeitfenster für das Auftreten einer Komplettremission sowie unter früherer Zensierung von Rezidiven unklaren Zeitpunkts bestätigten die Ergebnisse des Endpunkts.

Krankheitsfreies Überleben:

- Das mediane *Krankheitsfreie Überleben* für Patienten betrug im Midostaurin-Arm rund 27 Monate und im Kontrollarm rund 16 Monate. Nach fünf Jahren waren 48 % der Midostaurin-Patienten noch am Leben und ohne Rezidiv, im Kontrollarm lag der Anteil bei 37 %. Das Risiko für ein Rezidiv bzw. den Tod wurde durch Midostaurin signifikant um 29 % reduziert.
- Wurden Patienten mit Stammzelltransplantation in der Auswertung zensiert, konnte ein um 24 % reduziertes Risiko beobachtet werden.
- Die Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung verschiedener Zeitfenster für das Auftreten einer Komplettremission sowie unter früherer Zensierung von Rezidiven unklaren Zeitpunkts bestätigten die Ergebnisse des Endpunkts.

Komplettremission:

- Unter Midostaurin erreichten numerisch 5 % mehr Patienten eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn.
- Wurden alle Komplettremissionen in der Induktionsphase bzw. alle Komplettremissionen bis 30 Tage nach Behandlungsabbruch gewertet, war ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied von 7 % bzw. 6 % zugunsten von Midostaurin zu beobachten.

Remissionsdauer:

- Midostaurin reduzierte das Risiko für ein Rezidiv oder den AML-bedingten Tod um 26 %.

- In der Auswertung mit Zensierung bei Stammzelltransplantationen konnte eine Risikoreduktion um 20 % beobachtet werden, die jedoch nicht statistisch signifikant ausfiel.

Stammzelltransplantationen:

- Der Anteil der Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (59,4 % vs. 55,2 %).
- Die Zeit bis zur Stammzelltransplantation war in den Behandlungsgruppen weitestgehend ähnlich (155,5 vs. 140,0 Tage im Median).
- In der Auswertung der Stammzelltransplantationen nach Rezidiv war die Zeit bis zur Transplantation im Midostaurin-Arm länger als im Vergleichsarm. Dies dürfte in der unter Midostaurin verlängerten Remissionsdauer begründet sein. Da hierdurch die Zeit bis zum Rezidiv verlängert war, verlängerte sich auch die Zeit bis zur Transplantation nach Rezidiv.

Unerwünschte Ereignisse:

- *Unerwünschte Ereignisse* waren in beiden Studienarmen insgesamt ungefähr gleich häufig. Dies gilt für die *Häufigkeit unerwünschter wie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* ebenso wie für die *Häufigkeit unerwünschter Ereignisse*, die zum Studienabbruch geführt hatten.
- Hauttoxizitäten der Grade 3 und 4 traten unter Midostaurin in der Induktionsphase signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe (14,8 vs. 9,1 %). In keinem Fall waren die Hautreaktionen tödlich. In den Phasen der Konsolidierung und der Erhaltung konnte kein signifikanter Unterschied mehr beobachtet werden. Die Mehrheit der Fälle von Hauttoxizitäten waren exfoliative Dermatitis. In der Induktions- und Konsolidierungsphase war die Häufigkeit einer exfoliativen Dermatitis unter Midostaurin erhöht. Nur bei vier Patienten erforderte die exfoliative Dermatitis jedoch ein komplettes Absetzen der Medikation.
- Die Häufigkeit Hilfsmittel-assoziiierter Infektionen war in der Konsolidierungsphase unter Midostaurin signifikant erhöht. Jedoch musste nur bei einem Patienten die Medikation dauerhaft abgesetzt werden.

Tabelle 4-43: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte (RATIFY)

Studie RATIFY CPKC412A2301	Midostaurin vs. Kontrolle	
Endpunkte	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert

Studie RATIFY CPKC412A2301	Midostaurin vs. Kontrolle	
Endpunkte	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Mortalität		
• Gesamtüberleben	HR 0,774 [0,629; 0,953]	0,0078 ^a
• Gesamtüberleben (zensiert nach SZT)	HR 0,749 [0,544; 1,031]	0,0373 ^a
• Gesamtüberleben bei Patienten mit SZT	HR 0,631 [0,379; 1,051]	0,0371 ^a
• Gesamtüberleben nach Beginn der Erhaltungsphase	HR 0,802 [0,504; 1,276]	0,1754 ^a
• Gesamtüberleben nach Beginn der Erhaltungsphase (zensiert nach SZT)	HR 0,467 [0,225; 0,972]	0,0186 ^a
Morbidität		
• Ereignisfreies Überleben (EFS)	HR 0,784 [0,662; 0,930]	0,0024 ^a
• EFS zensiert nach SZT	HR 0,813 [0,677; 0,975]	0,0124 ^a
• Krankheitsfreies Überleben (DFS)	HR 0,709 [0,545; 0,923]	0,0051
• DFS (zensiert nach SZT)	HR 0,760 [0,552; 1,044]	0,0447
• DFS nach Stammzelltransplantation	HR 0,548 [0,346; 0,867]	0,0045
• DFS nach der einjährigen Erhaltungsphase	HR 1,419 [0,625; 3,222]	0,7999
• DFS ab Beginn der Erhaltungsphase	HR 1,073 [0,686; 1,678]	0,6212
• DFS ab Beginn der Erhaltungsphase (zensiert nach SZT)	HR 1,046 [0,662; 1,654]	0,5767
• Komplettremission innerhalb von 60 Tagen (CR)	Differenz der Anteile: 5 % [-0,02; 0,13]	0,073
• Remissionsdauer	HR 0,740 [0,556; 0,985]	0,0190
• Remissionsdauer (zensiert nach SZT)	HR 0,798 [0,577; 1,105]	0,0868
• SZT-Rate insgesamt	Differenz der Anteile: 4 % [-0,03; 0,11]	0,250
• Zeit bis zur SZT insgesamt, Median in Tagen	Midostaurin: 155,5 Kontrolle: 140,0	k. A.
Unerwünschte Ereignisse		
• Unerwünschte Ereignisse, Grade 3 und 4	RR 0,997 [0,991; 1,003]	1,000

Studie RATIFY CPKC412A2301	Midostaurin vs. Kontrolle	
Endpunkte	Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
<ul style="list-style-type: none"> Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Grade 3 und 4 	RR 0,965 [0,825; 1,129]	0,701
<ul style="list-style-type: none"> Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Grade 3 und 4 	RR 1,359 [0,713; 2,592]	0,394
<ul style="list-style-type: none"> Häufige unerwünschte Ereignisse:^b 		
<ul style="list-style-type: none"> Exfoliative Dermatitis 	RR 1,755 [1,114; 2,766]	0,018
<ul style="list-style-type: none"> Hilfsmittel-assoziierte Infektion 	RR 1,599 [1,073; 2,383]	0,023
<ul style="list-style-type: none"> Relevante unerwünschte Ereignisse:^b 		
<ul style="list-style-type: none"> Hauttoxizitäten 	RR 1,601 [1,095; 2,340]	0,016

a: Einseitiger Test; p-Werte <0,025 zeigen einen signifikanten Gruppenunterschied an.

b: Nur Ereignisse mit signifikantem Gruppenunterschied in der Gesamtauswertung über alle Phasen.

Signifikante Gruppenunterschiede zugunsten von Midostaurin konnten somit in den patientenrelevanten Endpunkten *Mortalität*, *Ereignisfreies Überleben*, *Krankheitsfreies Überleben* und *Remissionsdauer* gezeigt werden. *Unerwünschte Ereignisse* sind insgesamt nicht häufiger unter Midostaurin als in der Kontrollgruppe. Eine signifikant höhere Häufigkeit wurde beim Auftreten von Hauttoxizitäten, wie exfoliative Dermatitis, sowie Hilfsmittel-assoziierten Infektionen beobachtet. Hautreaktionen und Hautinfektionen als Nebenwirkung von Midostaurin traten vor allem im Zuge der sequenziellen Anwendung mit Chemotherapie auf. Diese Reaktionen gelten aber als durch therapeutische Maßnahmen kontrollierbar.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie

Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.8.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Midostaurin wurde ein RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen (Zulassungsstudie **RATIFY**). Die Zulassungsstudie ist für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Midostaurin im zugelassenen Anwendungsgebiet. In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität und Morbidität erhoben.

Das Verzerrungspotenzial war auf Studienebene niedrig. Auf Endpunktebene war das Verzerrungspotenzial zumeist niedrig. Ausnahmen hiervon sind die Auswertungen zum *Krankheitsfreien Überleben*, zur *Remissionsdauer*, zur *Erhaltungsphase* sowie zur *Stammzelltransplantation nach Remissionsstatus*. Die Ergebnisse aus Endpunkten und

Auswertungen mit hohem Verzerrungspotenzial stehen insgesamt im Einklang mit den Ergebnissen der Endpunkte und Auswertungen mit niedrigem Verzerrungspotenzial.

Die Aussagekraft der im Dossier beschriebenen Daten ist damit sehr hoch. Sie sind für eine valide Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Midostaurin ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt.

Im vorliegenden Dossier wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Midostaurin bei der Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation in Kombination mit einer

Standardchemotherapie bewertet. Die Aussagekraft der der Bewertung maßgeblich zugrundeliegenden randomisierten aktiv-kontrollierten RATIFY-Studie ist grundsätzlich hoch und damit für eine valide Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet. Die Studienpopulation besteht zu über 40 % aus in Deutschland rekrutierten Patienten und ist damit repräsentativ für die AML-Population in Deutschland. Die Ergebnisse lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Aus den Ergebnissen der RATIFY-Studie ergibt sich ein erheblicher patientenrelevanter Zusatznutzen von Midostaurin für Patienten unter 60 Jahren im zugelassenen Anwendungsgebiet. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV vor, wenn „eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer“ erreicht wird. Midostaurin senkte das Mortalitätsrisiko signifikant um 23 %. Rund 1,2-mal so viele Patienten der Midostaurin-Gruppe waren nach fünf Jahren noch am Leben, verglichen mit der Kontrollgruppe. Signifikante Gruppenunterschiede zugunsten von Midostaurin in den Endpunkten *Ereignisfreies Überleben*, *Krankheitsfreies Überleben* und *Remissionsdauer* stützen die Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens. *Unerwünschte Ereignisse* waren unter Midostaurin insgesamt nicht häufiger als in der Kontrollgruppe. Eine signifikant höhere Häufigkeit wurde beim Auftreten von Hauttoxizitäten, wie exfoliative Dermatitis während der Induktionsphase, sowie beim Auftreten Hilfsmittel-assoziierten Infektionen während der Konsolidierungsphase beobachtet. Hautreaktionen und Hautinfektionen als Nebenwirkungen von Midostaurin traten somit vor allem im Zuge der sequenziellen Anwendung mit Chemotherapie auf. Diese Reaktionen gelten aber durch therapeutische Maßnahmen als kontrollierbar. Bei kontrollierbaren Nebenwirkungen ist damit aus der RATIFY-Studie ein erheblicher Zusatznutzen von Midostaurin bei der zulassungskonformen Behandlung erwachsener Patienten unter 60 Jahren mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-Mutation festzustellen.

Für Patienten ab 60 Jahren und älter liegen keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin vor. Es wird aber davon ausgegangen, dass der in der RATIFY-Studie für Patienten unter 60 Jahren ermittelte Zusatznutzen auch für ältere Patienten ab 60 Jahren und älter liegen keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin vor. Es wird aber davon ausgegangen, dass der in der RATIFY-Studie für Patienten unter 60 Jahren ermittelte Zusatznutzen auch für ältere Patienten gilt. Hierzu ist anzumerken, dass die in der RATIFY-Studie angewendete Altersbeschränkung auf den zur Planung und Rekrutierung üblichen Therapieentscheidungen beruhte. Eine Standardchemotherapie für ältere Patienten war zu jener Zeit nicht etabliert, was sich auch in den noch bis vor kurzem gültigen ELN-Empfehlungen von 2010 spiegelt. In diesen Empfehlungen waren Patienten unter 60 Jahren uneingeschränkt für eine Standardchemotherapie geeignet (4). Die im Jahr 2017 aktualisierten Empfehlungen sehen keine strikte Altersvorgabe mehr vor. Vielmehr entscheidet der allgemeine Gesundheitszustand, also das biologische Alter, über die Eignung zur Standardchemotherapie (5). Dies führt dazu, dass auch deutlich ältere Patienten mit einer Standardchemotherapie behandelt und transplantiert werden.

Zwar zeigte sich, dass ältere Patienten häufiger ein ungünstiges zytogenetisches Risikoprofil oder einen komplexen Karyotyp aufweisen als jüngere Patienten (6). Diese Unterschiede sind vor allem bei Patienten zu beobachten, die nicht für eine Standardchemotherapie in Frage kommen. Bei den Behandlungsoptionen für Patienten, die prinzipiell für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, wird nicht zwischen jüngeren und älteren Patienten unterschieden (7). Bei diesen Patienten wird unabhängig vom chronologischen Alter von einer ähnlichen biologischen und klinischen Konstitution ausgegangen.

Hinzu kommt, dass für Midostaurin geeignete Patienten durch das zwingende Vorhandensein einer FLT3-Mutation in ihren AML-Eigenschaften altersunabhängig ähnlich definiert sind. Nach neuesten Erkenntnissen schließen sich das Vorhandensein einer FLT3-Mutation und komplexe zytogenetische Muster mit einer schlechten Prognose gegenseitig aus (8). Die Prognose wird demnach auch bei älteren Patienten allein durch das Vorhandensein der FLT3-Mutation bestimmt. Komplexe zytogenetische Muster werden bei vorhandener FLT3-Mutation selten beobachtet. Tatsächlich war dies in der **RATIFY**-Studie nur bei 7,1 % der Fall (9). Es kann davon ausgegangen werden, dass gemäß den Beobachtungen von Papaemmanuil et al. (8) auch ältere Patienten mit FLT3-Mutation nur in seltenen Fällen komplexe zytogenetische Muster aufweisen.

Die Daten der **RATIFY**-Studie sind demnach auch auf ältere FLT3-positive AML-Patienten übertragbar, die laut behandelndem Arzt für eine Standardchemotherapie in Frage kommen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird daher altersunabhängig als erheblich eingestuft.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Neu diagnostizierte AML-Patienten mit FLT3-Mutation (geeignet für eine Standardchemotherapie)	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³,

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Alle berichteten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

CPKC412A2301 (RATIFY):

- Studienbericht und Zusatzauswertungen (3)
- Studienregistereinträge (20-23)
- Publikation (9)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis. Fachinformation Rydapt. Stand: September 2017. 2017.
2. Commission of the European Communities. Commission decision of 29-VII-2004 relating to the designation under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of "Midostaurin" as an orphan medicinal product. 2004.
3. Novartis. CPKC412A2301 - A Phase 3 randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients less than 60 years of age with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML). Studienbericht. 2016.
4. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Lowenberg B, Bloomfield CD, European L. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
5. Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Lowenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
6. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Rasche M, von Neuhoff C, Alpermann T, Dworzak M, Perglerova K, Zemanova Z, Tchinda J, Bradtke J, Thiede C, Haferlach C. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer*. 2016;122(24):3821-30.
7. DGHO. Onkopedia Leitlinien - Akute Myeloische Leukämie (AML). 2017 [Zuletzt aktualisiert im März 2017; abgerufen am 22.08.2017]; Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>.

8. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N, Gundem G, Van Loo P, Martincorena I, Ganly P, Mudie L, McLaren S, O'Meara S, Raine K, Jones DR, Teague JW, Butler AP, Greaves MF, Ganser A, Dohner K, Schlenk RF, Dohner H, Campbell PJ. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2209-21.
9. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Dohner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Dohner H. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(5):454-64.
10. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report: Aussagekräftigkeit von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
12. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Dohner H, Tallman MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Lowenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD, International Working Group for Diagnosis SoRCTO, Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid L. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4642-9.
13. Kell J. Considerations and challenges for patients with refractory and relapsed acute myeloid leukaemia. *Leuk Res.* 2016;47:149-60.
14. Ferguson P, Hills RK, Grech A, Betteridge S, Kjeldsen L, Dennis M, Vyas P, Goldstone AH, Milligan D, Clark RE, Russell NH, Craddock C, Group UNAW. An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2016;101(11):1351-8.
15. Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, Wang HL, Devine SM, de Lima M, Bunjes DW, Zhang MJ. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):454-9.
16. Dohner K, Paschka P, Dohner H. [Acute myeloid leukemia]. *Internist (Berl).* 2015;56(4):354-63. Akute myeloische Leukämie.
17. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, Patil SR, Davey FR, Berg DT, Schiffer CA, Arthur DC, Mayer RJ. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res.* 1998;58(18):4173-9.
18. Brunet S, Martino R, Sierra J. Hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia with internal tandem duplication of FLT3 gene (FLT3/ITD). *Curr Opin Oncol.* 2013;25(2):195-204.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
20. Alliance for Clinical Trials in Oncology. NCT00651261 - Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (Registereintrag Clintrials.gov). 2017 [Zuletzt aktualisiert 06.02.2017; abgerufen am 05.08.2017]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00651261>.
21. Alliance for Clinical Trials in Oncology. NCT00651261 - Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (Registereintrag ICTRP). 2017 [Zuletzt aktualisiert 21.11.2016; abgerufen am 03.02.2017]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00651261>.
22. Novartis Pharma Services AG. 2006-006852-37 A phase III randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine)and consolidation (high dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients < 60 years of age with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML) (Registereintrag Pharmnet.bund). 2016 [Zuletzt aktualisiert 11.07.2008; abgerufen am 08.11.2016]; Abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html.
23. Novartis Pharma Services AG. 2006-006852-37 A phase III randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine)and consolidation (high dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients < 60 years of age with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML) (Registereintrag EUCTR). 2008 [Zuletzt aktualisiert 14.05.2008; abgerufen am 28.07.2017]; Abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006852-37/DE.
24. Mead AJ, Linch DC, Hills RK, Wheatley K, Burnett AK, Gale RE. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than FLT3 internal tandem duplications in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2007;110(4):1262-70.
25. Thiede C, Koch S, Creutzig E, Steudel C, Illmer T, Schaich M, Ehninger G. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2006;107(10):4011-20.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab.ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab.ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab.ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Thema:**

Randomisierte Studien zu Midostaurin (Rydapt®) bei akuter myeloischer Leukämie (AML)

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

(keine generellen Einschränkungen)

Suchstrategien:

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08.2017	
Zeitsegment	1946 to Present	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Midostaurin* or Rydapt* or pkc412* or "Pkc 412" or Cgp041251* or "Cgp 041251" or Cgp41251* or "Cgp 41251" or "CGP 41 251" or Benzoylstauosporin*).mp.	480
2	exp Leukemia, Myeloid, Acute/	50192
3	("acute myeloblastic leu*mia*" or "acute granulocytic leu*mia*" or "acute myelocytic leu*mia*" or "acute myelogenous leu*mia*" or "acute myeloid leu*mia*" or "acute nonlymphoblastic leu*mia*" or acute nonlymphocytic leu*mia*).mp.	40434
4	(aml or amls).ti,ab.	27195
5	or/2-4	72363
6	randomized controlled trial.pt.	470503
7	randomized.mp.	744118
8	placebo.mp.	198102
9	or/6-8	802709
10	and/1,5,9	16
11	remove duplicates from 10	13

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08.2017	
Zeitsegment	1974 to 2017 July 31	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp midostaurin/	1666

2	(Midostaurin* or Rydapt* or pkc412* or "Pkc 412" or Cgp041251* or "Cgp 041251" or Cgp41251* or "Cgp 41251" or "CGP 41 251" or Benzoylstauosporin*).mp.	1770
3	or/1-2	1770
4	exp acute myeloblastic leukemia/	22611
5	("acute myeloblastic leu*mia*" or "acute granulocytic leu*mia*" or "acute myelocytic leu*mia*" or "acute myelogenous leu*mia*" or "acute myeloid leu*mia*" or "acute nonlymphoblastic leu*mia*" or acute nonlymphocytic leu*mia*).mp.	85292
6	(aml or amls).ti,ab.	49243
7	or/4-6	110999
8	random:.tw.	1223868
9	placebo:.mp.	402224
10	double-blind:.tw.	402224
11	or/8-10	1464912
12	and/3,7,11	78
13	remove duplicates from 12	78

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.08.2017	
Zeitsegment	June 2017	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Midostaurin* or Rydapt* or pkc412* or "Pkc 412" or Cgp041251* or "Cgp 041251" or Cgp41251* or "Cgp 41251" or "CGP 41 251" or Benzoylstauosporin*).mp.	28
2	remove duplicates from 1	27

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.08.2017
Suchstrategie	Search Terms= Midostaurin OR Rydapt OR pkc412 OR Pkc-412 OR Cgp041251 OR Cgp-041251 OR Cgp41251 OR Cgp-41251 OR CGP-41-251 OR Benzoylstaurosporine
Treffer	29

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.08.2017
Suchstrategie	Search Terms= Midostaurin OR Rydapt OR pkc412 OR Pkc-412 OR Cgp041251 OR Cgp-041251 OR Cgp41251 OR Cgp-41251 OR CGP-41-251 OR Benzoylstaurosporine
Treffer	58 Treffer, 30 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	01.08.2017
Suchstrategie	Suche nach: Midostaurin: Im Feld: Active substance Rydapt: Im Feld: Active substance pkc412: Im Feld: Active substance Cgp041251: Im Feld: Active substance Cgp41251: Im Feld: Active substance
Treffer	3

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.08.2017
Suchstrategie	Search Terms= Midostaurin OR Rydapt OR pkc412 OR Pkc-412 OR "pkc 412" OR Cgp041251 OR Cgp-041251 OR "Cgp 041251" OR Cgp41251 OR Cgp-41251 OR "Cgp 41251" OR CGP-41-251 OR "Cgp 41 251" OR Benzoylstaurosporine
Treffer	6

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Thema:

Midostaurin: Randomisierte kontrollierte Studien bei AML

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	Rashidi A, Walter RB, Tallman MS, Appelbaum FR, DiPersio JF. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: an evidence-based review of randomized trials. Blood. 2016 Aug 11;128(6):763-73.	Systematischer Review ohne zusätzliche relevante Studie
02	Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ, Galinsky I, Estey E, Lanza C, Fox E, Ehninger G, Feldman EJ, Schiller GJ, Klimek VM, Nimer SD, Gilliland DG, Dutreix C, Huntsman-Labed A, Virkus J, Giles FJ. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. J Clin Oncol. 2010 Oct 1;28(28):4339-45.	Anderer Komparator
03	Stock W. Clinical trials in adult AML. Clin Adv Hematol Oncol. 2009 Jun;7(6):8-10.	Anderer Publikationstyp
04	Virchis A1, Ganeshaguru K, Hart S, Jones D, Fletcher L, Wright F, Wickremasinghe R, Man A, Csermak K, Meyer T, Fabbro D, Champain K, Yap A, Prentice HG, Mehta A. A novel treatment approach for low grade lymphoproliferative disorders using PKC412 (CGP41251), an inhibitor of protein kinase C. Hematol J. 2002;3(3):131-6.	Andere Population

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Thema:

Midostaurin: Randomisierte kontrollierte Studien bei AML (ClinicalTrials.gov)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	Stanford University. NCT02723435 – Midostaurin in Treating Older Patients With Mutated Acute Myeloid Leukemia Post-Transplant. 2017 [Zuletzt aktualisiert 24.04.2017; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723435	Keine Ergebnisse
02	Mayo Clinic. NCT02634827 – Midostaurin and Decitabine in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and FLT3 Mutation. 2016 [Zuletzt aktualisiert 10.10.2016; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634827	Anderer Studientyp
03	Novartis. NCT02624570 – Midostaurin Access Program for Newly Diagnosed FLT3 (ITD or TKD) Mutated AML Adult Patients Eligible for Standard Induction and Consolidation Chemotherapy. (AMLFLT3). 2016 [Zuletzt aktualisiert 30.12.2016; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624570	Anderer Studientyp
04	University Medical Center Groningen. NCT01920204 – Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 15.01.2015; abgerufen am 23.06.2017], abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920204	Andere Population
05	Novartis. NCT01883362 – Standard of Care +/- Midostaurin to Prevent Relapse Post Stem Cell Transplant in Patients With FLT3-ITD Mutated AML (RADIUS). 2017 [Zuletzt aktualisiert 21.03.2017; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01883362	Keine Ergebnisse
06	Bruno C. Medeiros. NCT01846624 – Decitabine and Midostaurin in Treating Older Patients With Newly	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. 2016 [Zuletzt aktualisiert 25.04.2016; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01846624	
07	Technische Universität Dresden. NCT01830361 – Trial to Assess the Efficacy of Midostaurin (PKC412) in Patients With c-KIT or FLT3-ITD Mutated t(8;21) AML (MIDOKIT). 2016 [Zuletzt aktualisiert 09.02.2016; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01830361	Anderer Studientyp
08	Novartis. NCT01429337 – Pharmacokinetics and Safety of Midostaurin in Subjects With Impaired Hepatic Function and Subjects With Normal Hepatic Function. 2017 [Zuletzt aktualisiert 01.03.2017; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01429337	Andere Population
09	Massachusetts General Hospital. NCT01282502 - Midostaurin (PKC412) for Locally Advanced Rectal Cancer. 2017 [Zuletzt aktualisiert 20.06.2017; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01282502	Andere Population
10	M.D. Anderson Cancer Center. NCT01202877 – PKC412 and 5-Azacytidine. 2016 [Zuletzt aktualisiert 16.09.2016; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202877	Anderer Studientyp
11	Alison Walker. NCT01174888 – Phase I Combination of Midostaurin, Bortezomib, and Chemo in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. 2016 [Zuletzt aktualisiert 04.07.2016; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01174888	Anderer Studientyp
12	Washington University School of Medicine. NCT01161550 – Cladribine Based Induction Therapy With All-Trans Retinoic Acid and Midostaurin in Relapsed/Refractory AML (CLAG ATRA AML). 2013 [Zuletzt aktualisiert 22.07.2013; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01161550	Anderer Studientyp
13	University of Kansas. NCT01130662 – Combination of Decitabine and Midostaurin in Patients Older Than 60 With Newly Diagnosed or Relapsed Refractory Acute Myeloid Leukemia. 2013 [Zuletzt aktualisiert 25.03.2013; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01130662	Anderer Studientyp
14	Brenda Cooper, MD. NCT01093573 – Midostaurin and Azacitidine in Treating Elderly Patients With Acute Myelogenous Leukemia. 2016 [Zuletzt aktualisiert 08.06.2016; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01093573	Anderer Studientyp
15	Novartis. NCT00866281 – A Study of the Safety and Preliminary Efficacy of Oral Midostaurin (PKC412) in Relapsed or Refractory Pediatric Leukemia. 2015 [Zuletzt	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	aktualisiert 18.11.2015; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00866281	
16	Richard Stone, MD. NCT00819546 – RAD001 in Combination With PKC412 in Patients With Relapsed, Refractory or Poor Prognosis AML or MDS. 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2016; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00819546	Anderer Studientyp
17	Novartis. NCT00782067 - Efficacy and Safety of Midostaurin in Patients With Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia. 2017 [Zuletzt aktualisiert 03.05.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00782067	Andere Population
18	Jason Robert Gotlib. NCT00233454 – Phase II Midostaurin in Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia. 2015 [Zuletzt aktualisiert 16.06.2015; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00233454	Andere Population
19	Novartis. NCT00093600 – PKC412, Daunorubicin, and Cytarabine in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. 2015 [Zuletzt aktualisiert 09.03.2015; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00093600	Anderer Studientyp
20	Novartis. NCT00045942 – PKC412 in Patients With Acute Myeloid Leukemia and Patients With Myelodysplastic Syndrome With Either Wild Type or Mutated FLT3. 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2016; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00045942	Anderer Studientyp
21	University of Ulm. NCT01477606 – Protocol in Acute Myeloid Leukemia With FLT3-ITD. 2016 [Zuletzt aktualisiert 09.11.2016; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01477606	Anderer Studientyp
22	M.D. Anderson Cancer Center. NCT00459524 – Quality of Life of Patients With Acute Myelogenous Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS). 2012 [Zuletzt aktualisiert 31.07.2012; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00459524	Anderer Studientyp
23	Versailles Hospital. NCT02428543 – Ponatinib for FLT3-ITD Acute Myelogenous Leukemia (PONATINIB-AML). 2016 [Zuletzt aktualisiert 19.08.2016; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02428543	Andere Intervention
24	University of Florida. NCT03207334 – iCare4: Genomic Signatures With Midostaurin in Acute Myeloid Leukemia (UF-BMT-AML-001). 2017 [Zuletzt aktualisiert 10.07.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03207334	Andere Population
25	Novartis Pharmaceuticals. NCT03114228 – An Expanded Treatment Protocol (ETP) of Midostaurin (PKC412) in Patients 18 Years of Age or Older With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia (AML). 2017	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	[Zuletzt aktualisiert 28.04.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114228	
26	Novartis Pharmaceuticals. NCT02078609 – A Safety and Efficacy Study of LGH447 in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) or High Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). 2017 [Zuletzt aktualisiert 31.07.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02078609	Andere Intervention
27	National Cancer Institute (NCI). NCT03092674 – Azacitidine With or Without Nivolumab or Midostaurin, or Decitabine and Cytarabine Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. 2017 [Zuletzt aktualisiert 10.07.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03092674	Keine Ergebnisse
28	Washington University School of Medicine. NCT02756962 – Improving Risk Assessment of AML With a Precision Genomic Strategy to Assess Mutation Clearance. 2017 [Zuletzt aktualisiert 20.07.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756962	Keine Ergebnisse

Thema:

Midostaurin: Randomisierte kontrollierte Studien bei AML (ICTRP)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	Stanford University. NCT02723435 – Midostaurin in Treating Older Patients With Mutated Acute Myeloid Leukemia Post-Transplant. 2017 [Zuletzt aktualisiert 22.05.2017; abgerufen am 01.07.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723435	Keine Ergebnisse
02	Mayo Clinic. NCT02634827 – Midostaurin and Decitabine in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and FLT3 Mutation. 2016 [Zuletzt aktualisiert 24.10.2016; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634827	Anderer Studientyp
03	Novartis. NCT02624570 – Midostaurin Access Program for Newly Diagnosed FLT3 (ITD or TKD) Mutated AML Adult Patients Eligible for Standard Induction and Consolidation Chemotherapy. AMLFLT3. 2017 [Zuletzt aktualisiert 09.01.2017; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter:	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624570	
04	University Medical Centre Groningen. NCT01920204 – Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01920204	Andere Population
05	University Medical Center Groningen. EUCTR2012-004868-22-NL – Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis. 2014 [Zuletzt aktualisiert 10.02.2014; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004868-22-NL	Andere Population
06	Bruno C. Medeiros. NCT01846624 – Decitabine and Midostaurin in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. 2016 [Zuletzt aktualisiert 09.05.2016; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01846624	Anderer Studientyp
07	Novartis. NCT01883362 – Standard of Care +/- Midostaurin to Prevent Relapse Post Stem Cell Transplant in Patients With FLT3-ITD Mutated AML RADIUS. 2017 [Zuletzt aktualisiert 03.04.2017; abgerufen am 01.07.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01883362	Keine Ergebnisse
08	Other Collaborative groups Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. ACTRN12612000847819 – A Phase II study of midostaurin in combination with standard chemotherapy in newly diagnosed patients with Core Binding Factor Acute Myeloid Leukaemia AMLM19. 2017 [Zuletzt aktualisiert 29.05.2017; abgerufen am 01.07.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000847819	Anderer Studientyp
09	University of Ulm. NCT01477606 – Protocol in Acute Myeloid Leukemia With FLT3-ITD. 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.11.2016; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01477606	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
10	Technische Universität Dresden. EUCTR2011-002567-17-DE – Behandlung von Patienten mit einer Akuten Myeloischen Leukämie mit einer c-KIT oder FLT3-ITD Mutation in Verbindung mit einer t(8;21) Mutation mit Midostaurin zusätzlich zur Standard-Chemotherapie. 2015 [Zuletzt aktualisiert 10.07.2015; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002567-17-DE	Anderer Studientyp
11	Novartis. NCT01429337 – Pharmacokinetics and Safety of Midostaurin in Subjects With Impaired Hepatic Function and Subjects With Normal Hepatic Function. 2017 [Zuletzt aktualisiert 13.03.2017; abgerufen am 01.07.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01429337	Andere Population
12	Massachusetts General Hospital. NCT01282502 – Midostaurin (PKC412) for Locally Advanced Rectal Cancer. 2017 [Zuletzt aktualisiert 18.04.2017; abgerufen am 01.07.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01282502	Andere Population
13	M.D. Anderson Cancer Center. NCT01202877 – PKC412 and 5-Azacytidine. 2015 [Zuletzt aktualisiert 03.08.2015; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01202877	Anderer Studientyp
14	Alison Walker. NCT01174888 – Phase I Combination of Midostaurin, Bortezomib, and Chemo in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.07.2016; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01174888	Anderer Studientyp
15	Washington University School of Medicine. NCT01161550 – Cladribine Based Induction Therapy With All-Trans Retinoic Acid and Midostaurin in Relapsed/Refractory AML CLAG ATRA AML. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161550	Anderer Studientyp
16	University of Kansas. NCT01130662 – Combination of Decitabine and Midostaurin in Patients Older Than 60 With Newly Diagnosed or Relapsed Refractory Acute Myeloid Leukemia. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen	Anderer Studientyp

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01130662	
17	Brenda Cooper, MD. NCT01093573 – Midostaurin and Azacitidine in Treating Elderly Patients With Acute Myelogenous Leukemia. 2016 [Zuletzt aktualisiert 20.06.2016; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093573	Anderer Studientyp
18	Novartis. NCT00977782 – Open-label Multicenter Study of PKC412 in Pts With AML and MDS With Either Wild-type or Mutated FLT3. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00977782	Andere Studiendauer
19	Novartis. NCT00866281 – A Study of the Safety and Preliminary Efficacy of Oral Midostaurin (PKC412) in Relapsed or Refractory Pediatric Leukemia. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00866281	Andere Population
20	Richard Stone, MD. NCT00819546 – RAD001 in Combination With PKC412 in Patients With Relapsed, Refractory or Poor Prognosis AML or MDS. 2016 [Zuletzt aktualisiert 14.03.2016; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00819546	Anderer Studientyp
21	Novartis. EUCTR2008-000280-42-BE – A phase II study to determine if the drug midostaurin taken orally twice daily is effective and safe in treating patients with Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease. 2014 [Zuletzt aktualisiert 11.08.2014; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000280-42-BE	Andere Population
22	Jason Robert Gotlib. NCT00233454 – Phase II PKC412 in Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00233454	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
23	Novartis. NCT00093600 – PKC412, Daunorubicin, and Cytarabine in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. 2015 [Zuletzt aktualisiert 23.03.2015; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00093600	Anderer Studientyp
24	Novartis. NCT00045942 – PKC412 in Patients With Acute Myeloid Leukemia and Patients With Myelodysplastic Syndrome With Either Wild Type or Mutated FLT3. 2016 [Zuletzt aktualisiert 14.03.2016; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00045942	Anderer Studientyp
25	University of Florida. NCT03207334 – iCare4: Genomic Signatures With Midostaurin in Acute Myeloid Leukemia (UF-BMT-AML-001). 2017 [Zuletzt aktualisiert 24.07.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207334	Andere Population
26	HOVON Data Center. NTR6511 – A phase I/II feasibility study of the combination of panobinostat and midostaurin in recipients of allogeneic stem cell transplantation with Flt3-ITD AML. 2017 [Zuletzt aktualisiert 24.07.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6511	Anderer Studientyp
27	Novartis Pharmaceuticals. NCT03114228 – An Expanded Treatment Protocol (ETP) of Midostaurin (PKC412) in Patients 18 Years of Age or Older With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia (AML). 2017 [Zuletzt aktualisiert 22.05.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03114228	Anderer Studientyp
28	National Cancer Institute (NCI). NCT03092674 – Azacitidine With or Without Nivolumab or Midostaurin, or Decitabine and Cytarabine Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. 2017 [Zuletzt aktualisiert 24.07.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092674	Keine Ergebnisse

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
29	Novartis Pharmaceuticals. NCT02078609 – A Safety and Efficacy Study of LGH447 in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) or High Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS).2017 [Zuletzt aktualisiert 03.04.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078609	Keine Ergebnisse

Thema:

Midostaurin: Randomisierte kontrollierte Studien bei AML (EU Clinical Trials Register)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	University Medical Center Groningen. 2012-004868-22 – Phase II single arm open pilot study to demonstrate the efficacy of midostaurin in symptom improvement and decrease of mast cell burden in patients with indolent or smoldering systemic mastocytosis Fase II eenarmig open pilot studie om de effectiviteit van midostaurin aan te tonen door symptoomverbetering en vermindering van de hoeveelheid mestcellen in patienten met indolente of smouldering systemische mastocytose. 2013 [Zuletzt aktualisiert 09.07.2013; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004868-22	Andere Population
02	Technische Universität Dresden. 2011-002567-17 – A single-arm phase II trial to assess the efficacy of Midostaurin (PKC412) added to standard primary therapy in patients with newly diagnosed c-KIT or FLT3-ITD mutated t(8;21) AML. 2012 [Zuletzt aktualisiert 15.03.2012; abgerufen am 01.07.2017]; abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002567-17	Anderer Studientyp
03	University Hospital Ulm. 2011-003168-63 – Phase-II study evaluating midostaurin in induction, consolidation and maintenance therapy also after allogeneic blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia exhibiting a FLT3 internal tandem duplication AMLSG 16-10. 2012 [Zuletzt aktualisiert 27.04.2012; abgerufen am 01.07.2017]; abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003168-63	Anderer Studientyp
04	Novartis. 2008-006931-11 – A phase I/II, open-label, dose-escalating study to evaluate the safety, tolerability and	Andere Population

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	pharmacokinetics of twice daily oral midostaurin and to evaluate the preliminary clinical and pharmacodynamic response in pediatric patients with relapsed or refractory leukemia. 2009 [Zuletzt aktualisiert 09.11.2009; abgerufen am 01.07.2017]; abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006931-11	
05	Novartis. 2008-000280-42 – A single arm, Phase II, Open-label Study to determine the efficacy of 100 mg twice daily oral dosing of midostaurin administered to patients with Agressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease. 2008 [Zuletzt aktualisiert 21.10.2008; abgerufen am 01.07.2017]; abrufbar unter: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000280-42	Andere Population

Thema:

Midostaurin: Randomisierte kontrollierte Studien bei AML (PharmNet.Bund)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	Novartis. 2011-003168-63 – Phase-II study evaluating midostaurin in induction, consolidation and maintenance therapy also after allogeneic blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia exhibiting a FLT3 internal tandem duplication AMLSG 16-10. 2012. [Zuletzt aktualisiert 27.04.2012; abgerufen am 08.11.2016]; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Anderer Studientyp
02	Novartis. 2008-000280-42 – A single arm, Phase II, Open-label Study to determine the efficacy of 100 mg twice daily oral dosing of midostaurin administered to patients with Agressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease. 2008. [Zuletzt aktualisiert 21.10.2008; abgerufen am 08.11.2016]; abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm .	Andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-54 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-54 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RATIFY

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Als primäres Studienziel sollte untersucht werden, ob die Kombination von Midostaurin mit Daunorubicin/Cytarabin in der Induktionsphase bzw. mit hoch dosiertem Cytarabin in der Konsolidierungsphase sowie Midostaurin als alleinige Gabe in der Erhaltungsphase das <i>Gesamtüberleben</i> (OS) bei AML-Patienten mit FLT3-ITD- bzw. FLT3-TKD-Mutation verbessert.</p> <p>Als zentrales sekundäres Studienziel sollte untersucht werden, ob die Kombination von Midostaurin mit Daunorubicin/Cytarabin in der Induktionsphase bzw. mit hoch dosiertem Cytarabin in der Konsolidierungsphase sowie Midostaurin als alleinige Gabe in der Erhaltungsphase das <i>Ereignisfreie Überleben</i> (EFS) bei AML-Patienten mit FLT3-ITD- bzw. FLT3-TKD-Mutation verbessert.</p> <p>Weitere sekundäre Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des <i>Gesamtüberlebens</i> (OS) mit Zensurierung der Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben, zur Zeit der Transplantation. • Vergleich der <i>Komplettremissionsraten</i> (CR). • Vergleich des <i>Krankheitsfreien Überlebens</i> (DFS). • Vergleich des DFS ein Jahr nach Abschluss der Erhaltungsphase. • Erfassung der Toxizität der experimentellen Wirkstoffkombination. • Beschreibung der Interaktion zwischen den Behandlungsergebnissen und den Patientencharakteristika (Alter, Performancestatus, Leukozytenzahl, Morphologie, Zytogenetik, molekulare und pharmakodynamische Eigenschaften). • Erfassung der Pharmakokinetik von Midostaurin und seinen beiden Hauptmetaboliten (CGP52421 und CGP62221) in einer Subpopulation. Die mögliche Assoziation zwischen der pharmakokinetischen Exposition und dem FLT3-Status, dem <i>Gesamtüberleben</i> (OS), dem <i>Ereignisfreien Überleben</i> (EFS) und dem klinischen Ansprechen galt es zu untersuchen. • Vergleich der Stammzelltransplantationsraten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zur Untersuchung der Anwendung von Midostaurin in Kombination mit der Standardchemotherapie zur Remissionsinduktion, mit hoch dosiertem Cytarabin während der Konsolidierungsphase und als Monotherapie über ein Jahr als Erhaltungstherapie. Zuteilungsverhältnis in die Behandlungsgruppen 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Bei der initialen Fallzahlplanung wurde von einer HR von 0,714 ausgegangen. Im Juni 2010 wurden zunächst die Fallzahl und die anvisierte Zahl an Ereignissen für die Analyse der Gesamtmortalität erhöht, um die Studienpower wiederherzustellen (unter einer angenommenen HR von 0,78). Gründe für die Anpassung waren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eine höhere Rate an Stammzelltransplantationen sowie ein höherer Anteil an Patienten mit TKD-Mutation als ursprünglich angenommen, Die Fallzahl wurde erreicht, jedoch traten die Ereignisse langsamer ein als erwartet. Die anvisierte Zahl an Ereignissen wurde herabgesetzt (Festlegung eines Datenschnitt-Zeitpunkts unabhängig von der tatsächlich erreichten Ereignishäufigkeit). <i>Das Ereignisfreie Überleben</i> wurde auf einen zentralen sekundären Endpunkt hochgestuft.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Ausschließlich AML-Patienten mit FLT3-Mutationen (FLT3-ITD und FLT3-TKD) wurden in die Studie einbezogen. Patienten im Alter von 60 Jahren oder darüber waren nicht teilnahmeberechtigt.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eindeutige AML-Diagnose (>20 % Blasten im Knochenmark gemäß WHO-Klassifizierung), ohne Akute Promyelozytäre Leukämie. • Dokumentierte FLT3-Mutation (ITD oder TKD), bestimmt durch eine Analyse in einem im Protokoll bestimmten FLT3-Screeninglabor. • Alter ≥ 18 und < 60 Jahre. • Keine vorangegangene Chemotherapie gegen Leukämie oder Myelodysplasie mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Notfall-Leukopharese. ○ Notfallbehandlung bei Hyperleukozytose mit Hydroxyurea. ○ Kraniale Bestrahlungstherapie bei Leukostase des ZNS (nur eine Dosis). ○ Unterstützung mit Wachstumsfaktor/Zytokin. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit ZNS-Manifestationen der Leukämie wird eine Lumbalpunktion empfohlen. Ungeeignet waren solche Patienten, bei denen AML-Blasten in der Rückenmarksflüssigkeit nachgewiesen wurden. • Entwicklung einer therapiebedingten AML nach vorangegangener Strahlen- oder Chemotherapie gegen eine andere Krebserkrankung oder eine andere Krankheit. • Symptomatische Herzinsuffizienz. • Gesamtbilirubin $\geq 2,5 \times$ ULN (oberer Normwert). • AML-Patienten mit einem vorangegangenen Myelodysplastischen Syndrom (MDS) unter vorheriger Chemotherapie (z. B. Azacitidin oder Decitabin). • Da unbekannt ist, ob Midostaurin beim Menschen fruchtschädigend wirkt, wurden schwangere oder stillende Patientinnen nicht in die Studie aufgenommen. Von Frauen im gebärfähigen Alter wurde ein negativer Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest mit einer Sensitivität von > 50 mIU/ml innerhalb von 16 Tagen vor Registrierung verlangt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Patienten aus 177 Studienzentren in 13 Ländern wurden in die Studie eingeschlossen: Australien (1 Zentrum), Belgien (4), Deutschland (64), Frankreich (1), Italien (24), Kanada (5),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Niederlande (1), Österreich (5), Slowakei (1), Spanien (8), Tschechische Republik (4), Ungarn (1), USA (58).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Induktion: 1 bis 2 Zyklen Cytarabin i. v. 200 mg/m²/Tag (Tag 1 bis 7 je Zyklus) Daunorubicin i. v. 60 mg/m²/Tag (Tag 1 bis 3 je Zyklus) Midostaurin oral 50 mg bid oder Placebo (Tag 8 bis 21 je Zyklus)</p> <p>Konsolidierung: bis zu 4 Zyklen Cytarabin i.v. 3 g/m² alle 12 Stunden (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus) Midostaurin oral 50 mg bid oder Placebo (Tag 8 bis 21 je Zyklus)</p> <p>Erhaltung: bis zu 12 Zyklen Midostaurin oral 50 mg bid oder Placebo (Tag 1 bis 28 je Zyklus)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: <i>Gesamtüberleben</i> (OS). Bestimmung, ob die Kombination von Midostaurin mit Daunorubicin/Cytarabin in der Induktionsphase bzw. mit hoch dosiertem Cytarabin in der Konsolidierung sowie Midostaurin als alleinige Gabe in der Erhaltungsphase das <i>Gesamtüberleben</i> bei AML-Patienten mit FLT3-ITD- oder FLT3-TKD-Mutation verbessert.</p> <p>Wichtigster sekundärer Endpunkt: <i>Ereignisfreies Überleben</i> (EFS). Bestimmung, ob die Kombination von Midostaurin mit Daunorubicin/Cytarabin in der Induktionsphase bzw. mit hoch dosiertem Cytarabin in der Konsolidierung sowie Midostaurin als alleinige Gabe in der Erhaltungsphase das <i>Ereignisfreie Überleben</i> (EFS) bei AML-Patienten mit FLT3-ITD- oder FLT3-TKD-Mutation verbessert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Komplettremissionsrate</i> (CR) innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn. • <i>Krankheitsfreies Überleben</i> (DFS). • <i>Krankheitsfreies Überleben</i> (DFS), ein Jahr nach Abschluss der Erhaltungstherapie. • <i>Rate der Stammzelltransplantationen</i> (SZT) • <i>Gesamtüberleben</i> (OS) mit Zensurierung bei SZT <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ereignisfreies Überleben</i> (EFS) mit Zensurierung bei SZT. • <i>Krankheitsfreies Überleben</i> (DFS) mit Zensurierung bei SZT. • <i>Remissionsdauer</i>. <p>Explorative Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gesamtüberleben</i> (OS) während der Erhaltungsphase. • <i>Krankheitsfreies Überleben</i> (DFS) während der Erhaltungsphase. • <i>Gesamtüberleben</i> (OS) bei Patienten mit SZT in CR1. • <i>Krankheitsfreies Überleben</i> (DFS) bei Patienten mit SZT in CR1. <p>Sicherheit (u. a.):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Exposition mit Studienmedikation. • Unerwünschte Ereignisse. • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. • Hämatologische Toxizität und hämatologische Erholung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gesamtüberleben</i>: Festlegung eines Datenschnitt-Zeitpunkts, unabhängig von der tatsächlich erreichten Ereignishäufigkeit (wegen langsamem Eintreten der Ereignisse). • Hochstufung des <i>Ereignisfreien Überlebens</i> auf einen zentralen sekundären Endpunkt, hierarchisch zu testen nach Erreichen des primären Endpunkts (wegen Anpassung des primären Endpunkts). • Einstufung des <i>Gesamtüberlebens</i> mit Zensierung bei SZT als sekundärer Endpunkt. • Einführung der <i>SZT-Rate</i> als sekundärer Endpunkt. • Festlegung des 60-Tage-Fensters für die Definition einer erreichten Komplettremission. • Einführung der <i>Remissionsdauer</i>. • Einführung der explorativen Analyse des OS bzw. DFS nach Stammzelltransplantation in CR1.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde anhand bestverfügbarer Informationen aus der Fachliteratur, sowie auf Basis von Expertenmeinungen und Stammdaten aufgesetzt. Als primärer Endpunkt wurde das <i>Gesamtüberleben</i> (OS) definiert.</p> <p>Gemäß ursprünglichem Protokoll waren 514 Patienten bzw. 374 Ereignisse nötig, um eine 90-prozentige Power zu erreichen. Zugrunde gelegt wurden ein Ereigniszeitraum von 20,5 Monaten, eine Beobachtungsdauer von 24 Monaten nach Erreichen der notwendigen Ereignisse und eine HR von 0,71 (medianes Überleben 15 vs. 21 Monate im Kontroll- bzw. Midostaurin-Arm).</p> <p>Im Dezember 2010 wurde das Protokoll angepasst, um die Power der OS-Analyse sicherzustellen. Entgegen der ursprünglichen Erwartung ergab eine verblindete Datensichtung mehr TKD-Patienten und eine höhere SZT-Rate als erwartet (26 statt 14 % TKD-Patienten und eine SZT-Rate von 25 statt 15%). Die Fallzahl wurde auf 714 und die Ereigniszahl auf 509 angepasst, um damit eine Power von 84 % zu erreichen (HR 0,78; einseitiger Test auf einem Alpha-Level von 2,5 %).</p> <p>Bis März 2015 traten insgesamt 350 Ereignisse ein. In den vorausgegangenen sechs Monaten trat dabei nur ein Todesfall ein. Da anzunehmen war, dass die anvisierte Ereigniszahl nicht erreicht werden würde, wurde eine Analyse mit einem Datenschnitt zum 1. April 2015 geplant.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Halbjährlich wurden Zwischenanalysen zur Sicherheit durchgeführt, die einem unabhängigen Data and Safety Monitoring Board (DSMB) vorgelegt wurden.</p> <p>Eine formale Interimsanalyse zur Wirksamkeit wurde geplant, in der der primäre Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i>, nicht jedoch das <i>Ereignisfreie Überleben</i> ausgewertet werden sollte. Dies sollte bei Vorliegen der Hälfte der nötigen Ereignisse zur finalen Auswertung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		des <i>Gesamtüberlebens</i> durchgeführt werden. Im Falle positiver Ergebnisse sollte das DSMB entscheiden, ob die Studie aufgrund vorzeitigen Beweises der Wirksamkeit abgebrochen werden sollte. Im Studienprotokoll war für die Zwischenanalyse ein Alpha-Level von 0,5 % bestimmt worden. Demnach wäre ein p-Wert von unter 0,005 aus dem einseitigen Test statistisch signifikant gewesen. Die Auswertung ergab einen p-Wert von 0,0126, und das DSMB empfahl die Fortführung der Studie ohne Änderungen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde mit der Software CALGB IS Client erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte zentral als Blockrandomisierung (Blockgröße 6). Es wurde stratifiziert nach Mutationsstatus (FLT3-TKD ohne ITD, ITD im Allelverhältnis <0,7 mit oder ohne FLT3-TKD und ITD im Allelverhältnis ≥0,7 mit oder ohne FLT3-TKD), die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung erfolgte zentral und webbasiert. Randomisierungsdaten waren bis zur Entblindung für keine der an der Studie beteiligten Personen zugänglich. Ausnahmen bildeten lediglich ein unabhängiger Statistiker und ein unabhängiger Programmierer sowie die Mitglieder des DSMB.
10	Randomisierung, Durchführung: Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Alle Patienten wurden durch die Zentren vorab webbasiert im Alliance-System registriert und erhielten dabei eine Identifikationsnummer. Nach Bestätigung des FLT3-Status durch das zentrale Labor und nach Bestätigung der Eignung anhand der weiteren Selektionskriterien durch das Zentrum wurden die Patienten randomisiert und ihnen eine Kit-Nummer zugeteilt. Eine Behandlungsliste, die eine Patient-Kit-Nummer mit einem Behandlungsarm verlinkt, wurde vor Einschluss des ersten Patienten durch das Alliance Statistics and Data Center erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle Patienten und das in die Studie involvierte Personal, einschließlich der Prüfarzte, Apotheker und Personal zur Beurteilung der Zielgrößen, waren von Randomisierung bis Datenbankschluss verblindet. Keine dieser Personen hatte Zugriff auf die Randomisierungsdaten. Außerdem war die Identität der Behandlung durch Verwendung identischer Verpackungen, Beschriftungen und Administrationsschemata sowie durch gleiches Erscheinungsbild, gleichen Geschmack und Geruch sichergestellt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Midostaurin und Placebo wurden als Kapseln zur oralen Anwendung zur Verfügung gestellt. Es wurden identische Verpackungen, Beschriftungen und Administrationsschemata verwendet und ein identisches Erscheinungsbild sowie gleicher Geschmack und Geruch

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sichergestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für primäre wie sekundäre Endpunkte gilt:</p> <p>p-Werte wurden auf Basis stratifizierter Log-Rank-Tests, adjustiert nach FLT3-Mutationsstratum, ermittelt. COX-Regressionsmodelle, ebenfalls adjustiert nach FLT3-Mutationsstratum, wurden zur Ermittlung der HR und der zugehörigen Wald-95%-KI verwendet. Kaplan-Meier-Darstellungen illustrieren den zeitlichen Verlauf. Das mediane Überleben mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley von 1982 ermittelt. Kaplan-Meier-Schätzer wurden für jeden Zeitpunkt alle sechs Monate ermittelt (Greenwood-Formel).</p> <p>Primärer Endpunkt (<i>Gesamtüberleben</i>, OS): Es wurde die Überlegenheit von Midostaurin gegenüber Placebo getestet. Eine Signifikanz lag vor, wenn der einseitige p-Wert niedriger war als das nach Zwischenanalyse verbliebene Alpha-Level.</p> <p>Zentraler sekundärer Endpunkt (<i>Ereignisfreies Überleben</i>, EFS): Dies wurde hierarchisch getestet. Das Ergebnis war signifikant, wenn das OS einen signifikanten Unterschied zeigte und der einseitige p-Wert im EFS <0,025 war.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zum Erfassen der Homogenität des Behandlungseffekts wurden das <i>Gesamtüberleben</i> (OS) und das <i>Ereignisfreie Überleben</i> (EFS) in Subgruppenanalysen erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor): TKD / ITD <0,7 / ITD ≥0,7 • FLT3-Mutations-Status 2: TKD / ITD <0,5 / ITD ≥0,5 • FLT3-Mutation Subtyp: TKD/ITD • Geschlecht: Männlich/Weiblich • Region: Nordamerika / andere als Nordamerika • Vorherige MDS: Ja/Nein • Zytogenetisches Profil: AML mit t(8;21) (q22; q22) / AML mit inv(16) (p13; q22) oder t(16;16) (p13; q22) / AML mit 11q23 (MLL)-Abweichungen / andere • Leukozytenzahl zur Baseline: <math>50 \times 10^9/l</math> / $\geq 50 \times 10^9/l</math>$ • Ethnische Herkunft: asiatisch / schwarz oder afroamerikanisch / weiß / andere • ECOG-Status (ECOG-Zubrod-Skala): 0 bis 1 / 2 oder höher <p>Für jede Subgruppe wurde der Behandlungseffekt separat erfasst. HR und dazugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden durch Forest-Plots dargestellt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p>a) Randomisiert: 360 (Midostaurin) und 357 (Kontrolle)</p> <p>b) Behandelt: 355 (Midostaurin) und 354 (Kontrolle)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden.	c) FAS-Population: 360 (Midostaurin) und 357 (Kontrolle)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Rekrutierung: 1. Juli 2008. Abschluss der Studie: Nicht zutreffend; Datenschnitt für primäre Analyse am 1. April 2015.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß geändertem Protokoll ausgewertet. Die Nachbeobachtung der Patienten hinsichtlich des Überlebens läuft weiter.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

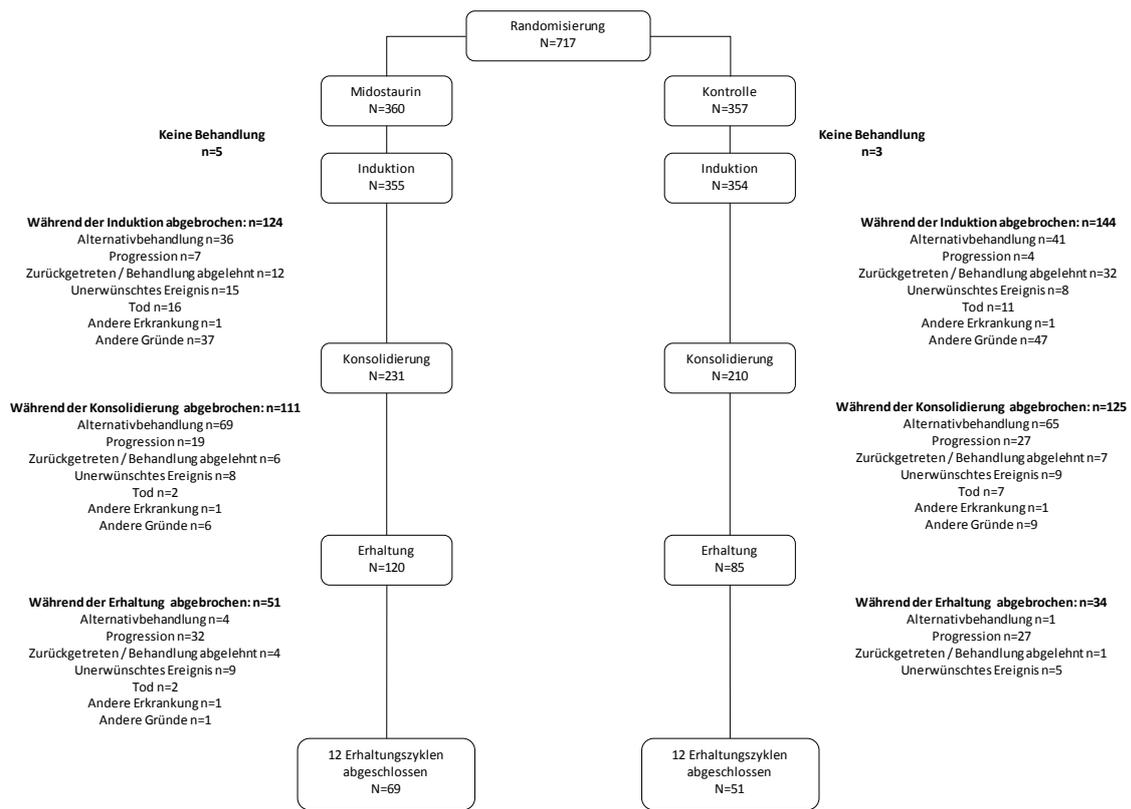


Abbildung 15: Patientenfluss der RATIFY-Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RATIFY

Studie: RATIFY, CPKC412A2301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie **RATIFY** ist eine randomisierte doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung adäquat verdeckt und Patienten wie Behandler und Untersucher waren verblindet.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral als Blockrandomisierung. Es wurde stratifiziert nach Mutationsstatus (FLT3-TKD ohne ITD, ITD im Allelverhältnis <0,7 mit oder ohne FLT3-TKD und ITD im Allelverhältnis ≥0,7 mit oder ohne FLT3-TKD), die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungssequenz wurde mit der Software CALGB IS Client erstellt (siehe Studienbericht Appendix 16.1.7).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Randomisierungsdaten waren bis zur Entblindung für keine der an der Studie beteiligten Personen zugänglich. Ausnahmen bildeten lediglich ein unabhängiger Statistiker und ein unabhängiger Programmierer sowie die Mitglieder des Data Safety Monitoring Boards (siehe Studienbericht Abschnitt 9.4.5 und Appendix 16.1.7).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren zu jeder Zeit verblindet. Die Identität der Behandlung war durch Verwendung identischer Verpackung, Beschriftung, Administrationsschemata, Erscheinung sowie durch identischen Geschmack und Geruch verdeckt (siehe Studienbericht Abschnitt 9.4.5).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine doppelte Verblindung war zu jeder Zeit gewährleistet. Randomisierungsdaten waren bis zur Entblindung für keine der an der Studie beteiligten Personen zugänglich. Ausnahmen bildeten lediglich ein unabhängiger Statistiker und ein unabhängiger Programmierer sowie die Mitglieder des Data Safety Monitoring Boards (siehe Studienbericht Abschnitt 9.4.5 und Appendix 16.1.7). Die Identität der Behandlung war durch Verwendung identischer Verpackung, Beschriftung, Administrationsschemata, Erscheinung sowie durch identischen Geschmack und Geruch verdeckt (siehe Studienbericht Abschnitt 9.4.5)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgetriebene Berichterstattung der Endpunkte. Alle relevanten Endpunkte sind im Studienbericht dargestellt.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegen keine Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie **RATIFY** ist eine randomisierte doppelblinde Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung adäquat verdeckt, und Patienten wie Behandler und Untersucher waren verblindet. Alle relevanten Endpunkte wurden berichtet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Andere endpunktübergreifende Verzerrungsrisiken wurden nicht festgestellt. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet (siehe Studienbericht Abschnitt 9.4.5).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

<input checked="" type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> unklar	<input type="checkbox"/> nein (Gesamtpopulation, ohne Zensierung nach SZT)
<input checked="" type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> unklar	<input type="checkbox"/> nein (Gesamtpopulation, mit Zensierung nach SZT)
<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> unklar	<input checked="" type="checkbox"/> nein (Patienten mit SZT)
<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> unklar	<input checked="" type="checkbox"/> nein (Patienten in der Erhaltungsphase, ohne und mit Zensierung nach SZT)

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Hauptauswertung (Full Analysis Set, FAS) umfasst alle randomisierten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung entsprechend der erfolgten Zuteilung bei Randomisierung, unabhängig davon, ob eine Behandlung begonnen wurde. Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber von der Auswertung dennoch ausgeschlossen.

Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der Per-Protokoll-Population ist im Studienbericht aufgeführt. Die beiden Auswertungen des Gesamtüberlebens in der **Gesamtpopulation (ohne und mit Zensierung nach Stammzelltransplantation)** berücksichtigen das ITT-Prinzip demgemäß adäquat.

Für die Auswertung des *Gesamtüberlebens* bei **Patienten mit Stammzelltransplantation** gilt dies nicht. Da die Auswertungspopulation durch ein Ereignis während der Studie gebildet wurde, ist die randomisierte Gruppenzuteilung in dieser Auswertung aufgehoben. Der Anteil der Patienten mit Stammzelltransplantation in CR1 (bis maximal 30 Tage nach Abbruch der Behandlung) ist in beiden Gruppen jedoch ähnlich (25,6 % vs. 21,0 %). Außerdem ist die Zeit bis zur Transplantation in beiden Gruppen ähnlich (Median 136 Tage vs. 128 Tage). Daher wird nicht von einer starken Verzerrung ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial für die Auswertung bei Patienten mit Stammzelltransplantation wird damit insgesamt als niedrig eingestuft.

Für die Auswertung des **Überlebens in der Erhaltungsphase** wurden entsprechend nur die Patienten berücksichtigt, die mit der Erhaltungsphase begonnen hatten. Eine erneute Randomisierung erfolgte nicht, weswegen auch diese Ergebnisse einer möglichen Verzerrung unterliegen können. Da in den Gruppen unterschiedlich viele Patienten mit der Erhaltungstherapie beginnen konnten, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Das gilt für beide Auswertungsvarianten (mit und ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt war vordefiniert und wurde entsprechend ausgewertet.
Eine Anpassung der angestrebten Zahl der Ereignisse wegen geringerer Ereignishäufigkeit als erwartet erfolgte per Amendment vor Auswertung. In diesem Zusammenhang erfolgte auch die Rückstufung des Endpunkts der Gesamtmortalität mit Zensierung nach Stammzelltransplantation von einem konfirmativen sekundären Endpunkt (Key Secondary Endpoint) auf einen sekundären Endpunkt ohne konfirmative Ausrichtung. Da diese Änderungen vor Auswertung erfolgten, liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Primäre Analyse ohne Zensierung bei SZT	Einen möglichen Verzerrungsaspekt stellt die Stammzelltransplantation dar. Patienten, die eine solche erhalten hatten, wurden hinsichtlich des Überlebens weiter beobachtet. Midostaurin erhielten sie ab dem Zeitpunkt der Transplantation aber nicht mehr. Ihre Daten fließen in die primäre Analyse des Gesamtüberlebens unzensiert ein. Prinzipiell beeinflusst damit der Erfolg oder Misserfolg der Stammzelltransplantation das Gesamtüberleben in der primären Analyse. Die Verzerrung für eine Bewertung des Behandlungseffekts von Midostaurin hierdurch wird aber als grundsätzlich gering eingestuft, da diese Auswertung den Behandlungsalltag abbildet. Eine Stammzelltransplantation ist in den meisten Fällen angestrebt. Midostaurin soll gemäß Fachinformation zu diesem Zeitpunkt abgesetzt werden. Das Ergebnis der primären Analyse bildet damit das Gesamtüberleben bei Anwendung von Midostaurin gemäß Fachinformation bestmöglich ab. Das Verzerrungspotenzial durch sonstige Aspekte wird damit als niedrig eingestuft.
Zensierung bei SZT	Eine Auswertung mit zusätzlicher Zensierung bei Stammzelltransplantation greift den möglichen Verzerrungsaspekt auf. Die Anzahl der Zensierungen ist damit sehr hoch, die Auswertung ermöglicht aber eine Bewertung des Midostaurin-Effekts ohne Einfluss der Stammzelltransplantation. Das Verzerrungspotenzial durch sonstige Aspekte wird damit als niedrig eingestuft.
Überleben mit SZT	Für die Auswertung der Patienten mit Stammzelltransplantation gelten grundsätzlich dieselben Überlegungen zum Einfluss der Transplantation wie bereits ausgeführt. Die Analyse gibt insbesondere einen Hinweis darauf, ob durch Midostaurin das Ergebnis der Stammzelltransplantation verbessert werden kann.
Überleben in der Erhaltung	Keine sonstigen Aspekte.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch (Gesamtpopulation, ohne Zensierung nach SZT) |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch (Gesamtpopulation, mit Zensierung nach SZT) |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch (Patienten mit SZT) |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch (Patienten in der Erhaltungsphase, ohne und mit Zensierung nach SZT) |

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene muss für die verschiedenen Auswertungsvarianten separat bewertet werden. Für alle Varianten gilt, dass die Endpunkterheber verblindet waren und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung festzustellen waren.

Primäre Analyse ohne Zensierung bei SZT	Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Verzerrung durch sonstige Aspekte wird als niedrig eingestuft. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für die primäre Analyse insgesamt als niedrig eingestuft.
Zensierung bei SZT	Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Verzerrung durch sonstige Aspekte wird als niedrig eingestuft. Da alle anderen Aspekte für ein niedriges Verzerrungspotenzial sprechen, wird dieses für die Auswertung mit Zensierung bei Stammzelltransplantation als niedrig eingestuft.
Überleben mit SZT	Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, das Verzerrungspotenzial aber wegen ähnlicher Häufigkeit der SZT als niedrig angesehen. Die Verzerrung durch sonstige Aspekte wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Auswertung bei Patienten mit Stammzelltransplantation wird damit insgesamt als niedrig eingestuft.
Überleben in der Erhaltung	Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Die Gruppengrößen unterscheiden sich deutlich. Das Verzerrungspotenzial für die Auswertung des Überlebens in der Erhaltungsphase wird damit insgesamt als hoch eingestuft. Das gilt für beide Auswertungsvarianten (mit und ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation).

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet (siehe Studienbericht Abschnitt 9.4.5).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Hauptauswertung (Full Analysis Set, FAS) umfasst alle randomisierten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung entsprechend der erfolgten Zuteilung bei Randomisierung, unabhängig davon, ob eine Behandlung begonnen wurde. Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber dennoch ausgeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt war vordefiniert und wurde entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einen möglichen Verzerrungsaspekt stellt die Stammzelltransplantation dar. Patienten, die eine solche erhalten hatten, wurden hinsichtlich des Überlebens und des Auftretens eines Rezidivs weiter beobachtet. Midostaurin erhielten sie ab dem Zeitpunkt der Transplantation aber nicht mehr. Prinzipiell beeinflusst damit der Erfolg oder Misserfolg der Stammzelltransplantation das *Ereignisfreie Überleben*. Die Verzerrung für eine Bewertung des Behandlungseffekts von Midostaurin hierdurch wird aber als grundsätzlich gering eingestuft, da diese Auswertung den Behandlungsalltag abbildet. Eine Stammzelltransplantation ist in den meisten Fällen angestrebt. Midostaurin soll gemäß Fachinformation zu diesem Zeitpunkt abgesetzt werden. Das Ergebnis der Analyse ohne Zensurierung nach Stammzelltransplantation bildet damit das *Ereignisfreie Überleben* bei Anwendung von Midostaurin gemäß Fachinformation bestmöglich ab. Alle Auswertungen mit zusätzlicher Zensurierung bei Stammzelltransplantation greifen den möglichen Verzerrungsaspekt durch die Transplantation auf. Das Verzerrungspotenzial durch sonstige Aspekte wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die geänderten Zeitfenster und Definitionen des Ereigniszeitpunkts für ein Therapieversagen

in den Sensitivitätsanalysen haben keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Gleiches gilt für die Auswertung mit Zensierung bei Rezidiv unklaren Ereigniszeitpunkts.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für alle Varianten gilt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung festzustellen waren. Die Verzerrungspotenzial durch sonstige Aspekte wird, obwohl prinzipiell gegeben, ebenfalls als niedrig eingestuft. Unter Berücksichtigung aller Aspekte wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Ereignisfreies Überleben* inklusive aller Auswertungsvarianten und Sensitivitätsanalysen insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet (siehe Studienbericht Abschnitt 9.4.5).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Hauptauswertung (Full Analysis Set, FAS) umfasst zwar alle randomisierten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung entsprechend der erfolgten Zuteilung bei Randomisierung, unabhängig davon, ob eine Behandlung begonnen wurde. Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber dennoch ausgeschlossen.

In die Auswertung des Endpunkts *Krankheitsfreies Überleben* wurden jedoch nur Patienten eingeschlossen, die eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen erreicht hatten. Die Randomisierung ist in dieser Auswertung daher nicht aufrechterhalten. Es muss von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden. Die geänderten Zeitfenster für die Berücksichtigung einer Komplettremission in den Sensitivitätsanalysen haben keinen weiteren Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Gleiches gilt für die Auswertung mit Zensierung bei Rezidiv unklaren Ereigniszeitpunkts.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt war vordefiniert und wurde entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einen möglichen Verzerrungsaspekt stellt auch für diesen Endpunkt die Stammzelltransplantation dar. Hier gilt wie für das *Gesamtüberleben* und das *Ereignisfreie Überleben*, dass dieser Aspekt aber nur ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt. Dies gilt für die Auswertungen ohne und mit Zensierung nach Stammzelltransplantation gleichermaßen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet. Für alle Auswertungsvarianten gilt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung festzustellen waren und sonstige verzerrende Aspekte nur geringfügig zum Verzerrungspotenzial beitrugen. Aufgrund der nicht aufrechterhaltenen Randomisierung muss allerdings für den Endpunkt *Krankheitsfreies Überleben* für alle Auswertungsvarianten und Sensitivitätsanalysen von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Endpunkt: Komplettremission**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet (siehe Studienbericht Abschnitt 9.4.5).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Hauptauswertung (Full Analysis Set, FAS) umfasst alle randomisierten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung entsprechend der erfolgten Zuteilung bei Randomisierung, unabhängig davon, ob eine Behandlung begonnen wurde. Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber dennoch ausgeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt war vordefiniert und wurde entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Komplettremission* wurde in der Studie **RATIFY** daher als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Remissionsdauer**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet (siehe Studienbericht Abschnitt 9.4.5)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Hauptauswertung (Full Analysis Set, FAS) umfasst alle randomisierten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung entsprechend der erfolgten Zuteilung bei Randomisierung, unabhängig davon, ob eine Behandlung begonnen wurde. Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber dennoch ausgeschlossen.
In die Auswertung des Endpunkts *Remissionsdauer* wurden aber nur Patienten eingeschlossen, die eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen erreicht hatten. Die Randomisierung ist in dieser Auswertung daher nicht aufrechterhalten. Es muss von einer potenziellen Verzerrung ausgegangen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt war vordefiniert und wurde entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einen möglichen Verzerrungsaspekt stellt auch für diesen Endpunkt die Stammzelltransplantation dar. Hier gilt wie für das *Gesamtüberleben* und das *Ereignisfreie Überleben*, dass dieser Aspekt aber nur ein niedriges Verzerrungspotenzial besitzt. Dies gilt für die Auswertungen ohne und mit Zensierung nach Stammzelltransplantation gleichermaßen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet. Für alle Auswertungsvarianten gilt, dass die Endpunkterheber verblindet waren, keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung festzustellen waren und sonstige verzerrende Aspekte nur geringfügig zum Verzerrungspotenzial beitragen. Aufgrund der nicht aufrechterhaltenen Randomisierung muss allerdings für den Endpunkt *Remissionsdauer* für alle Auswertungsvarianten von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Endpunkt: Stammzelltransplantation**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet (siehe Studienbericht Abschnitt 9.4.5).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein (Gesamthäufigkeit und Zeit bis zur SZT insgesamt)
 ja unklar nein (Häufigkeit und Zeit bis zur SZT nach
Remissionsstatus)

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Hauptauswertung (Full Analysis Set, FAS) umfasst alle randomisierten Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung entsprechend der erfolgten Zuteilung bei Randomisierung, unabhängig davon, ob eine Behandlung begonnen wurde. Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber dennoch ausgeschlossen.
Das ITT-Prinzip wurde für die Auswertung der Gesamthäufigkeit der Stammzelltransplantationen und der Zeit bis zur SZT insgesamt adäquat umgesetzt, da die Gesamtpopulation betrachtet wurde.
Für die Auswertungen der Häufigkeit nach Remissionsstatus sowie die Auswertung der Zeit bis zur *Stammzelltransplantation* nach Remissionsstatus wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Hierzu wurden jeweils nur Subpopulationen berücksichtigt, die über ein während der Studie eintretendes Ereignis (bzw. ein nicht eintretendes Ereignis) gebildet wurden. Die Randomisierung ist damit nicht mehr aufrechterhalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt war vordefiniert und wurde entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch (Gesamthäufigkeit und Zeit bis zur SZT insgesamt) |
| <input type="checkbox"/> niedrig | <input checked="" type="checkbox"/> hoch (Häufigkeit und Zeit bis zur SZT nach Remissionsstatus) |

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet, das ITT-Prinzip wurde für die Auswertung der Gesamthäufigkeit der Stammzelltransplantationen und der Zeit bis zur SZT insgesamt adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Das Verzerrungspotenzial für die Auswertung der *Stammzelltransplantationen* insgesamt wurde in der Studie **RATIFY** daher als niedrig eingeschätzt.

Für die Auswertungen der Häufigkeit nach Remissionsstatus sowie die Auswertung der Zeit bis zur Stammzelltransplantation nach Remissionsstatus wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Analysen daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung verblindet (siehe Studienbericht Abschnitt 9.4.5).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Population für die Sicherheitsauswertung (Safety Set, SAS) umfasst alle Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Alle Patienten wurden dem Arm zugeordnet, dessen Studienmedikation sie erhalten hatten. 73 Patienten hatten weder Midostaurin noch Placebo erhalten und wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Zwei Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, erhielten Midostaurin. Sie wurden für die Auswertung der Sicherheit dem Midostaurin-Arm zugeteilt.

Das ITT-Prinzip wurde für die Auswertung der *Unerwünschten Ereignisse* nicht adäquat umgesetzt. Diese Art der Auswertung ist aber zur Betrachtung der Sicherheit üblich, weswegen nicht von einer hohen Verzerrung ausgegangen wird.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt war vordefiniert und wurde entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Novartis war in allen Regionen außer Nordamerika der Sponsor der Studie **RATIFY**. In Nordamerika war die Studie als „Investigator-initiated trial“ gemeldet. Hier unterschied sich die Erfassung der *Unerwünschten Ereignisse* von den anderen Regionen. In Nordamerika wurden *Unerwünschte Ereignisse* der Grade 1 und 2 nicht umfänglich erfasst. Lediglich eine Vorselektion spezifischer Ereignisse wurde auch dann dokumentiert, wenn sie den Graden 1 und 2 zuzuordnen waren. Lediglich Ereignisse der Grade 3 und 4 wurden umfänglich dokumentiert. In allen anderen Regionen erfolgte die Dokumentation der *Unerwünschten Ereignisse* vollständig. Aufgrund der unvollständigen Erfassung in Nordamerika wird in den Auswertungen nach Regionen (Nordamerika und alle anderen Zentren außer Nordamerika) unterschieden. Ereignisse der Grade 3 und 4 werden für alle Zentren berichtet, Ereignisse aller Grade werden für die nicht-nordamerikanischen Zentren berichtet. Dies stellt einen potenziellen Verzerrungsaspekt dar. Das Potenzial wird aber als niedrig eingestuft, da das Auswertungsprinzip in beiden Gruppen angewendet wird.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig bewertet, außerdem waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für die Auswertung der *Unerwünschten Ereignisse* zwar nicht adäquat umgesetzt, es wird aber für diesen Endpunkt keine hohe Verzerrung deswegen angenommen. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte haben keine Auswirkungen auf die Gesamtbewertung. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Analysen daher als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
