

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Midostaurin (Rydapt<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 4 B**

*Fortgeschrittene systemische Mastozytose (advSM)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 06.10.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung.....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	19
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	22
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	23
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	23
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	25
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	25
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	25
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	32
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	34
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	36
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	37
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	40
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	41
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	43
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	45
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	47
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	48
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	49
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	51
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	52
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	52
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	52

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	52
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	52
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	53
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	53
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	56
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	56
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	56
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	57
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	57
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	59
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	59
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	59
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	60
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	60
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	67
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	68
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen .....	68
4.3.2.3.3.2	Therapieansprechen – weitere Untersuchungen .....	72
4.3.2.3.3.3	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen .....	80
4.3.2.3.3.4	Mediator-bedingte Symptome – weitere Untersuchungen .....	83
4.3.2.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen... ..	86
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	91
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	96
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	103
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	107
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	107
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	107
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	108
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	109
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	109
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	109
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	109
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	109
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	111
4.7	Referenzliste.....	111
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>114</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>117</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>119</b>

**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 120**  
**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen ..... 132**  
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 140**

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion.....	20
Tabelle 4-2: Ansprechkategorien Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 .....	28
Tabelle 4-3: Ansprechkategorien auf Basis der IWG-Kriterien (angepasst zur Anwendung auf Studie CPKC412D2201).....	29
Tabelle 4-4: Auswertungspopulation der Studie CPKC412D2201.....	35
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	53
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	54
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	55
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	55
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	57

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	58
Tabelle 4-25: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – C-Findings.....	65
Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben</i> – weitere Untersuchungen .....	69
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <i>Therapieansprechen</i> – weitere Untersuchungen.....	73
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtansprechen nach den modifizierten Valent-Kriterien</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtansprechen nach IWG-Kriterien</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Endpunkt <i>Ansprechdauer (Zeit bis Progression oder AML-bedingten Tod)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung gemäß modifizierten Valent-Kriterien).....	78
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt <i>Ansprechdauer (Zeit bis Progression oder AML-bedingten Tod)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung gemäß IWG-Kriterien) .....	78
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt <i>Zeit bis zum ersten Ansprechen</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-39: Operationalisierung von <i>Progressionsfreies Überleben</i> – weitere Untersuchungen.....	81
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben (Zeit bis Progression oder Tod)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <i>Mediator-bedingte Symptome</i> – weitere Untersuchungen.....	84
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt <i>Mediator-bedingte Symptome</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-43: Operationalisierung von <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> – weitere Untersuchungen.....	87

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSAS)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – weitere Untersuchungen.....	91
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt <i>Häufige Unerwünschte Ereignisse (&gt;10 %)</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt <i>Relevante Unerwünschte Ereignisse</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenauswertungen nach SM-Subtyp nach WHO .....	97
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenauswertungen nach Vortherapiestatus..	98
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt <i>Therapieansprechen</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenauswertungen nach SM-Subtyp.....	99
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Therapieansprechen</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenauswertungen nach Alter, Geschlecht und Vortherapiestatus.....	101
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenauswertungen nach SM-Subtyp .....	102
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenauswertungen nach Vortherapiestatus.....	103
Tabelle 4-56: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	108
Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CPKC412D2201 .....	133
Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <b>CPKC412A2213</b> .....	137
Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <b>CPKC412D2201</b> .....	141
Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <b>CPKC412A2213</b> .....	145

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	43
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPKC412D2201). ....	71
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPKC412A2213). ....	71
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <i>Ansprechdauer</i> (gemäß modifizierten Valent-Kriterien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPKC412D2201). ....	79
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <i>Ansprechdauer</i> (gemäß modifizierten Valent-Kriterien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPKC412A2213). ....	79
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPKC412D2201). ....	82
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <i>Progressionsfreies Überleben</i> aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPKC412A2213). ....	83

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
advSM	Advanced systemic mastocytosis [ <i>dt. Fortgeschrittene systemische Mastozytose</i> ]
AHN	Assoziierte hämatologische Neoplasie
ALT	Alaninaminotransferase
ASM	Aggressive systemische Mastozytose
AST	Aspartataminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
CI	Clinical improvement [ <i>dt. Klinische Verbesserung</i> ]
CMML	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete remission [ <i>dt. Komplettremission</i> ]
CTC	Common Toxicity Criteria [ <i>dt. Allgemeine Toxizitätskriterien</i> ]
DCR	Disease control rate [ <i>dt. Erkrankungskontrollrate</i> ]
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FAS	Full analysis set
FIP1L1-PDGFR $\alpha$	FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor $\alpha$
GDI	Global Distress Index [ <i>dt. Gesamtbelastungsindex</i> ]
GPR	Good partial response [ <i>dt. Gutes partielles Ansprechen</i> ]
HES/CEL	Hypereosinophiles Syndrom / Chronische eosinophile Leukämie
HR	Hazard ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Incomplete remission [ <i>dt. Unvollständige Remission</i> ]
ITT	Intention to treat
IWG	International Working Group
IWG-MRT-ENCM	International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment European Competence Network on

	Mastocytosis
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KM (-Schätzer)	Kaplan-Meier (-Schätzer)
LPLV	Last Patient Last Visit [ <i>dt. Letzter Patient, letzte Visite</i> ]
MCL	Mast cell leukemia [ <i>dt. Mastzelleukämie</i> ]
MCS	Mental Component Summary ( <i>Bestandteil der Fragebögen SF-12 / SF-36</i> )
MDS	Myelodysplastische Syndrome
MDS/MPN-U	Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms, Unclassifiable [ <i>dt. Myelodysplastische/Myeloproliferative Neoplasien, nicht klassifizierbar</i> ]
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities [ <i>dt.: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i> ]
MID	Minimal important difference [ <i>dt. Mindestwert für klinische Relevanz</i> ]
MinR	Minor response [ <i>dt. Geringfügiges Ansprechen</i> ]
MR	Major response [ <i>dt. Beträchtliches Ansprechen</i> ]
MSAS	Memorial Symptom Assessment Scale
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n. b.	Nicht bestimmbar
ORR	Overall response rate [ <i>dt. Gesamtansprechrage</i> ]
OS	Overall survival [ <i>dt. Gesamtüberleben</i> ]
PCR	Pure clinical response [ <i>dt. Klinisches Ansprechen</i> ]
PCS	Physical Component Summary ( <i>Bestandteil der Fragebögen SF-12 / SF-36</i> )
PD	Progressive disease [ <i>dt. Fortschreitende Erkrankung</i> ]
PEP	Primary efficacy population [ <i>dt. Population zur Auswertung der Wirksamkeit</i> ]
PFS	Progression-free survival [ <i>dt. Progressionsfreies Überleben</i> ]
PHYS	Name der MSAS-Subskala zu physischen Symptomen
PMF	Primäre Myelofibrose
PR	Partial response/remission [ <i>dt. Partielles Ansprechen</i> ]
PSYCH	Name der MSAS-Subskala zu psychischen Symptomen

RCT	Randomized controlled trial [ <i>dt. Randomisierte kontrollierte Studie</i> ]
SD [1]	Stable disease [ <i>dt. Stabile Erkrankung</i> ]
SD [2]	Standard deviation [ <i>dt. Standardabweichung</i> ]
SF-12 / SF-36	12-Item Short Form Health Survey (Short Form 12) / 36-Item Short Form Health Survey (Short Form 36) [ <i>Namen der Fragebögen</i> ]
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SM	Systemische Mastozytose
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TMSAS	Total Memorial Symptom Assessment Scale
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
WHO	World Health Organization [ <i>dt. Weltgesundheitsorganisation</i> ]

#### 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 vorliegenden Moduls ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Midostaurin in der Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierten hämatologischen Neoplasien (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) gemäß Zulassung. Die ASM, SM-AHN und MCL werden zusammengefasst als fortgeschrittene systemische Mastozytose (*advanced systemic mastocytosis*, advSM) bezeichnet. Midostaurin wird im genannten Anwendungsgebiet als Monotherapie angewendet (1). Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Midostaurin im Jahr 2010 für das genannte Anwendungsgebiet 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

Basis der Nutzenbewertung von Midostaurin zur Behandlung der advSM sind die einarmigen Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213**, die im Zulassungsantrag eingereicht wurden (3, 4). Aus diesen Studien werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen: *Gesamtüberleben*, *Therapieansprechen* (*Gesamtansprechrage*, *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum Ansprechen*), *Progressionsfreies Überleben*, *Mediator-bedingte Symptome*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* sowie *Unerwünschte Ereignisse*.

Eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de) sowie [www.who.int/ictrp](http://www.who.int/ictrp)) sowie eine bibliografische Recherche ergaben keine Treffer für relevante randomisierte kontrollierte Studien.

##### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung werden die Zulassungsstudien eingeschlossen.

Für die Selektion von Studien aus einer systematischen Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien wurden folgende Informationen berücksichtigt: Patientenpopulation (vorliegendes zugelassenes Anwendungsgebiet), Intervention, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer und Dokumentationstyp.

Studienpopulation: Die Studien mussten erwachsene Patienten mit advSM eingeschlossen haben.

Behandlung: Relevant als Intervention war Midostaurin ausschließlich in Anwendung gemäß Zulassung. Die empfohlene Dosis zur Behandlung der advSM beträgt 100 mg zweimal täglich. Midostaurin wird in 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*, *Therapieansprechen*, *Progressionsfreies Überleben*, *Mediator-bedingte Symptome* sowie *Unerwünschte Ereignisse* angesehen. Die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* sollte durch erkrankungsspezifische oder allgemeine validierte Erhebungsinstrumente erfasst worden sein.

Studientyp und -dauer: Relevant waren randomisierte kontrollierte 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 Nutzens und Zusatznutzens von Midostaurin in der Behandlung der advSM wurden zwei einarmige Studien eingeschlossen: **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213**.

Die Studien sind für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer und der Art der Intervention relevant. In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität und Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Wegen des jeweils einarmigen Studiendesigns war das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene jedoch hoch.

Historische Kontrollen (Patientendaten) auf Basis eines deutschen Patientenregisters ermöglichen einen Vergleich des Mortalitätsrisikos. Die Aussagekraft dieses Vergleichs ist jedoch wegen des geringen Evidenzgrads von Vergleichen mit historischen Kontrollen gering.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

### *Gesamtüberleben*

- Das *Gesamtüberleben* betrug in der Studie **CPKC412D2201** im Median 26,8 Monate und in der Studie **CPKC412A2213** im Median 40,0 Monate. Nach 24 Monaten waren noch 50,5 % bzw. 61,8 % der Patienten am Leben.
- Die gepoolten Daten der beiden Studien wurden mit Daten aus einem deutschen Register verglichen. Hierzu wurden Patienten ausgewertet, die nicht mit Midostaurin behandelt worden waren. Die Behandlung mit Midostaurin reduzierte das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu den historischen Kontrollen um 38 % (HR=0,62; 95%-KI [0,39; 0,98]; p=0,024). Das mediane *Gesamtüberleben* lag unter Midostaurin bei 42,6 Monaten und bei 24,0 Monaten in der Kontrollgruppe.
- Die Betrachtung der Ergebnisse nach Subtyp der Erkrankung zeigte ein medianes *Gesamtüberleben* der ASM-Patienten von 51,1 Monaten. Bei SM-AHN-Patienten lag es bei 20,7 Monaten und bei MCL-Patienten bei 9,4 Monaten.

### *Therapieansprechen*

- In der Studie **CPKC412D2201** lag die *Gesamtansprechrates* auf Basis der modifizierten Valent-Kriterien bei 59,6 %. Zwei Drittel der Patienten mit *Therapieansprechen* erreichten ein *Beträchtliches Ansprechen*, ein Drittel erreichte ein *Partielles Ansprechen*. Eine Auswertung auf Basis der IWG-Kriterien ergab eine *Gesamtansprechrates* von 28,3 %. In der Studie **CPKC412A2213** lag die *Gesamtansprechrates* auf Basis der modifizierten Valent-Kriterien bei 73,1 %. Zwei Drittel der Patienten mit *Therapieansprechen* erreichten ein *Beträchtliches Ansprechen* und ein Drittel erreichte ein *Partielles Ansprechen*. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug in den Studien 0,3 Monate bzw. 0,95 Monate.
- Die Ansprechdauer lag in der Studie **CPKC412D2201** im Median bei 31,4 Monaten. Nach 24 Monaten waren in dieser Studie 55,1 % der Patienten mit *Therapieansprechen* während der ersten Zyklen weiterhin progressionsfrei bzw. waren noch nicht an den Folgen ihrer Erkrankung verstorben. In der Studie **CPKC412A2213** lag der Anteil bei 68,4 %.
- Die höchste *Gesamtansprechrates* auf Basis der modifizierten Valent-Kriterien konnte in der Studie **CPKC412D2201** bei Patienten mit ASM beobachtet werden (75,0 %). Bei Patienten mit SM-AHN und MCL lag die jeweilige *Gesamtansprechrates* bei 57,9 % bzw. 50,0 %. Die mediane Ansprechdauer war nur für Patienten mit SM-AHN bestimmbar und lag bei 12,7 Monaten.
- Auf Basis der IWG-Kriterien wurde in der Studie **CPKC412D2201** die beste *Gesamtansprechrates* bei ASM-Patienten erreicht (60,0 %). Die *Gesamtansprechrates* bei Patienten mit SM-AHN und Patienten mit MCL lag jeweils bei 20,8 % bzw.

33,3 %. Die mediane *Ansprechdauer* war nur für Patienten mit ASM bestimmbar und lag bei 36,8 Monaten.

#### *Progressionsfreies Überleben*

- Das mediane *Progressionsfreie Überleben* lag in den Studien bei 17,0 Monaten bzw. 38,6 Monaten. Nach 24 Monaten waren noch 39,5 % bzw. 62,4 % aller Patienten progressionsfrei und nicht verstorben.
- Für Patienten mit ASM konnte kein Wert ermittelt werden, da nach 24 Monaten noch 86,5 % der Patienten progressionsfrei waren. Bei Patienten mit SM-AHN und Patienten mit MCL lag das jeweilige mediane *Progressionsfreie Überleben* bei 11,0 Monaten bzw. 11,3 Monaten.

#### *Mediator-bedingte Symptome (Studie CPKC412D2201)*

- Am häufigsten traten vor Behandlungsbeginn mit Midostaurin Aszites, Diarrhö, Urtikaria pigmentosa, Bauchschmerzen bzw. Bauchkrämpfe und Übelkeit auf.
- Insgesamt zeigt sich eine tendenzielle Reduktion des Anteils der Patienten mit *Mediator-bedingten Symptomen* durch die Behandlung. Dies gilt für nahezu alle Symptome. Um mehr als 5 % verringerte sich die jeweilige Häufigkeit von Aszites, Urtikaria pigmentosa, Diarrhö, Bauchkrämpfen, Hitzewallungen, neurologischen Symptomen und von schwerer Osteopenie/Osteoporose.
- Ein Anstieg in der Häufigkeit um über 5 % wurde für das Symptom der Übelkeit beobachtet, eine bekannte Nebenwirkung von Midostaurin. Außerdem stieg die Häufigkeit von Pruritus/Quaddelbildung um über 5 %.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studie CPKC412D2201)*

- Mit dem *Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)* werden 32 physische und psychische Symptome und die dadurch bedingte Belastung für den Patienten bewertet. Subskalen des MSAS sind die *PHYS* (physische Symptome), die *PSYCH* (psychische Symptome), der *Global Distress Index* (Gesamtbelastung des Patienten durch die Symptome). Eine Verbesserung um mindestens 50 % im MSAS-Gesamtwert (*MSAS Total Score*) erreichten 38,5 % der Patienten. 51,0 % erreichten eine Verbesserung um mindestens 50 % im *Global Distress Index*; 37,3 % in den physischen Symptomen (Subskala PHYS) und 44,7 % in den psychischen Symptomen (Subskala PSYCH). Damit zeigte rund die Hälfte der Patienten eine deutliche Verringerung der Belastung durch krankheitsbedingte Symptome. Die mittlere Veränderung lag in den einzelnen Skalen bei -0,4 bis -0,5 Punkten und zeigt somit eine Verbesserung an. Von einer klinischen Relevanz der beobachteten Verbesserung ist auszugehen.
- Mit dem Fragebogen SF-12 werden die Symptome, die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten bewertet. 18,9 % der Patienten zeigten eine mindestens

50-prozentige Verbesserung im SF-12-PCS und 5,7 % zeigten eine mindestens 50-prozentige Verbesserung im SF-12-MCS. Die mittlere Veränderung seit Studienbeginn lag für den PCS bei 6,4 bzw. 6,7 Punkten und bei 4,7 bzw. 3,6 Punkten für den MCS. Die beobachteten Veränderungen liegen im Bereich der klinischen Relevanz.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

- In der Studie **CPKC412D2201** traten bei der Mehrheit der Patienten *Unerwünschte Ereignisse* der Grade 3 und 4 (88,8 %) bzw. *Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse* (73,3 %) auf. *Unerwünschte Ereignisse* führten bei etwa einem Viertel der Patienten (25,9 %) zum Abbruch der Studienbehandlung.
- Die Häufigkeiten von *Unerwünschten Ereignissen* der Grade 3 und 4 bzw. *Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse* in der Studie **CPKC412A2213** lagen etwas niedriger, nämlich bei 61,5 % bzw. 46,2 %. Ein *UE*-bedingter Studienabbruch wurde für 15,4 % der Patienten berichtet.
- In der Studie **CPKC412D2201** waren die häufigsten *Unerwünschten Ereignisse* (>30 %) Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, periphere Ödeme und Anämie. Diese waren in den meisten Fällen von milder Ausprägung. Die häufigsten *Unerwünschten Ereignisse* der Grade 3 und 4 (>10 %) waren Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie. Bei einem Patienten führte die Thrombozytopenie zum Studienabbruch. Außerdem brachen ein Patient mit Neutropenie sowie zwei Patienten mit fieberhaften Neutropenien die Studie ab.
- Die häufigsten *Unerwünschten Ereignisse* (>30 %) in der Studie **CPKC412A2213** waren Übelkeit, Erbrechen, Erschöpfung, Verstopfung, periphere Ödeme, Anämie, Kopfschmerzen, Diarrhö und Thrombozytopenie. Diese waren meistens von milder Ausprägung. Unter den *Unerwünschten Ereignissen* von höheren Schweregraden (Grade 3 und 4) waren Hyperlipasämie bzw. erhöhte Lipasewerte, Anämie, Thrombozytopenie und Hyperglykämie am häufigsten.
- Unter den als (potenzielle) Risiken von Midostaurin eingestuften Ereignissen traten in beiden Studien besonders häufig gastrointestinale Ereignisse, Infektionen sowie hämatologische, hepatische und kardiale Ereignisse auf. Gastrointestinale Ereignisse und kardiale Ereignisse waren überwiegend von milder Ausprägung. Hämatologische und hepatische Ereignisse sowie Infektionen fielen häufiger auch schwerer aus (Grade 3 und 4). Bei Auftreten entsprechender Ereignisse wird in der Fachinformation eine Unterbrechung der Behandlung empfohlen. Bei Übelkeit und Erbrechen soll die Behandlung nach drei Tagen wieder aufgenommen werden, bei anderen nicht-hämatologischen und bei hämatologischen Ereignissen nach Verbesserung der Blutwerte bzw. Symptome. Dabei soll zunächst mit einer reduzierten Dosis von 50 mg zweimal täglich begonnen werden und bei guter Verträglichkeit schrittweise auf 100 mg zweimal täglich auftitriert werden.

- Zu welchem Anteil die beobachteten unerwünschten Ereignisse erkrankungsbedingt oder therapiebedingt waren, lässt sich nicht abschließend bewerten. Grundsätzlich ist aber davon auszugehen, dass die insgesamt hohe Rate an unerwünschten Ereignissen auch in der Grunderkrankung begründet ist. Die advSM geht mit zahlreichen häufig auch schwerwiegenden Komplikationen und Symptomen einher. Als Midostaurin-bedingte Ereignisse wurden vor allem Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö berichtet, die aber nur selten schwer ausfielen.

### **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.

Das Ergebnis eines Vergleichs mit historischen Kontrollen zeigt eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 38 % und deutet damit auf einen beträchtlichen Zusatznutzen hin. Direkte Vergleichsdaten aus klinischen Studien fehlen aber. In der Gesamtschau ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.

## 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 des vorliegenden Moduls ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Midostaurin in der Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierten hämatologischen Neoplasien (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) gemäß Zulassung. Die Erkrankungen ASM, SM-AHN und MCL werden zusammengefasst als fortgeschrittene systemische Mastozytose (*advanced systemic mastocytosis*, advSM) bezeichnet. Midostaurin wird in der genannten Indikation als Monotherapie angewendet (1). Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg zweimal täglich.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Midostaurin im Jahr 2010 für die genannte Indikation 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.

Basis des Zulassungsantrags von Midostaurin zur Behandlung der advSM waren die einarmigen Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** (3, 4). Aus diesen Studien werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen: *Gesamtüberleben, Therapieansprechen (Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen), Progressionsfreies Überleben, Mediator-bedingte Symptome, Gesundheitsbezogene Lebensqualität* 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.*

Da Midostaurin den Status eines „Orphan Drug“ besitzt, wird das Ausmaß des Nutzens und Zusatznutzens auf Basis der Zulassungsstudien bestimmt. Hierbei handelt es sich um die beiden einarmigen Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213**.

Aufgrund der Fragestellung erfolgte eine systematische Recherche zur Identifikation relevanter randomisierter kontrollierter Studien nach den in Tabelle 4-1 genannten Selektionskriterien.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion

<b>Einschlusskriterien</b>	
Patientenpopulation	Patienten mit advSM
Intervention	Midostaurin 100 mg zweimal täglich
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung
Endpunkte	<u>Mortalität:</u> Gesamtüberleben  <u>Morbidität:</u> Progressionsfreies Überleben Therapieansprechen Mediator-bedingte Symptome Organomegalie Mastzellinfiltration Serumtryptase-Spiegel Unerwünschte Ereignisse  <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> Erkrankungsspezifische oder allgemeine validierte Erhebungsinstrumente
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie
Studiendauer	Geeignet zur Beurteilung der Wirksamkeit
Dokumentationstyp	Studienbericht Volltextpublikation
<b>Ausschlusskriterien</b>	
Patientenpopulation	Patienten ohne advSM
Intervention	Andere Interventionen als Midostaurin Anwendung in anderer als der zugelassenen Dosierung
Vergleichstherapie	Keine Ausschlusskriterien diesbezüglich
Endpunkte	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientyp	Dosisfindungsstudien Nicht-interventionelle Studien
Studiendauer	Kurzzeitstudien zur Dosisfindung
Dokumentationstyp	Andere Dokumententypen 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 Unternehmen 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 Volltexts 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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 Studien erfolgte anhand der Kriterien des TREND-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 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.

---

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

*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 werden im Dossier dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- BMI
- ECOG-Status
- advSM-Subtyp (ASM, SM-AHN, MCL)
- Immunohistochemie
- *KITD816*-Mutationsstatus im SM-Kompartiment
- *KITD816*-Mutationsstatus im AHN-Kompartiment
- Mastzellinfiltrate im Knochenmark
- Serumtryptase-Spiegel
- Organomegalie
- SM-Knochenläsionen
- C-Findings (C-Kriterien)

### **Endpunkte**

Als Zielgröße zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur *Mortalität* und *Morbidität* sowie der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* dargestellt. Die im Folgenden näher beschriebenen Endpunkte wurden als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen:

- *Gesamtüberleben*
- *Therapieansprechen* (*Gesamtansprechrage, Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen*)
- *Progressionsfreies Überleben*
- *Mediator-bedingte Symptome*
- *Unerwünschte Ereignisse*
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* (SF-12, MSAS)

In die Bewertung des Therapieansprechens fließen Daten zur Mastzellinfiltration, zum Serumtryptase-Spiegel und zur Organomegalie ein. Diese Aspekte sind im Studienbericht zusätzlich als separate Endpunkte beschrieben, werden im Dossier aber nicht dargestellt, da sie über das Therapieansprechen bereits ausreichend abgebildet werden. Ergebnisse zu diesen separaten Endpunkten können dem Studienbericht entnommen werden.

### **Gesamtüberleben**

Bei der *Mortalität* handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss definierten patientenrelevanten Endpunkt. Im vorliegenden Dossier wird das *Gesamtüberleben* aus den beiden relevanten Studien 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 (5). Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt in seinem Rapid Report das Gesamtüberleben als Therapieziel in der Onkologie (6). Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des Ereignisses wird das Gesamtüberleben als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie beschrieben.

### **Therapieansprechen (Gesamtansprechrates, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen)**

Der primäre Endpunkt beider relevanten Studien war die *Gesamtansprechrates* (ORR, *Overall Response Rate*). Die Ansprechrates wurden in der Studie **CPKC412D2201** basierend auf modifizierten Kriterien nach Valent et al. (7) bzw. Cheson et al. (8, 9) durch den jeweiligen Prüfarzt ermittelt. Das Ansprechen am Ende jedes Zyklus wurde zusätzlich von einem Study Steering Committee beurteilt. Diese adjudizierten Ansprechrates wurden zur Auswertung des primären Endpunkts *Gesamtansprechen* herangezogen. Um gewertet zu werden, musste dieses Ansprechen in den ersten sechs Therapiezyklen erreicht und nach 56 Tagen bestätigt werden. In der Studie **CPKC412A2213** erfolgte die Bewertung ebenfalls anhand der modifizierten Kriterien nach Valent et al. (7). Um gewertet zu werden, musste das Ansprechen in den ersten zwei Therapiezyklen erreicht werden.

Die *Gesamtansprechrates* war in beiden Studien definiert als der Anteil der Patienten, die als bestes Ansprechen ein *Beträchtliches Ansprechen* (MR, *major response*) oder ein *Partielles Ansprechen* (PR, *partial response*) erreichten.

Tabelle 4-2: Ansprechkategorien Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213

<i>Gesamtansprechen (ORR, Overall Response Rate)</i>	Zusammengesetzte Ansprechrates unter Berücksichtigung aller Patienten, die ein <i>Beträchtliches Ansprechen</i> oder ein <i>Partielles Ansprechen</i> erreicht haben.
<i>Beträchtliches Ansprechen (MR, Major Response)</i>	Vollständiger Rückgang mindestens eines C-Findings und keine Progression in den anderen C-Findings. Das C-Finding mit dem besten Ansprechen ist maßgeblich. Eine MR wird in folgende Subkategorien aufgeteilt: Komplettemission (CR, <i>complete remission</i> ): Freisein von Mastzellinfiltraten; Verringerung des Serumtryptase-Spiegels unter 20 ng/ml; Freisein von SM-bedingter Organomegalie. Unvollständige Remission (IR, <i>incomplete remission</i> ): Rückgang von Mastzellinfiltraten oder Rückgang des Serumtryptase-Spiegels um mehr als 50 %; sichtbarer Rückgang SM-bedingter Organomegalie. Klinisches Ansprechen (PCR, <i>pure clinical response</i> ): Kein deutliches Ansprechen der Mastzellinfiltrate, der Serumtryptase-Spiegel oder der Organomegalie entsprechend eines CR oder IR. Nicht spezifiziert: Fehlen verlässlicher Angaben zu Mastzellinfiltraten im Knochenmark, zu Serumtryptase-Spiegeln oder zu Hepatomegalie/Splenomegalie ( <i>post-hoc</i> definiert).
<i>Partielles Ansprechen (PR, Partial Response)</i>	Messbare Verbesserung in mindestens einem C-Finding und keine Progression in den anderen C-Findings. Das C-Finding mit dem besten Ansprechen ist maßgeblich. Eine PR wird in folgende Subkategorien aufgeteilt: Gutes partielles Ansprechen (GPR, <i>good partial response</i> ): Rückgang eines oder mehrerer C-Findings um mindestens 50 %. Geringfügiges Ansprechen (MinR, <i>minor response</i> ): Rückgang eines oder mehrerer C-Findings um mindestens 20 % bis 50 %.
Kein Therapieansprechen	Stabile Erkrankung (SD, <i>stable disease</i> ): C-Findings ohne Veränderung gemäß MR, PR oder Progression. Fortschreitende Erkrankung (PD, <i>progressive disease</i> ): Progression in einem oder mehreren bereits bestehenden oder neuen C-Findings um mehr als 20 % (bestätigt nach frühestens 28 Tagen). Im Falle einer Anämie oder Thrombozytopenie gelten die Gabe mindestens zweier Einheiten von Bluttransfusionen innerhalb von 56 Tagen als Progression, wenn in den 56 Tagen vor Studienbeginn keine Transfusionen erfolgt waren (weitere Details zur Definition einer Progression sind dem Studienbericht zu entnehmen).

Die Wirksamkeit wurde in einer explorativen *Post-hoc*-Analyse zur Studie **CPKC412D2201** nach den 2013 publizierten Konsensuskriterien der IWG-MRT-ECNM (*International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment European Competence Network on Mastocytosis*) bewertet. Diese Kriterien waren zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht veröffentlicht. Mitglieder des Studienkomitees zur Studie **CPKC412D2201** waren maßgeblich an der Entwicklung dieser neuen Ansprechkriterien beteiligt, die damit auch auf den Erfahrungen aus der Studie beruhen (10). Die IWG-Definition der C-Findings stellt sicher, dass Laborwertabweichungen auch klinisch relevant sind.

Die strengeren IWG-Ansprechkriterien wurden auf die Daten der Studie **CPKC412D2201** angewendet, soweit dies möglich war. Da die Datenerfassung aber nicht auf die neuen Kriterien ausgelegt war, mussten einige Anpassungen vorgenommen werden. Die

Auswertung erfolgte mit Hilfe eines Algorithmus ohne Adjudikation. Von 116 Patienten wiesen 113 Patienten auswertbare C-Findings gemäß IWG auf. Aszites wurde in dieser Auswertung nicht als C-Finding gewertet, da aus den Daten nicht ersichtlich war, inwieweit diese zu Beginn der Studie symptomatisch war und eine Bewertung somit mit zu großer Unsicherheit behaftet gewesen wäre. Ein Ansprechen benötigte gemäß Definition eine Bestätigung nach zwölf Wochen.

Tabelle 4-3: Ansprechkategorien auf Basis der IWG-Kriterien (angepasst zur Anwendung auf Studie CPKC412D2201)

<i>Gesamtansprechen (ORR, Overall Response Rate)</i>	Zusammengesetzte Ansprechrates unter Berücksichtigung aller Patienten, die eine <i>Komplettremission</i> , eine <i>Partielle Remission</i> oder eine <i>Klinische Verbesserung</i> erreicht haben.
<i>Komplettremission (CR, Complete Remission)</i>	Alle Organschäden <sup>a</sup> in <i>Komplettremission</i> .
<i>Partielle Remission (PR, Partial Remission)</i>	Mindestens einer der Organschäden in <i>Partieller Remission</i> und keine Progression in den übrigen.
<i>Klinische Verbesserung (CI, Clinical Improvement)</i>	<i>Klinische Verbesserung</i> in mindestens einem der Organschäden <sup>a</sup> , sofern die Kriterien für <i>Komplettremission</i> und <i>Partielle Remission</i> nicht erfüllt sind.
a: Unter dem Begriff Organschäden sind gemäß IWG-Kriterien nicht-hämatologische Veränderungen (Aszites, Pleuraergüsse, Leberfunktionsstörungen, Hypoalbuminämie, symptomatische Splenomegalie) sowie hämatologische Veränderungen (Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie) zusammengefasst. In der zusätzlichen Analyse der Studie <b>CPKC412D2210</b> wurde Aszites nicht als C-Finding gewertet.	

Weitere Operationalisierungen zum *Therapieansprechen* umfassen in beiden Studien die *Ansprechdauer* und die *Zeit bis zum Ansprechen*. Die *Ansprechdauer* war dabei definiert als die Zeit vom ersten bestätigten Therapieansprechen (MR oder PR) in den ersten sechs bzw. zwei Behandlungszyklen bis zur ersten bestätigten Krankheitsprogression oder bis zum ASM- bzw. MCL-bedingten Tod. Die *Zeit bis zum ersten Ansprechen* war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Beginn des ersten bestätigten Ansprechens (MR oder PR).

Die Patientenrelevanz des Endpunkts *Therapieansprechen* lässt sich aus der Studie **CPKC412D2201** ableiten. Gemäß einer *Post-hoc*-Analyse war das mediane Gesamtüberleben bei Patienten, die ein Therapieansprechen (MR oder PR) erreicht hatten, signifikant länger (44,4 Monate) als bei Patienten, die kein Therapieansprechen erreicht hatten (15,4 Monate; HR 0,42; p=0,005) (11). Ein Therapieansprechen ist damit mit einer günstigeren Prognose verbunden und verringert das Sterberisiko. Der Endpunkt *Therapieansprechen* kann folglich als unmittelbar patientenrelevant eingestuft werden.

## Progressionsfreies Überleben

Das *Progressionsfreie Überleben* (*progression-free survival, PFS*) war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten bestätigten Progression oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Patienten, die kein Therapieansprechen zeigten (stabile Erkrankung oder Progredienz der Erkrankung), hatten ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko (HR 0,42; p=0,005 zugunsten der Patienten mit Therapieansprechen) (11). Bei einer Progression der Erkrankung ist daher von einer ungünstigen Prognose und erhöhtem Sterberisiko auszugehen. Der Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* ist damit als patientenrelevant zu betrachten.

## Mediator-bedingte Symptome

*Mediator-bedingte Symptome* bei advSM betreffen zahlreiche Organe. Es handelt sich dabei häufig, aber nicht ausschließlich um Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden oder allergische Reaktionen. Die Symptome können chronisch oder akut auftreten, wobei Phasen mit akuter Symptomatik Minuten bis Stunden andauern können. Die Schwere der Symptome reicht dabei von mild bis lebensbedrohlich (12). In der Studie **CPKC412D2201** wurden die Anzahl bzw. der Anteil der Patienten mit entsprechenden Symptomen ausgewertet. Die Erfassung der *Mediator-bedingten Symptome* wurde erst mit Protokoll-Amendment 2 eingeführt. Angaben zu Studienbeginn liegen daher nur für einen Teil der Studienpopulation vor. Berücksichtigt wurden in Anlehnung an die von Valent et al. veröffentlichten Standards zur Bewertung der Mastozytose (12):

- Aszites
- Diarrhö
- Urtikaria pigmentosa
- Bauchschmerzen/-krämpfe
- Übelkeit
- Hitzewallungen
- Schmerzen im Bewegungsapparat
- Erbrechen
- Neurologische Symptome
- Pruritus / Quaddelbildung
- Schwere Osteopenie / Osteoporose
- Psychiatrische und psychologische Symptome
- Schmerzen
- Peptische Ulzera (mit oder ohne Blutungen)
- Episodische Anaphylaxie / (Beinahe-) Ohnmacht mit Hitzewallung und Tachykardie

Die genannten Symptome sind für den Patienten fühlbar und beeinträchtigen das Wohlbefinden mitunter massiv. Der Endpunkt *Mediator-bedingte Symptome* wird daher als patientenrelevant betrachtet.

### **Unerwünschte Ereignisse**

*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 (13). Im vorliegenden Dossier werden neben der Auswahl relevanter Ereignisse auch die *Häufigsten Unerwünschten Ereignisse* berichtet. In der Darstellung wird nach Schweregrad der Ereignisse unterschieden (auf Basis des Common Toxicity Grade). Ergänzend angeführt werden die Häufigkeiten aller *Unerwünschten Ereignisse*, aller *Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse* sowie *Unerwünschter Ereignisse, die zu Studienabbrüchen führten*.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12, MSAS)**

Die *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* wurde in den Allgemeinen Methoden des IQWiG als patientenrelevanter Endpunkt definiert (13). Sie wird mittels Fragebögen erfasst, anhand derer die Patienten ihren Gesundheitszustand und dessen Auswirkungen auf ihre Lebensqualität bewerten. Hier wurden die Ergebnisse folgender Fragebögen aufgenommen:

- MSAS (*Memorial Symptom Assessment Scale*): Belastung durch physische und psychische Symptome.
- SF-12 (*12-Item Short Form Health Survey, Short Form 12*): krankheitsübergreifende, gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Mit dem MSAS in seiner überarbeiteten Version werden 32 physische und psychische Symptome und die dadurch bedingte Belastung für den Patienten bewertet. 24 Symptome werden hinsichtlich der Schwere, Häufigkeit und Belastung für den Patienten bewertet, acht weitere Symptome nur hinsichtlich der Schwere und der Belastung. Schwere und Häufigkeit werden auf einer Vierpunkte-Skala bewertet, die Belastung auf einer Fünfpunkte-Skala. Dargestellt wird der MSAS-Gesamtwert (*Total MSAS Score*). Subskalen des MSAS sind die PHYS (physische Symptome), die PSYCH (psychische Symptome), der Global Distress Index (Gesamtbelastung des Patienten durch die Symptome). Der MSAS wurde in einer Population aus Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen validiert; eine Validierung für Patienten mit systemischer Mastozytose liegt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht vor (14).

Im Dossier dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen der Skalen PSYCH und PHYS sowie des *Total MSAS Score* und des *Global Distress Index* nach sechs bzw. zwölf Zyklen mit den zugehörigen Standardabweichungen. Die dargestellten Zeitpunkte sind dabei in Analogie zur Bewertung des Therapieansprechens (sechs Zyklen) bzw. zur Sicherstellung einer ausreichenden Anzahl von Patienten in der Auswertung (zwölf Zyklen) gewählt. Auswertungen zu weiteren Zeitpunkten sind dem Studienbericht zu entnehmen. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine Verbesserung in den Skalenwerten der PSYCH, der PHYS, des *Total MSAS* und des *Global Distress Index* um mindestens 50 % über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen erreicht hatten.

Mit dem Fragebogen SF-12 werden die Symptome, die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten bewertet. Er ist eine Kurzform des SF-36-Fragebogens und besteht aus physischen Domänen (physische Funktionsfähigkeit, Rollenfunktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand) und psychischen (mentalen) Domänen (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale und mentale Gesundheit). Die Antworten auf die einzelnen Fragen werden auf Basis einer Fünfpunkte-Likert-Skala gegeben. Die Werte werden in einen normbasierten Wert umgerechnet. Werte unter 50 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Gesundheit, Werte über 50 einer überdurchschnittlichen Gesundheit. Aus den Antworten können Summenwerte für die physische Gesundheit (PCS, *Physical Component Summary*) und die psychische Gesundheit (MCS, *Mental Component Summary*) abgeleitet werden. PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet. Der SF-12 wurde in verschiedenen Populationen validiert, eine Validierung für Patienten mit systemischer Mastozytose liegt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht vor (15).

Dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen der Summenskalen PCS und MCS nach sechs bzw. zwölf Zyklen mit den zugehörigen Standardabweichungen. Die dargestellten Zeitpunkte sind dabei in Analogie zur Bewertung des Therapieansprechens (sechs Zyklen) bzw. zur Sicherstellung einer ausreichenden Anzahl von Patienten in der Auswertung (zwölf Zyklen) gewählt. Auswertungen zu weiteren Zeitpunkten sind dem Studienbericht zu entnehmen. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine Verbesserung in den Skalenwerten des PCS bzw. MCS um mindestens 50 % über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen erreicht hatten.

#### 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 Effekten<sup>4</sup> 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 verwendet<sup>5</sup> 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 Heterogenität<sup>6</sup> 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.*

Die gepoolten Daten zum Gesamtüberleben aus den beiden Studien wurden mit historischen Kontrollen verglichen (16).

Aus den beiden Studien wurden die Patienten selektiert, für die ein genaues Diagnosedatum dokumentiert war. Dies trifft auf insgesamt 89 Patienten aus den Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** zu. Die Daten der Kontrollen stammen aus einem deutschen Register

---

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

<sup>5</sup> 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.

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

für seltene myeloproliferative Neoplasien. Hieraus konnten 46 Patienten mit ASM bzw. MCL (mit oder ohne AHN) identifiziert werden, die sich für einen Vergleich eignen.

Die zu vergleichenden Patientenpopulationen (Studienpool vs. Register) waren einander hinsichtlich Diagnose und Anzahl der Vortherapien ähnlich. Der Anteil der Patienten über 65 Jahren war im Register höher als in den Studien (67 % vs. 42 %); die mediane Zeit zwischen Diagnose und dem Zeitpunkt der Auswertung war ähnlich.

Für die primäre Analyse erfolgte kein Matching zur Patientenselektion. Allerdings wurden multivariate Analysen angewendet, um auf Imbalancen in Patientencharakteristika zu adjustieren. In supportiven Analysen wurden Patienten mittels Propensity Scoring gematched.

#### 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.

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.*

#### Studie CPKC412D2201

Die Auswertung des *Gesamtansprechens* (primärer Endpunkt) basiert auf den Patienten der Auswertungspopulation PEP (*primary efficacy population*; N=89). Diese umfasste alle Patienten der Intention-to-treat-Population (ITT-Population), die gemäß Bestätigung des Study Steering Committee mindestens ein messbares C-Finding oder eine transfusionsabhängige Anämie aufwiesen. Das FAS (*full analysis set*; N=116) war die ITT-Population und umfasste alle Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen wurde (Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten).

Zum primären und zu weiteren Endpunkten werden im Dossier neben der Auswertung auf Basis der PEP Auswertungen auf Basis des FAS dargestellt. Zusätzlich wurde zur Auswertung des *Therapieansprechens* nach den neueren IWG-Kriterien eine weitere Auswertungspopulation definiert. Hier sind alle Patienten erfasst, die die relevanten C-Findings für die Auswertung gemäß der IWG-Ansprechkriterien erfüllten (IWG-Population, N=113). Aszites wurde jedoch in der Definition der IWG-Population nicht als C-Finding

gewertet, da aus den Daten nicht ersichtlich war, inwieweit dieser zu Beginn der Studie symptomatisch war und eine Bewertung somit mit zu großer Unsicherheit behaftet gewesen wäre. Auf Basis der IWG-Population erfolgte neben der Auswertung des *Therapieansprechens* auch eine Auswertung des *Gesamtüberlebens*.

Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), die alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Tabelle 4-4: Auswertungspopulation der Studie CPKC412D2201

FAS	N=116	Alle Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen wurde (Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten).
PEP	N=89	Alle Patienten des FAS, die mindestens ein messbares C-Finding oder eine transfusionsabhängige Anämie aufwiesen.
IWG	N=113	Alle Patienten, die die relevanten C-Findings für die Auswertung gemäß der IWG-Ansprechkriterien erfüllten (ausgenommen Aszites).
Safety Set	N=116	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

Zum primären Endpunkt der Studie **CPKC412D2201** wurde eine Reihe weiterer Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die dem Studienbericht zu entnehmen sind.

### Studie CPKC412A2213

Die Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten in der Studie **CPKC412A2213** nach dem ITT-Prinzip auf Basis des FAS (alle Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen wurde). Als zugewiesen wurde die Studienbehandlung erachtet, wenn der Patient mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatte. Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation umfasst.

Sensitivitätsanalysen umfassten Auswertungen der Gesamtansprechrates in der Per-Protocol-Population sowie auf Basis des FAS mit einer geforderten Bestätigung des Ansprechens in den folgenden zwei Zyklen. Des Weiteren erfolgten Analysen der *Ansprechdauer* und des *Progressionsfreien Überlebens*, bei denen jede Progression bzw. jeder Todesfall zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Bewertung erfasst wurde, sofern dieses Ereignis nach zwei oder mehr fehlenden Bewertungen, aber vor dem Zeitpunkt des Datenschnitts, eingetreten war. Das *Progressionsfreie Überleben* wurde außerdem in einem konservativen Ansatz analysiert, wonach Patienten mit stabiler Erkrankung als progredient gewertet wurden. Zeitpunkt des Ereignisses war in diesem Fall das Datum der letzten Bewertung. Ergebnisse zu diesen Sensitivitätsanalysen sind dem Studienbericht zu entnehmen.

#### 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.*

Folgende Subgruppenanalysen werden im Dossier zur Studie **CPKC412D2201** für die Endpunkte *Gesamtansprechrage*, *Ansprechdauer*, *Gesamtüberleben* und *Progressionsfreies Überleben* berichtet:

- SM-Subtyp (ASM/MCL/SM-AHN)
- Vortherapie (ja/nein)

Folgende Subgruppenanalysen werden im Dossier zur Studie **CPKC412D2201** für den Endpunkt *Gesamtansprechrates* berichtet:

- Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre)
- Geschlecht

Weitere Subgruppenanalysen zum primären Endpunkt und teilweise zu sekundären Endpunkten sind dem Studienbericht zu entnehmen:

- AHN (ja/nein)
- ECOG-Status (0/1/2/3)
- Ethnie (kaukasisch/andere)
- *KITD816V*-Mutationsstatus (ja/nein)
- Ausmaß der Mastzellinfiltration im Knochenmark in % (5 bis 30; 31 bis 50; 51 bis 75; 76 bis 100)

Auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen zur supportiven Studie **CPKC412A2213** wird aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet. Zu folgenden Subgruppen sind Auswertungen im Studienbericht verfügbar:

- Alter (<65 Jahre / ≥65 Jahre)
- Geschlecht
- Vortherapie (ja/nein)
- SM-Subtyp (ASM/MCL)
- AHN (ja/nein)
- Ethnie (kaukasisch/andere)
- ECOG-Status (0/1/2)
- *KITD816V*-Mutationsstatus (ja/nein)
- Ausmaß der Mastzellinfiltration im Knochenmark in % (5 bis 30; 31 bis 50; 51 bis 75; 76 bis 100)

#### 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 möglich<sup>7</sup>. 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-

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

Comparison(MTC)-Meta-Analysen<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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 ist<sup>11</sup>.

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 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 untersuchen<sup>12</sup>.

*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.*

---

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

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

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

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

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenn 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.

- *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.

### 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 4-5: 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
Keine					

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Status zum 1. August 2017 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	

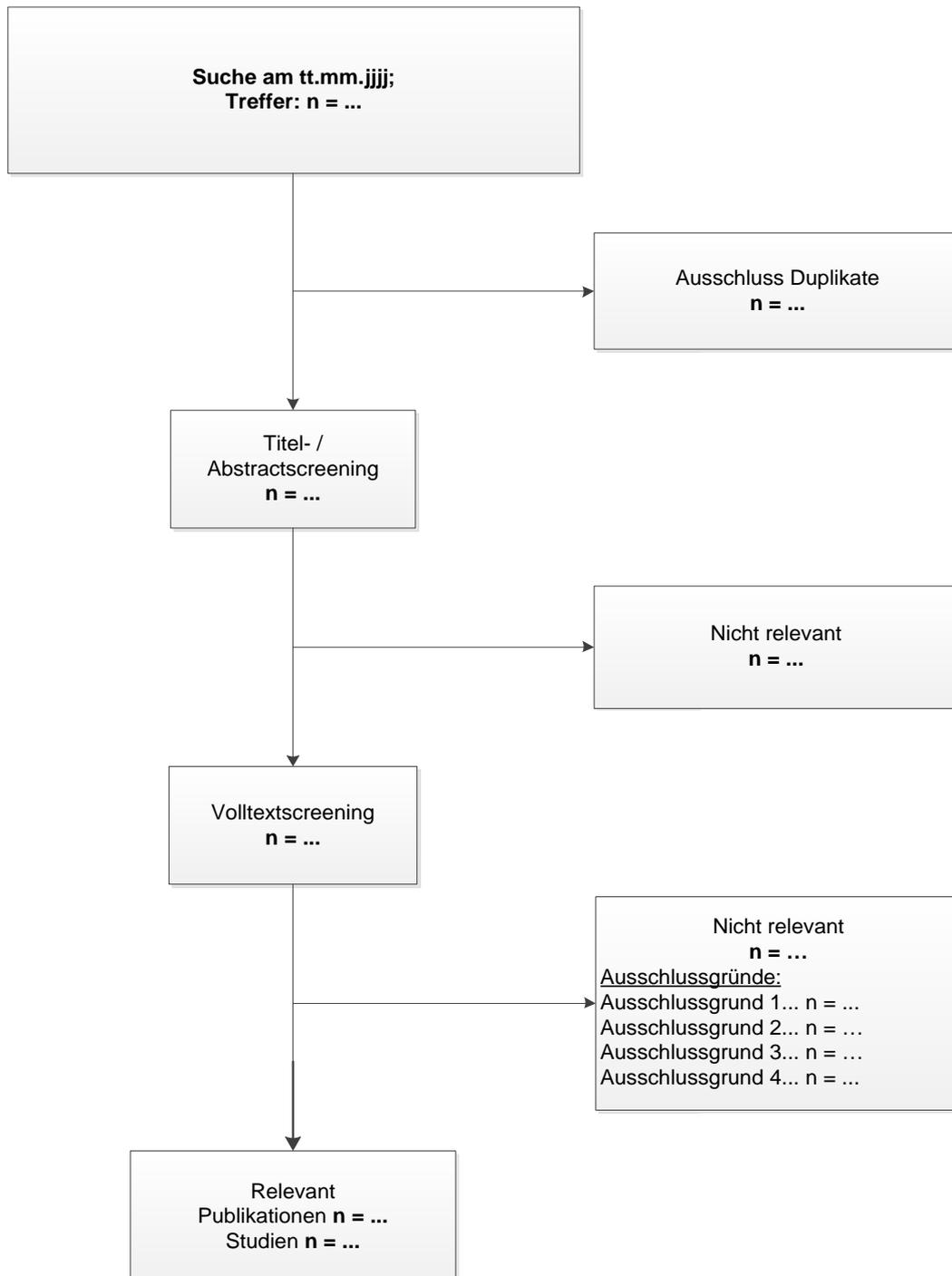
#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*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.



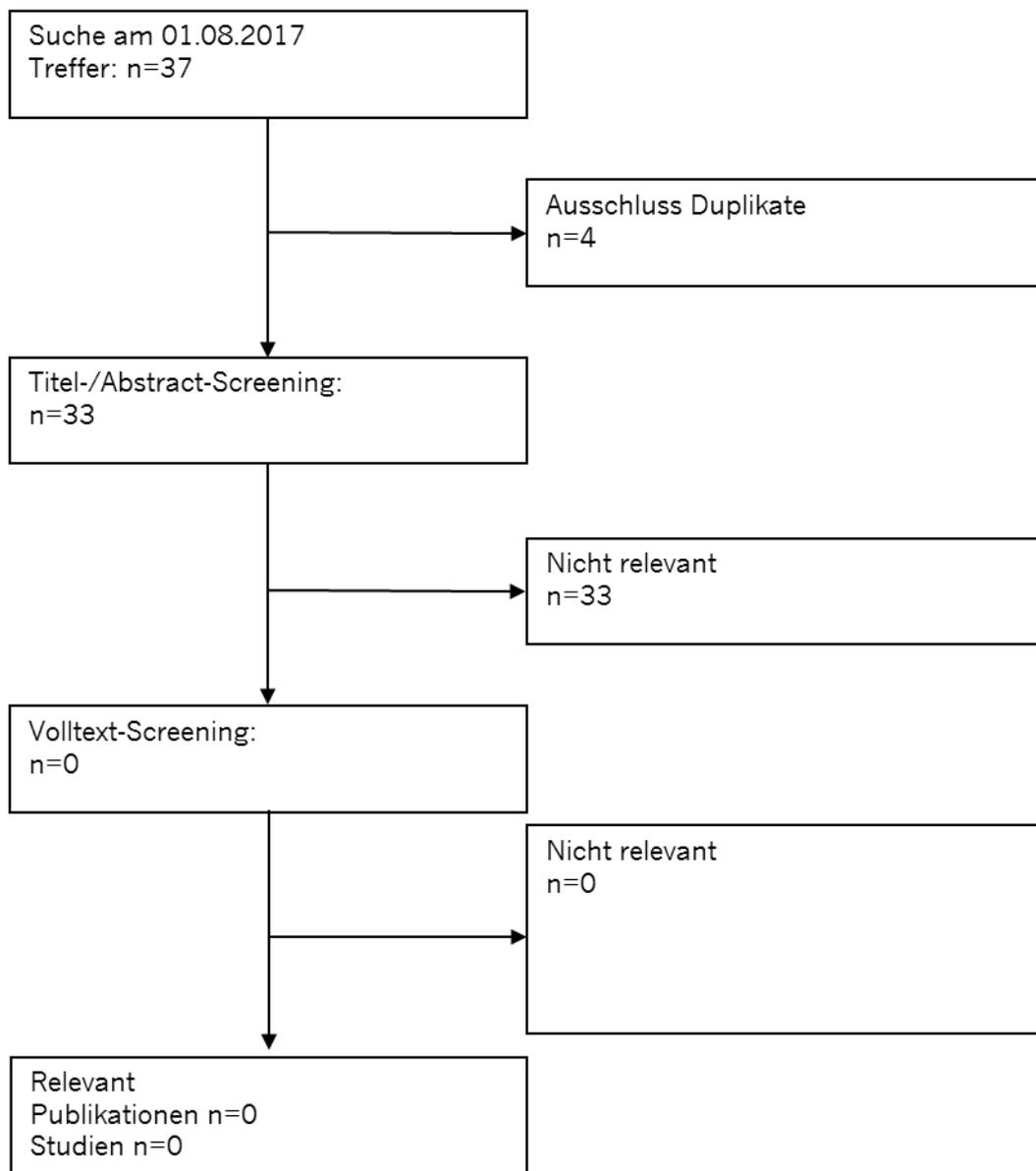


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

#### 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 4-5) 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 4-7: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Status 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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Keine						
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### 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.*

---

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

---

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der Durchführung</b>	<b>Primärer</b> <b>Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre</b> <b>Endpunkte</b>
<Studie 1>						

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1>				
<Gruppe 1>				
<Gruppe 2>				

*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.*

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

#### **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 4-12: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

**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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>					

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-14: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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
<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.*

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

*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 4-16: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

*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.*

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

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 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.*

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

#### 4.3.1.3.3 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.*

Es wurden keine relevanten RCT identifiziert.

#### 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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

#### **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 4-18: 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 4-19: 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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-21: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4.3.1.3.2.*

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 4-22: 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 4-23: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-24: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

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*

Es erfolgte keine systematische Recherche nach weiteren Untersuchungen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien **CPKC412D2201** (Zulassungsstudie) und **CPKC412A2213** (Proof-of-Concept-Studie) dargestellt.

Die Ergebnisse einer Recherche nach RCT mit Midostaurin im relevanten Anwendungsgebiet ist in Abschnitt 4.3.1.1 beschrieben. Es wurden hierbei keine RCT identifiziert.

Tabelle 4-25: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>CPKC412 D2201</b>	ja	ja	nein	ja (3)	ja (17-20)	ja (11)
<b>CPKC412 A2213</b>	ja	nein	ja	ja (4)	ja (21, 22)	ja (23)

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.

#### 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.*

##### 4.3.2.3.2.1 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 4-26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<b>CPKC412 D2201</b>	einarmig	Erwachsene Patienten mit ASM oder MCL, mit oder ohne AHN	Midostaurin 100 mg 2x täglich in Zyklen zu je 28 Tagen N=116 (FAS) N=89 (PEP)	Studienende 5 Jahre nach Beginn der Behandlung des letzten eingeschlossenen Patienten oder wenn alle Patienten die Studienbehandlung beendet haben, je nachdem, was zuerst eintritt. <sup>a</sup>	Europa, USA, Australien (29 Zentren, davon 5 in Deutschland) 1/2009; LPLV: 24.08.2017 <sup>b</sup> Datenschnitt: 1.12.2014	Gesamtansprechen nach 6 Zyklen Ansprechdauer Zeit bis zum Ansprechen Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Mediator-bedingte Symptome Unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>CPKC412 A2213</b>	einarmig	Erwachsene Patienten mit ASM oder MCL, mit oder ohne AHN	Midostaurin 100 mg 2x täglich in Zyklen zu je 28 Tagen N=26 (FAS)	12 Zyklen zu je 28 Tagen, anschließend Midostaurin gemäß Extensionsprotokoll	USA 6/2005; laufend Datenschnitt: 3.12.2012	Gesamtansprechen nach 2 Zyklen Ansprechdauer Zeit bis zum Ansprechen Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse
<p>a: Patienten werden behandelt, bis die Krankheit fortschreitet, die Toxizität nicht mehr zu tolerieren ist oder die Patienten ihre Teilnahme an der Studie aus anderen Gründen abbrechen.</p> <p>b: LPLV (Last Patient Last Visit; d. h. die letzte Visite des zuletzt eingeschlossenen Patienten) fand am 24.08.2017 statt. Die finale Analyse der Studiendaten war</p>						

zur Fertigstellung des Dossiers noch nicht abgeschlossen. Im Dossier dargestellte Ergebnisse entsprechen den Auswertungen der Analyse mit Datenschnitt zum 1.12.2014.

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Midostaurin
<b>CPKC412D2201</b>	Midostaurin 100 mg 2x täglich in Zyklen zu je 28 Tagen
<b>CPKC412A2213</b>	Midostaurin 100 mg 2x täglich in Zyklen zu je 28 Tagen

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie CPKC412D2201		Studie CPKC412A2213
	Midostaurin PEP (N=89)	Midostaurin FAS (N=116)	Midostaurin FAS (N=26)
<b>Alter (Jahre)</b>			
N'	89	116	26
MW (SD)	63,0 (11,59)	61,8 (11,76)	60,5 (13,17)
Median (Min; Max)	64,0 (25,0 – 82,0)	63,0 (25,0 – 82,0)	64,5 (24,0 – 79,0)
<b>Geschlecht – n (%)</b>			
männlich	57 (64,0)	76 (65,5)	15 (57,7)
weiblich	32 (36,0)	40 (34,5)	11 (42,3)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
N'	85	110	25
MW (SD)	24,2 (3,91)	24,0 (3,80)	26,1 (4,60)
Median (Min; Max)	24,1 (16 – 40)	24,1 (16 – 40)	25,5 (17,0 – 35,9)
<b>ECOG/Zubrod Performance Status – n (%)</b>			
0	18 (20,2)	22 (19,0)	3 (11,5)
1	39 (43,8)	55 (47,4)	9 (34,6)
2	25 (28,1)	31 (26,7)	10 (38,5)
3	7 (7,9)	8 (6,9)	4 (15,4)
<b>advSM-Subtyp – n (%)</b>			
ASM	16 (18,0)	16 (13,8)	3 (11,5)
SM-AHN	57 (64,0)	73 (62,9)	17 (65,4)
MCL	16 (18,0)	21 (18,1)	6 (23,1)
unbekannt	0	6 (5,2)	0
<b>AHN-Subtyp – n (%)</b>			
CMML	25 (28,1)	32 (27,6)	14 (53,8)
MDS/MPN-U	22 (24,7)	30 (25,9)	3 (11,5)
MDS	7 (7,9)	10 (8,6)	2 (7,7)
PMF	0	1 (0,9)	0
HES/CEL	4 (4,5)	4 (3,4)	0
MPN-U	1 (1,1)	1 (0,9)	0
andere	4 (4,5)	5 (4,3)	0

<b>Immunohistochemie – n (%)</b>			
CD2	2 (2,2)	2 (1,7)	2 (7,7)
CD25	85 (95,5)	112 (96,6)	23 (88,5)
CD117	89 (100)	116 (100)	26 (100)
Tryptase	89 (100)	116 (100)	25 (96,2)
andere	2 (2,2)	2 (1,7)	0
<b>KITD816-Mutationen im SM-Kompartiment – n (%)</b>			
nein	10 (11,2)	13 (11,2)	8 (30,8)
ja	77 (86,5)	98 (84,5)	18 (69,2)
D816V	73 (82,0)	94 (81,0)	14 (53,8)
D816F	0	0	0
D816Y	3 (3,4)	3 (2,6)	0
D816H	0	0	0
andere	1 (1,1)	1 (0,9)	0
ohne Angabe	0	0	4 (15,4)
unbekannt	2 (2,2)	5 (4,3)	0
<b>KITD816-Mutationen im AHN-Kompartiment – n (%)</b>			
nein	21 (23,6)	27 (23,3)	k. A.
ja	25 (28,1)	29 (25,0)	k. A.
D816V	23 (25,8)	27 (23,3)	k. A.
D816F	0	0	k. A.
D816Y	2 (2,2)	2 (1,7)	k. A.
D816H	0	0	k. A.
andere	0	0	k. A.
<b>Mastzell-Infiltrate im Knochenmark (%)</b>			
N'	89	116	25
MW (SD)	48,7 (23,74)	44,7 (24,70)	43,5 (30,24)
Median (Min; Max)	50,0 (7,5 – 98,0)	40,0 (3,0 – 98,0)	50,0 (5,0 – 95,0)
<b>Serumtryptase-Spiegel (µg/l)</b>			
N'	89	116	26
MW (SD)	570,6 (1362,2)	476,4 (1208,1)	405,0 (346,63)
Median (Min; Max)	236,0 (26,6 – 12069)	200,0 (2,4 – 12069)	323,0 (22,2 – 1255,0)
k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der Population; N': Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten; SD: Standardabweichung			
Quellen: <b>CPKC412D2201</b> Studienbericht Tabellen 11-2, 11-4, 11-5, 14.1-4.1; 14.1-4.2, 14.1-4.5, 14.1-4.6, 14.1-4.7, 14.1-4.8; Listing 14.2-1.13; <b>CPKC412A2213</b> Studienbericht Tabellen 11-2, 11-4, 14.1-4.1, 14.1-4.3, 14.1-4.4; Fachinformation.			

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – C-Findings

	Studie CPKC412D2201 Midostaurin (PEP, N=89) <sup>a</sup>	Studie CPKC412A2213 Midostaurin (FAS, N=26) <sup>b</sup>
<b>Anzahl erfüllter C-Findings, n (%)</b>		
≥3	38 (42,7)	15 (57,7)
2	20 (22,5)	8 (30,8)
1	31 (34,8)	3 (11,5)
<b>C-Findings, n (%)</b>		
Thrombozytopenie	55 (61,8)	k. A.
Hypoalbuminämie	48 (53,9)	k. A.
Anämie	28 (31,5)	k. A.
Erhöhter Gesamtbilirubin-Wert	25 (28,1)	k. A.
Transfusionsabhängige Anämie	20 (22,5)	k. A.
Gewichtsverlust	12 (13,5)	k. A.
Neutropenie	7 (7,9)	k. A.
Erhöhter SGPT-Wert (ALT)	6 (6,7)	k. A.
Erhöhter SGOT-Wert (AST)	2 (2,2)	k. A.
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der Patienten in der Population.		
a: Angabe nur für PEP da diese Population definiert ist über das Vorhandensein mindestens eines C-Findings, das das SM-Kompartiment betrifft, oder das Vorhandensein einer transfusionsabhängigen SM-bedingten Anämie.		
b: C-Findings zu Studienbeginn wurden nicht als solche dokumentiert. Sie wurden durch den Leiter der klinischen Prüfung nachträglich bestimmt und erfasst.		
Quellen: CPKC412D2201 Studienbericht Tabelle 11-6; CPKC412A2213 Studienbericht Seite 73.		

*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.*

Die Wirksamkeit von Midostaurin bei Patienten mit advSM wurde in zwei offenen, einarmigen, multizentrischen Studien untersucht (insgesamt 142 Patienten).

### Studiendesign

Die Studie **CPKC412D2201** ist die bisher größte klinische Studie im Anwendungsgebiet. In beiden Studien wurde Midostaurin in einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich in Zyklen zu je 28 Tagen angewendet. Eingeschlossen wurden in beide Studien erwachsene Patienten mit ASM oder MCL, jeweils mit oder ohne AHN. Primärer Endpunkt beider Studien war die *Gesamtansprechrates*. Die Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Basis messbarer C-Findings (modifizierte Kriterien nach Valent et al.) (7). Zusätzliche Auswertungen berücksichtigen die Ansprechkriterien nach IWG (10). Sekundäre Endpunkte waren unter anderem: *Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Progressionsfreies Überleben,*

*Gesamtüberleben, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (nur Studie **CPKC412D2201**) und Unerwünschte Ereignisse.*

In die Studie **CPKC412D2201** wurden Patienten mit advSM eingeschlossen. Die Patienten mussten die SM-Diagnosekriterien gemäß WHO erfüllen (24) und mindestens ein SM-bedingtes C-Finding (7) oder eine SM-bedingte transfusionsabhängige Anämie aufweisen. Patienten mit MCL mussten mindestens 20 % unausgereifte Mastzellen im Knochenmarkaspirat aufweisen. Bei Patienten mit AHN durfte diese Komponente der Erkrankung nicht akut bzw. nicht lebensbedrohlich sein. Andernfalls musste zunächst die AHN behandelt werden; anschließend konnte der Patient für eine Studienteilnahme berücksichtigt werden. Die Studie **CPKC412D2201** läuft derzeit noch. *Last patient last visit* (LPLV) war fünf Jahre nach Beginn der Behandlung des letzten eingeschlossenen Patienten vorgesehen oder wenn alle Patienten die Studienbehandlung beendet haben, je nachdem, was früher eintrat. Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression behandelt, bis auftretende Toxizitäten nicht mehr vertretbar waren oder ein Patient aus anderen Gründen seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückgezogen hatte. Die Auswertung der *Gesamtansprechrates* (primärer Endpunkt) basiert auf den Patienten der Auswertungspopulation PEP. Diese umfasste alle Patienten der FAS (entspricht der ITT-Population), die mindestens ein messbares C-Finding oder eine transfusionsabhängige Anämie aufwiesen. Das FAS umfasste die Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen worden war. Als zugewiesen wurde die Studienbehandlung erachtet, wenn der Patient mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatte. Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der PEP sowie ggf. zusätzlich auf Basis des FAS. Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das *Safety Set* war identisch mit dem FAS.

Die Studie **CPKC412A2213** wurde 2005 in den USA als „*Investigator-Initiated-Trial*“ (Prüfarzt-initiierte Studie) gestartet und läuft bei Fertigstellung des Dossiers noch. Für die Teilnahme an der Studie **CPKC412A2213** musste eine ASM oder MCL (jeweils mit oder ohne AHN) histologisch dokumentiert sein. C-Findings wurden bei Einschluss nicht abgefragt. Das Vorhandensein von C-Findings wurde vom leitenden Prüfarzt nachträglich bewertet und dokumentiert. Der Erhalt der Studienmedikation war in dieser Studie auf maximal zwölf Zyklen zu je 28 Tagen begrenzt. Anschließend bestand die Möglichkeit, die Patienten auf Basis eines Extensionsprotokolls weiter zu behandeln. Alle im Folgenden dargestellten Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten nach dem ITT-Prinzip auf Basis des FAS (alle Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen worden war). Als zugewiesen wurde die Studienbehandlung erachtet, wenn der Patient mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatte. Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), die alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

## Studienpopulation

Die Studie **CPKC412D2201** ist die bisher größte Studie in der Indikation der advSM und umfasst 116 Patienten in zwölf Ländern. Das Durchschnittsalter betrug rund 60 Jahre. Zwei Drittel der Patienten waren Männer. Insgesamt wiesen 14 % eine ASM, 63 % eine SM-AHN und 18 % eine MCL auf. Bei einigen Patienten lag keine Bewertung des SM-Subtyps bzw. des AHN-Status vor. Rund 85 % der Patienten hatten eine *KITD816*-Mutation im SM-Kompartiment.

Von den 116 eingeschlossenen Patienten waren 89 in der PEP. Von diesen 89 Patienten waren 16 an einer ASM, 57 an einer SM-AHN und 16 an MCL erkrankt. Das mediane Alter in der PEP lag bei 64 Jahren, wobei ungefähr die Hälfte der Patienten  $\geq 65$  Jahre alt war. Ungefähr ein Drittel (36 %) erhielt vorher eine antineoplastische Therapie. Bei Studienbeginn hatten 65 % der Patienten in der PEP mehr als ein messbares C-Finding. Eine *KITD816*-Mutation im SM-Kompartiment wurde bei 82 % der Patienten festgestellt.

Die Studie **CPKC412A2213** umfasste 26 Patienten in drei Zentren der USA. Durchschnittlich waren die Patienten rund 60 Jahre alt. Etwas mehr Männer als Frauen (58 vs. 42 %) wurden eingeschlossen. 23 % der Patienten wiesen eine MCL auf. 73 % hatten eine SM-AHN (ASM und MCL). Rund 70 % der Patienten wiesen eine *KITD816*-Mutation im SM-Kompartiment auf.

Die Patienteneigenschaften sind sich in den beiden Studien ähnlich. Es kann davon ausgegangen werden, dass beide Studien somit repräsentative Ergebnisse liefern, die auf die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Midostaurin im Allgemeinen übertragbar sind. Fünf der 29 Studienzentren der Studie **CPKC412D2201** befinden sich in Deutschland. Insgesamt wurden 30 % der Studienpopulation in Deutschland eingeschlossen (33 Patienten). Die Ergebnisse der Studie **CPKC412D2201** sind damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Da sich wiederum die Patientencharakteristika beider Studien ähnlich sind, kann auch von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie **CPKC412A2213** ausgegangen werden.

### 4.3.2.3.2 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 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen 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			
CPKC412 D2201	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
CPKC412 A2213	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es handelt sich in beiden Fällen um offene einarmige Studien. Damit liegen keine Randomisierung, keine verdeckte Gruppenzuteilung und keine Verblindung vor. Die Berichterstattung erfolgt in beiden Fällen ergebnisunabhängig und es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte festgestellt. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial für beide Studien als hoch einzustufen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – 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 4-31: Operationalisierung von *Gesamtüberleben* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>CPKC412 D2201</b>	<p>Das <i>Gesamtüberleben</i> (<i>overall survival, OS</i>) war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Zensiert wurden Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren (Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts).</p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für den Anteil der Patienten ohne Ereignis mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben.</p>
<b>CPKC412 A2213</b>	<p>Das <i>Gesamtüberleben</i> (<i>overall survival, OS</i>) war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Eine Nachbeobachtung auf Überleben erfolgte bis zu einem Jahr nach Abbruch der Studienbehandlung.</p> <p>Zensiert wurden Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren (Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts).</p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für den Anteil der Patienten ohne Ereignis mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben.</p>

*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.*

Bei den Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** handelt es sich um offene einarmige Studien. Die Ergebnisse sind damit sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene potenziell hoch verzerrt.

*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.*

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtüberleben* aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CPKC412D2201		CPKC412A2213	
	Midostaurin PEP (N=89)	Midostaurin FAS (N=116)	Midostaurin IWG (N=113)	Midostaurin FAS (N=26)
Ereignisse – n/N (%)	54/89 (60,7)	67/116 (57,8)	65/113 (57,5)	11/26 (42,3)
Median in Monaten [95%-KI]	26,8 [17,6; 34,7]	28,7 [20,3; 38,0]	29,9 [20,3; 42,0]	40,0 [19,2; n. b.]
Anteil Patienten ohne Ereignis [95%-KI]				
nach 6 Monaten	89,6 [81,0; 94,5]	90,3 [83,2; 94,5]	k. A.	88,5 [68,4; 96,1]
nach 12 Monaten	70,2 [59,2; 78,8]	74,8 [65,6; 81,9]	k. A.	76,9 [55,7; 88,9]
nach 18 Monaten	59,1 [47,8; 68,8]	61,9 [52,1; 70,2]	k. A.	73,1 [51,7; 86,2]
nach 24 Monaten	50,5 [39,3; 60,7]	52,5 [42,7; 61,4]	k. A.	61,8 [38,6; 78,5]
nach 5 Jahren	26,1 [14,6; 39,2]	k. A.	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population; n. b.: nicht bestimmbar.				
Quellen: <b>CPKC412D2201</b> Studienbericht Tabellen 14.2-1.28.1 und 14.2-1.29.1; <b>CPKC412A2213</b> Studienbericht Tabelle 14.2-1.21 und Fachinformation.				

Das Gesamtüberleben betrug in der Studie **CPKC412D2201** im Median 26,8 Monate (PEP) und in der Studie **CPKC412A2213** im Median 40,0 Monate. Eine spätere Auswertung der Studie **CPKC412A2213** (Datenschnitt: 1. März 2017) bestätigt das Ergebnis (medianes Gesamtüberleben 40,0 Monate, 95%-KI [27,3; 52,7]). Nach 24 Monaten waren in den beiden Studien noch 50,5 % bzw. 61,8 % der Patienten am Leben.

Die gepoolten Daten der beiden Studien wurden mit historischen Kontrollen aus einem deutschen Register verglichen. Die Behandlung mit Midostaurin reduzierte dabei das Mortalitätsrisiko um 38 % (HR=0,62; 95%-KI [0,39; 0,98]; p=0,024). Das mediane Gesamtüberleben lag unter Midostaurin bei 42,6 Monaten und bei 24,0 Monaten in der Kontrollgruppe. Die Auswertungen einer anhand von Propensity Scores gematchten Patientenpopulation (n=44 *matched pairs*) waren konsistent und ergaben eine Reduktion des Mortalitätsrisikos von 62 % (HR=0,381; 95%-KI [0,169; 0,960]; p=0,101) (16).

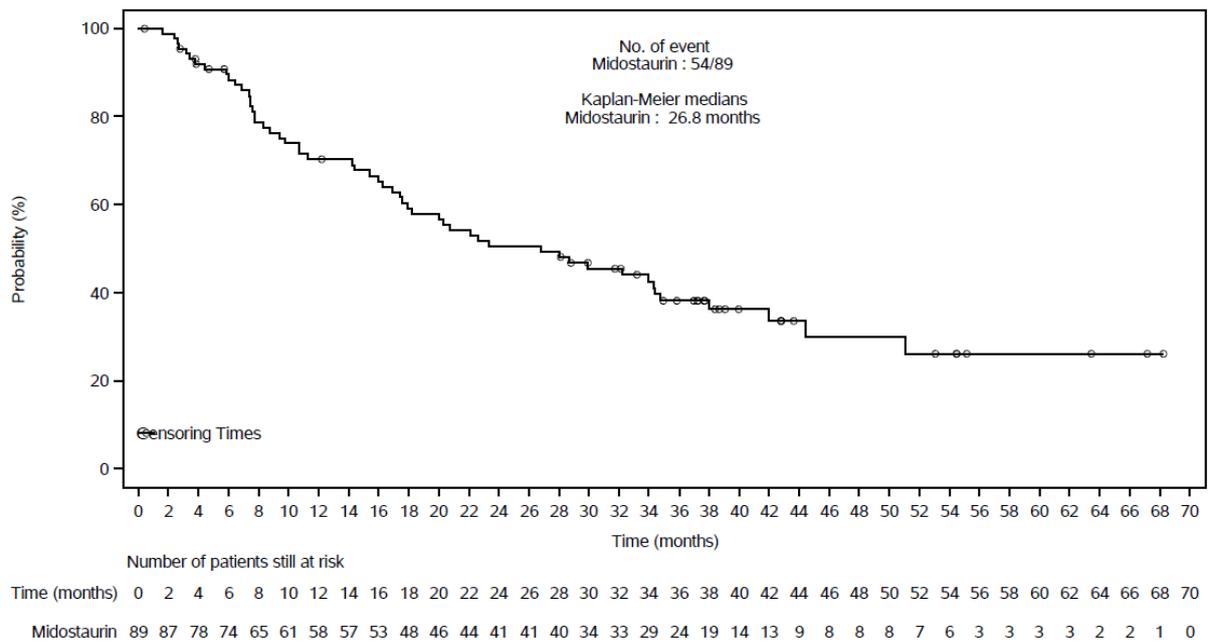


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt *Gesamtüberleben* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPKC412D2201).

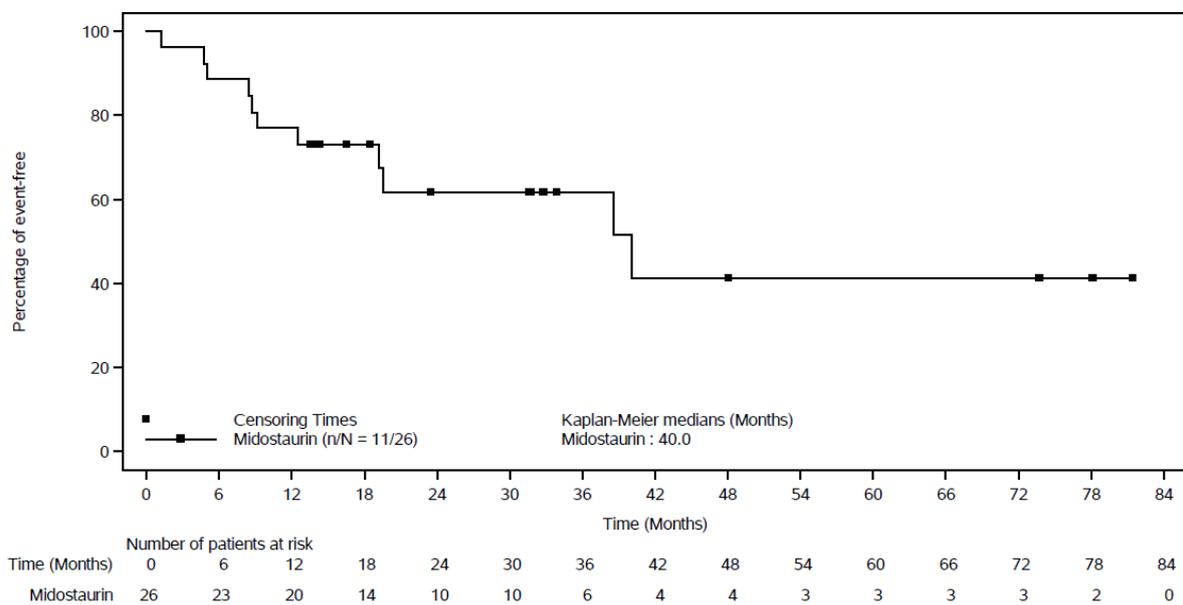


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt *Gesamtüberleben* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPKC412A2213).

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 Therapieansprechen – 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 4-33: Operationalisierung von *Therapieansprechen* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>CPKC412 D2201</b>	<p>Die <i>Gesamtansprechrates</i> (ORR; <i>overall response rate</i>) ist definiert als der Anteil der Patienten, die als bestes Ansprechen während der ersten sechs Zyklen ein <i>Beträchtliches Ansprechen</i> (MR, <i>major response</i>) oder ein <i>Partielles Ansprechen</i> (PR, <i>partial response</i>) erreichten. Das Ansprechen wurde durch einen Prüfarzt bewertet und dokumentiert. Das Ansprechen nach jedem Zyklus wurde zusätzlich durch ein Studienkomitee bewertet. Diese adjudizierten Ansprechrates wurden zur Auswertung des primären Endpunkts <i>Gesamtansprechrates</i> herangezogen.</p> <p>Die Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Basis messbarer C-Findings (modifizierte Kriterien nach Valent et al.) (7). Ein Ansprechen gemäß C-Findings musste nach frühestens 56 Tagen bestätigt werden.</p> <p>Eine zusätzliche Auswertung erfolgte <i>post hoc</i> auf Basis der 2013 veröffentlichten IWG-Kriterien (10). Die Ansprechekriterien sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt. Ein Ansprechen musste nach zwölf Wochen bestätigt werden.</p> <p><u>Auswertung gemäß Kriterien nach Valent (modifiziert):</u></p> <p><b>Gesamtansprechrates</b></p> <p>Im Dossier berichtet werden die absolute Anzahl sowie der Anteil in Prozent der Patienten, die ein <i>Beträchtliches Ansprechen</i> (MR) oder ein <i>Partielles Ansprechen</i> (PR) erreicht hatten (insgesamt und nach Subkategorien). Die <i>Gesamtansprechrates</i> ORR ergibt sich als Anzahl bzw. Anteil der Patienten mit MR oder PR. Zusätzlich werden die Anzahl und der Anteil der Patienten ohne Ansprechen, also mit <i>Stabiler Erkrankung</i> (SD, <i>stable disease</i>) bzw. fortschreitender Erkrankung (bestätigt nach frühestens 28 Tagen), sowie die <i>Erkrankungskontrollrate</i> (MR+PR+SD) berichtet.</p> <p><b>Ansprechdauer</b></p> <p>Die Ansprechdauer ist definiert als die Zeit vom ersten bestätigten Therapieansprechen gemäß obiger Definition (MR oder PR) in den ersten sechs Behandlungszyklen bis zur ersten bestätigten Krankheitsprogression oder bis zum krankheitsbedingten Tod.</p> <p>Auswertung gemäß Studienbericht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch lebten oder keine Krankheitsprogression zeigten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens).</li> <li>• Patienten, bei denen mindestens zwei Bewertungen des Ansprechens vor ihrem Tod oder der Krankheitsprogression fehlten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Bewertung).</li> <li>• Patienten, die weitere antineoplastische Therapien erhalten hatten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens vor Beginn der weiteren Therapie).</li> </ul> <p>Zusätzliche Auswertung gemäß EMA-Forderung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch lebten oder keine Krankheitsprogression zeigten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens).</li> <li>• Patienten, bei denen mindestens zwei Bewertungen des Ansprechens vor ihrem Tod oder der Krankheitsprogression fehlten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Bewertung).</li> <li>• Patienten, die eine andere antineoplastische Therapie als die Studientherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der neuen Therapie als progredient gewertet.</li> </ul> <p>Angegeben werden jeweils der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne Ereignis sowie die mediane Ansprechdauer inkl. 95%-KI.</p>

**Zeit bis zum Ansprechen**

Die Zeit bis zum ersten Ansprechen ist definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Beginn des ersten bestätigten Ansprechens (MR oder PR).

Dargestellt wird der Mittelwert mit Standardabweichung sowie der Median mit Minimum und Maximum.

Auswertung gemäß Kriterien nach IWG:**Gesamtansprechrates**

Berichtet werden die absolute Anzahl sowie der Anteil in Prozent der Patienten, die eine *Vollständige Remission* (CR, *complete remission*), eine *Partielle Remission* (PR, *partial remission*) oder eine *Klinische Verbesserung* (CI, *clinical improvement*) erreicht hatten. Die Gesamtansprechrates ORR ergibt sich als Anzahl bzw. Anteil der Patienten mit CR, PR oder CI.

**Ansprechdauer**

Die Ansprechdauer ist definiert als die Zeit vom ersten bestätigten Therapieansprechen (*overall response rate*, ORR) in den ersten sechs Behandlungszyklen bis zur ersten bestätigten Krankheitsprogression oder bis zum ASM- bzw. MCL-bedingten Tod.

Auswertung gemäß EMA-Forderung:

- Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch lebten oder keine Krankheitsprogression zeigten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens).
- Patienten, bei denen mindestens zwei Bewertungen des Ansprechens vor ihrem Tod oder vor der Krankheitsprogression fehlten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Bewertung).
- Patienten, die eine andere antineoplastische Therapie als die Studientherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der neuen Therapie als progredient gewertet.

Angegeben werden der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne Ereignis sowie die mediane Ansprechdauer inkl. 95%-KI.

**CPKC412  
A2213**

Die *Gesamtansprechrates* (ORR; *overall response rate*) war definiert als der Anteil der Patienten, die als bestes Ansprechen während der ersten zwei Zyklen ein *Beträchtliches Ansprechen* (MR, *major response*) oder ein *Partielles Ansprechen* (PR, *partial response*) erreichten. Das Ansprechen wurde durch einen Prüfarzt bewertet.

Der Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Basis messbarer C-Findings (modifizierte Kriterien nach Valent et al.) (7). Die Ansprechkriterien sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgeführt.

Auswertung gemäß Kriterien nach Valent (modifiziert):**Gesamtansprechrates**

Berichtet werden die absolute Anzahl sowie der Anteil in Prozent der Patienten, die ein *Beträchtliches Ansprechen* (MR) oder ein *Partielles Ansprechen* (PR) erreicht hatten (insgesamt und nach Subkategorien). Zusätzlich werden die Anzahl und der Anteil der Patienten ohne Ansprechen, also mit *Stabiler Erkrankung* (SD, *stable disease*) bzw. fortschreitender Erkrankung berichtet.

**Ansprechdauer**

Die Ansprechdauer war definiert als die Zeit vom ersten bestätigten Therapieansprechen gemäß obiger Definition (MR oder PR) in den ersten zwei Behandlungszyklen bis zur ersten bestätigten Krankheitsprogression oder bis zum ASM- bzw. MCL-bedingten Tod.

Angegeben werden der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne Ereignis sowie die mediane Ansprechdauer inkl. 95%-KI. Zensiert wurden:

- Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch lebten oder keine Krankheitsprogression zeigten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens).

- Patienten, die weitere antineoplastische Therapien erhalten hatten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens vor Beginn der weiteren Therapie).
- Patienten, bei denen mindestens zwei Bewertungen des Ansprechens vor ihrem Tod oder der Krankheitsprogression fehlten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Bewertung).

**Zeit bis zum Ansprechen**

Die Zeit bis zum ersten Ansprechen war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Beginn des ersten bestätigten Ansprechens (MR oder PR).

Dargestellt werden der Mittelwert mit Standardabweichung sowie der Median mit Minimum und Maximum.

*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.*

Bei den Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** handelt es sich um offene einarmige Studien. Die Ergebnisse sind damit sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene potenziell hoch verzerrt.

*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.*

**Ansprechrate**Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtansprechen nach den modifizierten Valent-Kriterien* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie CPKC412D2201		Studie CPKC412A2213
	Midostaurin PEP (N=89)	Midostaurin FAS (N=116)	Midostaurin FAS (N=26)
Gesamtansprechrate ORR (MR+PR); n (%); [95%-KI]	53 (59,6) [48,6; 69,8]	53 (45,7) [36,4; 55,2]	19 (73,1) [52,2; 88,4]
Beträchtliches Ansprechen (MR); n (%)	40 (44,9)	40 (34,5)	13 (50,0)
Komplette Remission (CR)	0	0	0
Inkomplette Remission (IR)	19 (21,3)	19 (16,4)	5 (19,2)
Rein klinisches Ansprechen (PCR)	15 (16,9)	15 (12,9)	8 (30,8)
Nicht spezifiziert	6 (6,7)	6 (5,2)	0
Partielles Ansprechen (PR); n (%)	13 (14,6)	13 (11,2)	6 (23,1)
Gutes partielles Ansprechen (GPR)	11 (12,4)	11 (9,5)	4 (15,4)
Geringfügiges Ansprechen (MinR)	2 (2,2)	2 (1,7)	2 (7,7)
Stabile Erkrankung (SD); n (%)	11 (12,4)	11 (9,5)	6 (23,1)
Fortschreitende Erkrankung; n (%)	10 (11,2)	10 (8,6)	1 (3,8)
Nicht bewertbar; n (%)	15 (16,9)	42 (36,2)	0
Erkrankungskontrollrate DCR (MR+PR+SD); n (%); [95%-KI]	64 (71,9) [61,4; 80,9]	64 (55,2) [45,7; 64,4]	k. A.
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population. Quellen: <b>CPKC412D2201</b> Studienbericht Tabelle 14.2-1.1.1 und 14.2-1.3; <b>CPKC412A2213</b> Studienbericht Tabelle 14.2-1.1			

In der Studie **CPKC412D2201** lag die *Gesamtansprechrate* bei 59,6 %. Zwei Drittel der Patienten mit Therapieansprechen erreichten ein *Beträchtliches Ansprechen*, ein Drittel ein *Partielles Ansprechen*. In der Studie **CPKC412A2213** lag die *Gesamtansprechrate* bei 73,1 %, wovon ebenfalls zwei Drittel der Patienten ein *Beträchtliches Ansprechen* und ein Drittel ein *Partielles Ansprechen* erreichten.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtansprechen nach IWG-Kriterien* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Studie CPKC412D2201</b>	<b>Studie CPKC412A2213</b>
	<b>Midostaurin IWG (N=113)</b>	<b>Midostaurin FAS (N=26)</b>
Gesamtansprechrates ORR (CR+PR+CI); n (%); [95%-KI]	32 (28,3) [20,2; 37,6]	k. A.
Vollständige Remission (CR); n (%)	1 (0,9)	k. A.
Partielle Remission (PR); n (%)	17 (15,0)	k. A.
Klinische Verbesserung (CI); n (%)	14 (12,4)	k. A.
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population. Quelle: Fachinformation		

Von den 116 Patienten des FAS hatten 113 Patienten ein C-Finding nach IWG (Aszites wurde nicht als C-Finding gewertet) und konnten hinsichtlich des Therapieansprechens nach diesen Kriterien ausgewertet werden. Auf Basis dieser Population ergab sich eine Gesamtansprechrates von 28,3 %.

**Ansprechdauer**Tabelle 4-36: Ergebnisse für Endpunkt *Ansprechdauer* (Zeit bis Progression oder AML-bedingten Tod) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung gemäß modifizierten Valent-Kriterien)

	Studie CPKC412D2201	Studie CPKC412A2213
	Midostaurin	Midostaurin
<b>Gemäß modifizierten Valent-Kriterien (Studienbericht)</b>	<b>PEP (N=89)</b>	<b>FAS (N=26)</b>
Ereignisse – n/N' (%)	22/53 (41,5)	4/19 (21,1)
Median in Monaten [95%-KI]	31,4 [10,8; n. b.]	n. b. [10,3; n. b.]
Anteil Patienten ohne Ereignis; [95%-KI]		
nach 6 Monaten	87,7 [74,6; 94,3]	94,1 [65,0; 99,1]
nach 12 Monaten	65,2 [49,5; 77,1]	77,0 [43,5; 92,1]
nach 18 Monaten	57,8 [41,9; 70,7]	68,4 [35,5; 87,0]
nach 24 Monaten	55,1 [39,2; 68,4]	68,4 [35,5; 87,0]
<b>Gemäß modifizierten Valent-Kriterien (EMA)</b>	<b>PEP (N=89)</b>	
Ereignisse – n/N' (%)	31/53 (58,5)	k. A.
Median in Monaten [95%-KI]	18,6 [9,9; 34,7]	k. A.
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse (Rezidiv oder AML-bedingter Tod); N: Anzahl der Patienten in der Population; N': Anzahl Patienten mit Therapieansprechen; n. b.: nicht bestimmbar.		
Quellen: <b>CPKC412D2201</b> Studienbericht Tabelle 14.2-1.31.1 und Zusatzanalysen; <b>CPKC412A2213</b> Studienbericht Tabelle 14.2-1.27.		

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt *Ansprechdauer* (Zeit bis Progression oder AML-bedingten Tod) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung gemäß IWG-Kriterien)

	Studie CPKC412D2201	Studie CPKC412A2213
	Midostaurin	Midostaurin
<b>Gemäß IWG-Kriterien</b>	<b>IWG (N=113)</b>	
Ereignisse – n/N' (%)	11/32 (34,4)	k. A.
Median in Monaten [95%-KI]	n. b. [27,0; n. b.]	k. A.
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse (Progression oder AML-bedingter Tod); N: Anzahl der Patienten in der Population; N': Anzahl Patienten mit Therapieansprechen; n. b.: nicht bestimmbar.		
Quelle: Fachinformation.		

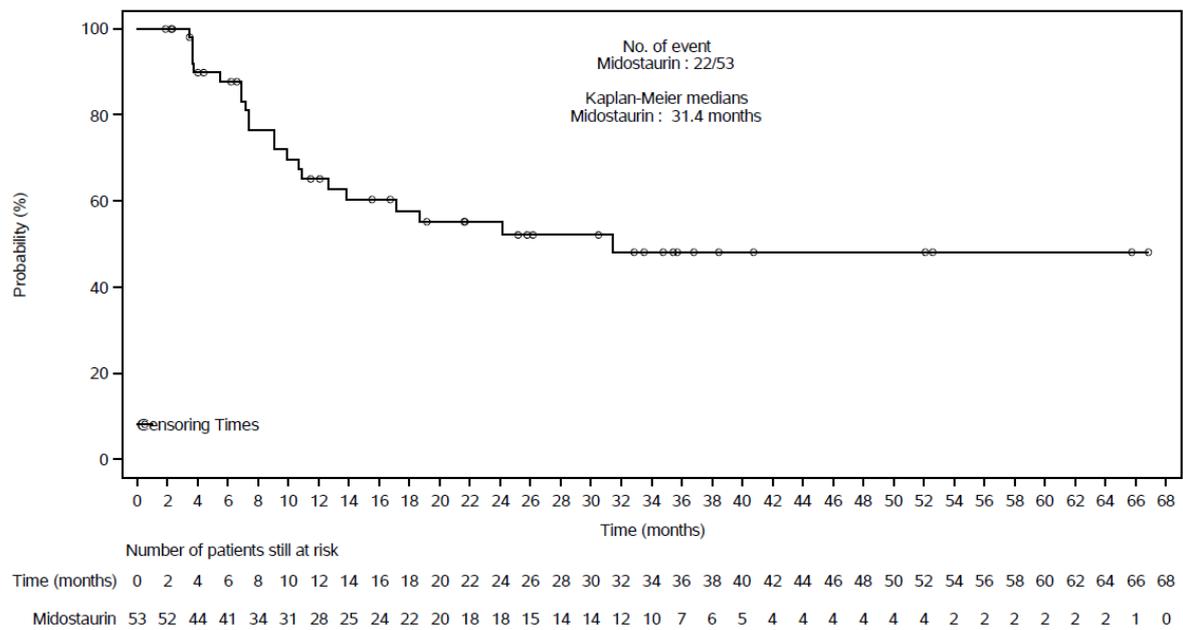


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt *Ansprechdauer* (gemäß modifizierten Valent-Kriterien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPKC412D2201).

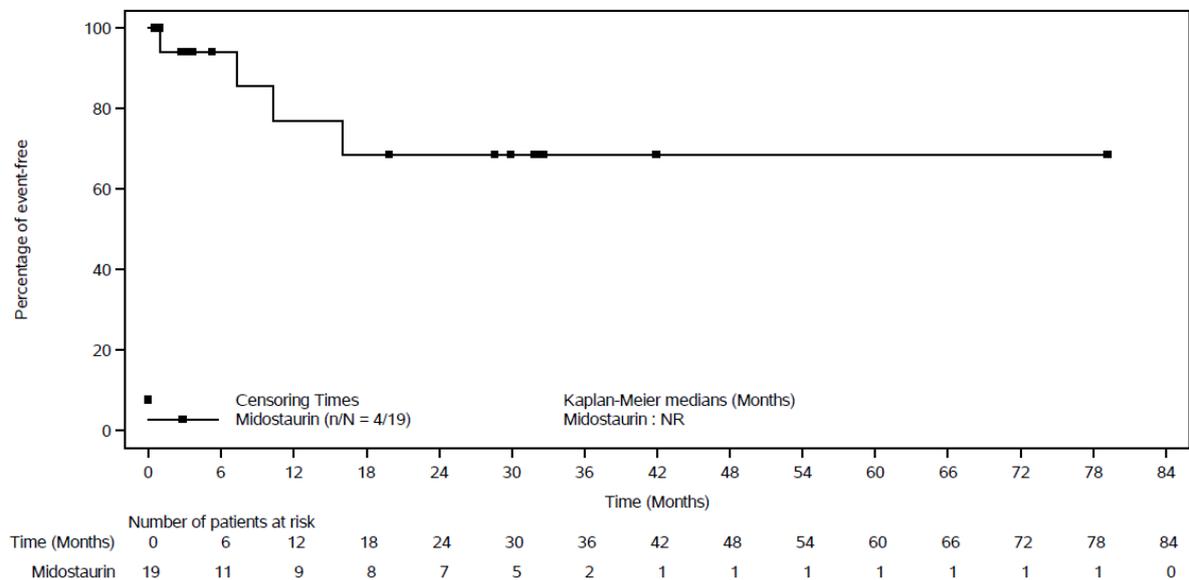


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt *Ansprechdauer* (gemäß modifizierten Valent-Kriterien) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPKC412A2213).

Die Ansprechdauer lag in der Studie **CPKC412D2201** im Median bei 31,4 Monaten. Nach 24 Monaten waren in dieser Studie noch 55,1 % der Patienten progressionsfrei bzw. noch nicht an den Folgen ihrer Erkrankung verstorben. In der Studie **CPKC412A2213** lag der Anteil bei 68,4 %.

### Zeit bis zum ersten Ansprechen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt *Zeit bis zum ersten Ansprechen* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie <b>CPKC412D2201</b>	Studie <b>CPKC412A2213</b>
<b>Gemäß modifizierten Valent-Kriterien (Studienbericht)</b>	<b>Midostaurin PEP (N=89)</b>	<b>Midostaurin FAS (N=26)</b>
N'	53	19
Mittelwert in Monaten (SD)	0,7 (0,86)	1,15 (0,39)
Median in Monaten; (Min; Max)	0,3 (0,1; 3,7)	0,95 (0,85; 1,87)
N: Anzahl der Patienten in der Population; N': Anzahl der Patienten mit Therapieansprechen.		
Quellen: <b>CPKC412D2201</b> Studienbericht Tabelle 14.2-1.40; <b>CPKC412A2213</b> Studienbericht Tabelle 14.2-1.36		

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug in den Studien 0,3 Monate bzw. 0,95 Monate.

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

#### **4.3.2.3.3 Progressionsfreies Überleben – 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 4-39: Operationalisierung von *Progressionsfreies Überleben* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>CPKC412 D2201</b>	<p>Das <i>Progressionsfreie Überleben</i> (<i>progression-free survival</i>, PFS) war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten bestätigten Progression oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Zensiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch lebten oder keine Krankheitsprogression zeigten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens).</li> <li>• Patienten, die weitere antineoplastische Therapien erhalten hatten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens vor Beginn der weiteren Therapie).</li> </ul> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für den Anteil der Patienten ohne Ereignis mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben.</p>
<b>CPKC412 A2213</b>	<p>Das <i>Progressionsfreie Überleben</i> (<i>progression-free survival</i>, PFS) war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten bestätigten Progression oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Zensiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch lebten oder keine Krankheitsprogression zeigten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens).</li> <li>• Patienten, die weitere antineoplastische Therapien erhalten hatten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens vor Beginn der weiteren Therapie).</li> <li>• Patienten, bei denen mindestens zwei Bewertungen des Ansprechens vor ihrem Tod oder der Krankheitsprogression fehlten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Bewertung).</li> </ul> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für den Anteil der Patienten ohne Ereignis mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten angegeben.</p>

*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.*

Bei den Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** handelt es sich um offene einarmige Studien. Die Ergebnisse sind damit sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene potenziell hoch verzerrt.

*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.*

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* (Zeit bis Progression oder Tod) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie CPKC412D2201		Studie CPKC412A2213
	Midostaurin PEP (N=89)	Midostaurin FAS (N=116)	Midostaurin FAS (N=26)
Ereignisse – n/N (%)	45/89 (50,6)	45/116 (38,8)	8/26 (30,8)
Median in Monaten [95%-KI]	17,0 [10,2; 24,8]	17,0 [10,2; 24,8]	38,6 [11,3; n. b.]
Anteil Patienten ohne Ereignis; [95%-KI]			
nach 6 Monaten	73,9 [62,4; 82,3]	73,9 [n.b.; n.b.]	82,6 [59,0; 93,3]
nach 12 Monaten	55,0 [42,5; 65,9]	55,0 [42,5; 65,9]	69,3 [42,4; 85,5]
nach 18 Monaten	46,6 [34,2; 58,1]	46,6 [34,2; 58,1]	62,4 [35,3; 80,7]
nach 24 Monaten	39,5 [27,5; 51,3]	39,5 [27,5; 51,3]	62,4 [35,3; 80,7]

n: Anzahl der Ereignisse (Progression oder Tod); N: Anzahl der Patienten in der Population; n. b.: nicht bestimmbar.  
 Quellen: **CPKC412D2201** Studienbericht Tabelle 14.2-1.19 und 14.2-1.20; **CPKC412A2213** Studienbericht Tabelle 14.2-1.13

Das mediane *Progressionsfreie Überleben* lag in den Studien bei 17,0 Monaten bzw. 38,6 Monaten. Nach 24 Monaten waren noch 39,5 % bzw. 62,4 % der Patienten am Leben, ohne dass ihre Erkrankung fortgeschritten war.

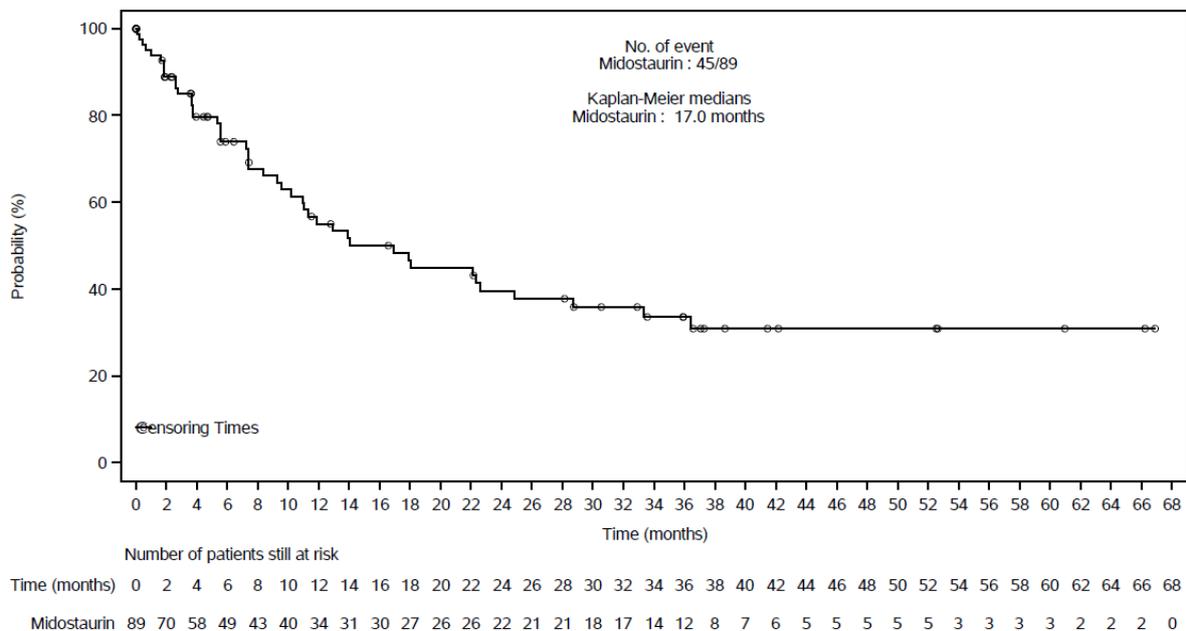


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPKC412D2201).

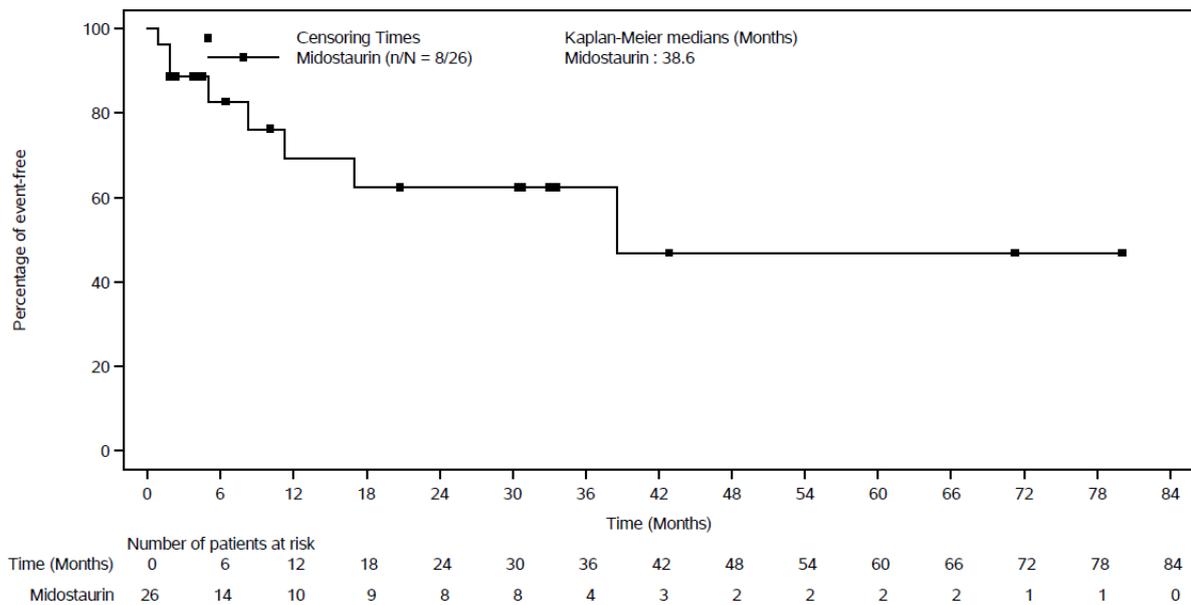


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPKC412A2213).

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

#### 4.3.2.3.3.4 Mediator-bedingte Symptome – 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 4-41: Operationalisierung von *Mediator-bedingte Symptome* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>CPKC412 D2201</b>	<p>Die Erfassung der <i>Mediator-bedingten Symptome</i> wurde erst mit Protokoll-Amendment 2 eingeführt. Angaben zu Studienbeginn liegen daher nur für einen Teil der Studienpopulation vor.</p> <p>Berücksichtigt wurden in Anlehnung an die von Valent et al. (12) veröffentlichten Standards zur Bewertung der Mastozytose folgende <i>Mediator-bedingten Symptome</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aszites</li> <li>• Diarrhö</li> <li>• Urtikaria pigmentosa</li> <li>• Bauchschmerzen/-krämpfe</li> <li>• Übelkeit</li> <li>• Hitzewallungen</li> <li>• Schmerzen im Bewegungsapparat</li> <li>• Erbrechen</li> <li>• Neurologische Symptome</li> <li>• Pruritus/Quaddelbildung</li> <li>• Schwere Osteopenie/Osteoporose</li> <li>• Psychiatrische und psychologische Symptome</li> <li>• Schmerzen</li> <li>• Peptische Ulzera (mit oder ohne Blutungen)</li> <li>• Episodische Anaphylaxie / (Beinahe-) Ohnmacht mit Hitzewallung und Tachykardie</li> </ul> <p>Berichtet werden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit den entsprechenden Symptomen zu Studienbeginn sowie nach dem zwölften Behandlungszyklus.</p>
<b>CPKC412 A2213</b>	Nicht ausgewertet.

*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.*

Bei den Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** handelt es sich um offene, einarmige Studien. Die Ergebnisse sind damit sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene potenziell hoch verzerrt.

*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.*

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt *Mediator-bedingte Symptome* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie CPKC412D2201</b>		
	<b>Baseline N'=53</b>	<b>Nach Zyklus 12 N'=31</b>
<b>Symptom</b>	n (%)	n (%)
Aszites	21 (39,6)	3 (9,7)
Diarrhö	19 (35,8)	8 (25,8)
Bauchschmerzen/-krämpfe	18 (34,0)	3 (9,7)
Urtikaria pigmentosa	18 (34,0)	6 (19,4)
Übelkeit	16 (30,2)	17 (54,8)
Schmerzen im Bewegungsapparat	12 (22,6)	7 (22,6)
Erbrechen	12 (22,6)	8 (25,8)
Hitzewallungen	12 (22,6)	5 (16,1)
Neurologische Symptome	10 (18,9)	2 (6,5)
Pruritis/Quaddelbildung	9 (17,0)	7 (22,6)
Schwere Osteopenia/Osteoporose	8 (15,1)	2 (6,5)
Psychiatrische/psychologische Symptome	7 (13,2)	4 (12,9)
Schmerzen	6 (11,3)	3 (9,7)
Peptische Ulzera mit und ohne Blutungen	4 (7,5)	1 (3,2)
Episodische Anaphylaxie/(Beinahe-) Ohnmacht mit Hitzewallungen und Tachykardie	4 (7,5)	1 (3,2)

n: Anzahl der Patienten; N': Anzahl Patienten mit mindestens einem Wert.  
Quelle: CPKC412D2201 Zusatzauswertungen.

Am häufigsten traten vor Beginn der Studienbehandlung Aszites, Diarrhö, Urtikaria pigmentosa, Bauchschmerzen bzw. -krämpfe und Übelkeit auf.

Insgesamt zeigt sich eine tendenzielle Reduktion des Anteils der Patienten mit *Mediator-bedingten Symptomen*. Dies gilt für nahezu alle Symptome. Um mehr als 5 % verringerte sich die Häufigkeit von Aszites, Urtikaria pigmentosa, Diarrhö, Bauchkrämpfen, Hitzewallungen, neurologischen Symptomen und schwerer Osteopenie/Osteoporose. Ein Anstieg in der Häufigkeit um über 5 % wurde beim Symptom Übelkeit beobachtet, einer bekannten Nebenwirkung von Midostaurin. Außerdem stieg die Häufigkeit von Pruritus bzw. Quaddelbildung um über 5 %.

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

#### **4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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 4-43: Operationalisierung von *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>CPKC412 D2201</b>	<p><b>MSAS</b></p> <p>Mit dem MSAS (<i>Memorial Symptom Assessment Scale</i>) in seiner überarbeiteten Version werden 32 physische und psychische Symptome und die dadurch bedingte Belastung für den Patienten bewertet. 24 Symptome werden hinsichtlich der Schwere, Häufigkeit und Belastung für den Patienten erfasst, acht weitere Symptome nur hinsichtlich der Schwere und der Belastung. Schwere und Häufigkeit werden auf einer Vierpunkte-Skala bewertet, die Belastung auf einer Fünfpunkte-Skala. Subskalen des MSAS sind die PHYS (physische Symptome), die PSYCH (psychische Symptome), und der <i>Global Distress Index</i> (Gesamtbelastung des Patienten durch die Symptome). Der MSAS wurde in einer Population aus Patienten mit verschiedenen Krebserkrankungen validiert; eine Validierung für Patienten mit systemischer Mastrozytose liegt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht vor (14).</p> <p>Dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen der Skalen PSYCH und PHYS sowie des MSAS-Gesamtwerts (<i>Total MSAS Score</i>) und des <i>Global Distress Index</i> nach sechs bzw. zwölf Zyklen mit den zugehörigen Standardabweichungen. Die dargestellten Zeitpunkte sind dabei in Analogie zur Bewertung des Therapieansprechens (sechs Zyklen) bzw. zur Sicherstellung einer ausreichenden Anzahl von Patienten in der Auswertung (zwölf Zyklen) gewählt. Auswertungen zu weiteren Zeitpunkten sind dem Studienbericht zu entnehmen. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine Verbesserung in den Skalenwerten des PSYCH, PHYS, <i>Total MSAS</i> und des <i>Global Distress Index</i> um mindestens 50 % über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen erreicht hatten.</p> <p><b>SF-12 Version 2</b></p> <p>Mit dem SF-12 (<i>12-Item Short Form Survey; Short Form 12</i>) werden die Symptome, die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten bewertet. Er ist eine Kurzform des SF-36-Fragebogens und besteht aus den physischen Domänen (physische Funktionsfähigkeit, Rollenfunktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand) und den psychischen (mentalen) Domänen (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale und mentale Gesundheit). Die Antworten auf die einzelnen Fragen werden auf Basis einer Fünfpunkte-Likert-Skala gegeben. Die Werte werden in einen normbasierten Wert umgerechnet. Werte unter 50 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Gesundheit, Werte über 50 einer überdurchschnittlichen Gesundheit. Aus den Antworten können Summenwerte für die physische Gesundheit (PCS, <i>Physical Component Summary</i>) und die psychische Gesundheit (MCS, <i>Mental Component Summary</i>) abgeleitet werden. PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet. Der SF-12 wurde in verschiedenen Populationen validiert, eine Validierung für Patienten mit systemischer Mastrozytose liegt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht vor (15).</p> <p>Dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen der Summenskalen PCS und MCS nach sechs bzw. zwölf Zyklen mit den zugehörigen Standardabweichungen. Die dargestellten Zeitpunkte sind dabei in Analogie zur Bewertung des Therapieansprechens (sechs Zyklen) bzw. zur Sicherstellung einer ausreichenden Anzahl von Patienten in der Auswertung (zwölf Zyklen) gewählt. Auswertungen zu weiteren Zeitpunkten sind dem Studienbericht zu entnehmen. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine Verbesserung der Skalenwerte des PCS und des MCS um mindestens 50 % über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen erreicht hatten.</p>
<b>CPKC412 A2213</b>	Keine Daten zur <i>Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i> verfügbar.

*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.*

Bei den Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** handelt es sich um offene einarmige Studien. Die Ergebnisse sind damit sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene potenziell hoch verzerrt.

*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.*

## MSAS

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (MSAS)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CPKC412D2201	
	Midostaurin PEP (N=89)	Midostaurin FAS (N=116)
<b>Total MSAS<sup>a</sup></b>		
Studienbeginn, MW (SD)	n=80 1,0 (0,6)	n=107 1,0 (0,6)
Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 6 Zyklen, MW (SD)	n=53 -0,4 (0,6)	n=70 -0,4 (0,6)
Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 12 Zyklen, MW (SD)	n=41 -0,4 (0,5)	n=56 -0,4 (0,5)
Patienten mit einer Verbesserung im TMSAS um $\geq 50$ %, n/N' (%) <sup>b</sup>	20/52 (38,5)	k. A.
<b>MSAS Global Distress Index<sup>a</sup></b>		
Studienbeginn, MW (SD)	n=80 1,1 (0,7)	n=107 1,1 (0,7)
Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 6 Zyklen, MW (SD)	n=52 -0,5 (0,6)	n=69 -0,4 (0,6)
Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 12 Zyklen, MW (SD)	n=41 -0,5 (0,7)	n=56 -0,5 (0,7)
Patienten mit einer Verbesserung im MSAS GDI um $\geq 50$ %, n/N' (%) <sup>b</sup>	25/49 (51,0)	k. A.
<b>MSAS PHYS<sup>a</sup></b>		
Studienbeginn, MW (SD)	n=80 1,1 (0,7)	n=107 1,1 (0,7)
Veränderung gegenüber Studienbeginn	n=53	n=70

nach 6 Zyklen, MW (SD)	-0,4 (0,6)	-0,4 (0,7)
Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 12 Zyklen, MW (SD)	n=41 -0,4 (0,7)	n=56 -0,4 (0,7)
Patienten mit einer Verbesserung im PHYS um $\geq 50$ %, n'/N' (%) <sup>b</sup>	19/51 (37,3)	k. A.
<b>MSAS PSYCH<sup>a</sup></b>		
Studienbeginn, MW (SD)	n=79 1,0 (0,8)	n=106 1,1 (0,8)
Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 6 Zyklen, MW (SD)	n=52 -0,4 (0,8)	n=69 -0,4 (0,7)
Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 12 Zyklen, MW (SD)	n=40 -0,4 (0,7)	n=55 -0,4 (0,6)
Patienten mit einer Verbesserung im PSYCH um $\geq 50$ %, n'/N' (%) <sup>b</sup>	21/47 (44,7)	k. A.
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; N: Anzahl der Patienten in der Population; n': Anzahl der Patienten mit Verbesserung um $\geq 50$ %; N': Anzahl der Patienten mit Daten über mindestens 168 Tage		
a: Der MSAS zeigt die Belastung durch klinische Symptome an. Die einzelnen Skalen können Werte von 0 bis 4 annehmen. Höhere Werte zeigen eine stärkere Belastung bzw. ein häufigeres Auftreten an.		
b: Patienten mit einer Verbesserung über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen.		
Quelle: <b>CPKC412D2201</b> Studienbericht Tabellen 11-20, 14.2-1.66.1, 14.2-1.66.2, 14.2-1.67.1, 14.2-1.67.2, 14.2-1.68.2 und Zusatzauswertungen.		

Insgesamt konnte etwa die Hälfte der Patienten über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen hinsichtlich der Entwicklung ihrer MSAS-Werte beobachtet werden. Eine mindestens 50-prozentige Verbesserung erreichten 38,5 % im MSAS-Gesamtwert; 51,0 % im *Global Distress Index*; 37,3 % im PHYS und 44,7 % im PSYCH. Damit zeigte rund die Hälfte der Patienten eine deutliche Verringerung der Belastung durch krankheitsbedingte Symptome.

Die mittlere Veränderung lag in den einzelnen Skalen bei -0,4 bis -0,5 Punkten, was eine Verbesserung anzeigt. Da die Veränderungen ungefähr ein Zehntel des Skalenbereichs abdecken, ist von einer klinischen Relevanz der beobachteten Verbesserung auszugehen.

## SF-12

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CPKC412D2201	
	Midostaurin PEP (N=89)	Midostaurin FAS (N=116)
PCS <sup>a</sup>		
Studienbeginn, MW (SD)	n=82	n=81

	35,1 (10,0)	44,4 (10,4)
Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 6 Zyklen, MW (SD)	n=52 6,4 (10,4)	n=69 6,6 (9,5)
Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 12 Zyklen, MW (SD)	n=39 6,7 (12,1)	n=54 5,7 (11,0)
Patienten mit einer Verbesserung im PCS um $\geq 50$ %, n'/N' (%) <sup>b</sup>	10/53 (18,9)	k. A.
<b>MCS<sup>a</sup></b>		
Studienbeginn, MW (SD)	n=109 36,5 (10,0)	n=108 44,7 (10,3)
Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 6 Zyklen, MW (SD)	n=52 4,7 (9,5)	n=69 4,9 (9,6)
Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 12 Zyklen, MW (SD)	n=39 3,6 (9,6)	n=54 4,5 (9,0)
Patienten mit einer Verbesserung im MCS um $\geq 50$ %, n'/N' (%) <sup>b</sup>	3/53 (5,7)	k. A.
k. A.: keine Angabe.; n: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; N: Anzahl der Patienten in der Population; n': Anzahl der Patienten mit Verbesserung um $\geq 50$ %; N': Anzahl der Patienten mit Daten über mindestens 168 Tage		
a: PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet.		
b: Patienten mit einer Verbesserung über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen.		
Quelle: <b>CPKC412D2201</b> Studienbericht Tabellen 11-21, 14.2-1.71.1, 14.2-1.71.2, 14.2-1.74.1, 14.2-1.74.2, 14.2-1.75.2 und Zusatzauswertungen.		

Die Patienten zeigten insgesamt eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität zu Studienbeginn (mittlerer Wert  $< 50$ ). Es konnten 53 Patienten hinsichtlich der Entwicklung ihres SF-12-Werts über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen ausgewertet werden. Von diesen Patienten zeigten 18,9 % eine mindestens 50-prozentige Verbesserung im PCS und 5,7 % eine mindestens 50-prozentige Verbesserung im MCS.

Die mittlere Veränderung seit Studienbeginn lag für den PCS bei 6,4 bzw. 6,7 Punkten und bei 4,7 bzw. 3,6 Punkten für den MCS. Angaben zu Mindestwerten für klinische Relevanz (MID, *minimal important difference*) sind für die systemische Mastozytose nicht verfügbar. In anderen Indikationen wurde eine MID von 6,1 bis 12,6 Punkten (PCS) bzw. 2,4 bis 10,8 Punkten (MCS) ermittelt (25). Es ist daher anzunehmen, dass die beobachteten Veränderungen im Bereich der klinischen Relevanz liegen.

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

**4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-46: Operationalisierung von *Unerwünschte Ereignisse* – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>CPKC412 D2201</b>	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller <i>Unerwünschten (UE)</i> und <i>Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUE)</i>.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i> konnten vom Prüfarzt erfragt bzw. durch den Patienten selbst berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. <i>UE</i> wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Im Dossier wird die Gesamtinzidenz von <i>UE</i>, von <i>SUE</i> und von <i>Studienabbrüchen aufgrund von UE</i> dargestellt. Weiterhin berichtet werden die häufigsten <i>UE</i> (aufgetreten bei mehr als 10 % der Patienten in einem der Studienarme in den Schweregraden 3 oder 4) und besonders relevante <i>UE</i> nach Häufigkeit und CTC-Schweregrad. Die Selektion relevanter <i>UE</i> erfolgte gemäß der im Studienbericht in Abschnitt 12.3.3 diskutierten bedeutsamen <i>UE</i>; <i>bedeutsame UE waren demnach die identifizierten und potenziellen Risiken von Midostaurin</i> (kardiale Ereignisse; gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall; gastrointestinale Blutungen, hämatologische Ereignisse, hepatische Ereignisse, Infektionen, pulmonale Ereignisse, QT-Verlängerungen und renale Ereignisse). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation).</p>
<b>CPKC412 A2213</b>	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller <i>Unerwünschten (UE)</i> und <i>Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUE)</i>.</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i> konnten vom Prüfarzt erfragt bzw. durch den Patienten selbst berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. <i>UE</i> wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Im Dossier wird die Gesamtinzidenz von <i>UE</i>, von <i>SUE</i> und von <i>Studienabbrüchen aufgrund von UE</i> dargestellt. Weiterhin berichtet werden die häufigsten <i>UE</i> (aufgetreten bei mehr als 10 % der Patienten in einem der Studienarme in den Schweregraden 3 oder 4) und besonders relevante <i>UE</i> nach Häufigkeit und CTC-Schweregrad (Selektion relevanter <i>UE</i> gemäß der im Studienbericht in Abschnitt 12.3.2 diskutierten bedeutsamen <i>UE</i>). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation).</p>

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.

Bei den Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** handelt es sich um offene einarmige Studien. Die Ergebnisse sind damit sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene potenziell hoch verzerrt.

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.

### Gesamthäufigkeit Unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CPKC412D2201	CPKC412A2213
	Midostaurin (N=116)	Midostaurin (N=26)
Patienten mit UE – n (%)	116 (100)	26 (100)
Patienten mit UE Grade 3/4 – n (%)	103 (88,8)	16 (61,5)
Patienten mit SUE – n (%)	85 (73,3)	12 (46,2)
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten – n (%)	30 (25,9)	4 (15,4)

n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population.  
Quellen: **CPKC412D2201** Studienbericht Tabelle 12-5; **CPKC412A2213** Studienbericht Tabellen 12-3, 12-6, 12-8.

In der Studie **CPKC412D2201** traten bei der Mehrheit der Patienten *Unerwünschte Ereignisse* der Grade 3 und 4 (88,8 %) bzw. *Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse* (73,3 %) auf. Wegen *Unerwünschter Ereignisse* hat rund ein Viertel der Patienten (25,9 %) die Studie abgebrochen.

Die Häufigkeiten von *Unerwünschten Ereignissen* der Grade 3 und 4 bzw. *Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse* lag in der Studie **CPKC412A2213** etwas niedriger, nämlich bei 61,5 bzw. 46,2 %. Ein *UE*-bedingter Studienabbruch wurde für 15,4 % der Patienten berichtet.

### Häufige Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt *Häufige Unerwünschte Ereignisse (>10 %)* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CPKC412D2201 Midostaurin (N=116)		CPKC412A2213 Midostaurin (N=26)	
	Alle Grade	Grade 3/4	Alle Grade	Grade 3/4
Patienten mit häufigen UE – n (%)	116 (100)	103 (88,8)	26 (100,0)	16 (61,5)
• Übelkeit	93 (80,2)	8 (6,9)	24 (92,3)	0

• Erbrechen	77 (66,4)	8 (6,9)	19 (73,1)	0
• Durchfall	65 (56,0)	9 (7,8)	8 (30,8)	0
• Periphere Ödeme	40 (34,5)	5 (4,3)	11 (42,3)	1 (3,8)
• Anämie	38 (32,8)	29 (25,0)	9 (34,6)	4 (15,4)
• Bauchschmerzen	34 (29,3)	5 (4,3)	3 (11,5)	0
• Pyrexie	32 (27,6)	6 (5,2)	5 (19,2)	0
• Fatigue	31 (26,7)	10 (8,6)	13 (50,0)	2 (7,7)
• Verstopfung	29 (25,0)	1 (0,9)	12 (46,2)	0
• Kopfschmerzen	28 (24,1)	2 (1,7)	9 (34,6)	0
• Rückenschmerzen	25 (21,6)	2 (1,7)	k. A.	k. A.
• Pruritus	25 (21,6)	4 (3,4)	4 (15,4)	0
• Gelenkschmerzen	23 (19,8)	3 (2,6)	4 (15,4)	0
• Thrombozytopenie	22 (19,0)	14 (12,1)	8 (30,8)	3 (11,5)
• Husten	21 (18,1)	1 (0,9)	k. A.	k. A.
• Atemnot	19 (16,4)	6 (5,2)	7 (26,9)	2 (7,7)
• Schmerzen im Bewegungsapparat	18 (15,5)	1 (0,9)	k. A.	k. A.
• Nasopharyngitis	18 (15,5)	0	k. A.	k. A.
• Neutropenie	17 (14,7)	13 (11,2)	k. A.	k. A.
• Harnwegsinfekte	15 (12,9)	3 (2,6)	4 (15,4)	1 (3,8)
• Benommenheit	15 (12,9)	0	4 (15,4)	0
• Epistaxis	14 (12,1)	4 (3,4)	k. A.	k. A.
• Pleuraerguss	14 (12,1)	5 (4,3)	4 (15,4)	1 (3,8)
• QT-Intervall-Verlängerung	13 (11,2)	1 (0,9)	k. A.	k. A.
• Aszites	13 (11,2)	4 (3,4)	k. A.	k. A.
• Depression	12 (10,3)	0	k. A.	k. A.
• Hypokaliämie	12 (10,3)	5 (4,3)	4 (15,4)	1 (3,8)
• Insomnia	12 (10,3)	0	3 (11,5)	0
• Bauchauftreibung	k. A.	k. A.	6 (23,1)	0
• Infektionen der oberen Atemwege	k. A.	k. A.	6 (23,1)	0
• Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	k. A.	k. A.	5 (19,2)	2 (7,7)
• Hyperglykämie	k. A.	k. A.	5 (19,2)	3 (11,5)
• Tremor	k. A.	k. A.	5 (19,2)	0
• Hitzewallungen	k. A.	k. A.	4 (15,4)	0
• Hepatosplenomegalie	k. A.	k. A.	4 (15,4)	0

• Gewichtszunahme	k. A.	k. A.	4 (15,4)	2 (7,7)
• Katarakt	k. A.	k. A.	3 (11,5)	2 (7,7)
• Prellung	k. A.	k. A.	3 (11,5)	0
• Aufmerksamkeitsstörungen	k. A.	k. A.	3 (11,5)	0
• Sturz	k. A.	k. A.	3 (11,5)	1 (3,8)
• Hämatom	k. A.	k. A.	3 (11,5)	1 (3,8)
• Hyperlipasämie	k. A.	k. A.	3 (11,5)	3 (11,5)
• Hyponatriämie	k. A.	k. A.	3 (11,5)	1 (3,8)
• Grippeartige Symptome	k. A.	k. A.	3 (11,5)	0
• Lethargie	k. A.	k. A.	3 (11,5)	0
• Erhöhte Lipasewerte	k. A.	k. A.	3 (11,5)	2 (7,7)
• Veränderte mentale Verfassung	k. A.	k. A.	3 (11,5)	1 (3,8)
• Muskelschwäche	k. A.	k. A.	3 (11,5)	1 (3,8)
• Periphere Sensoneuropathie	k. A.	k. A.	3 (11,5)	0
• Squamöses Karzinom	k. A.	k. A.	3 (11,5)	0
• Verschwommenes Sehen	k. A.	k. A.	3 (11,5)	0
Midostaurin-bedingte UE (>10%) – n (%)	108 (93,1)	51 (44,0)	25 (96,2)	8 (30,8)
• Übelkeit	84 (72,4)	7 (6,0)	24 (92,3)	0
• Erbrechen	71 (61,2)	7 (6,0)	19 (73,1)	0
• Durchfall	33 (28,4)	3 (2,6)	7 (26,9)	0
• Kopfschmerzen	k. A.	k. A.	6 (23,1)	0
• Anämie	k. A.	k. A.	4 (15,4)	2 (7,7)
• Fatigue	k. A.	k. A.	4 (15,4)	1 (3,8)
• Thrombozytopenie	k. A.	k. A.	4 (15,4)	1 (3,8)
• Verstopfung	k. A.	k. A.	3 (11,5)	0
• Erhöhte Lipasewerte	k. A.	k. A.	3 (11,5)	2 (7,7)
• Tremor	k. A.	k. A.	3 (11,5)	0

k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population.  
 Quellen: **CPKC412D2201** Studienbericht Tabelle 12-7, Tabelle 12-8; **CPKC412A2213** Studienbericht Tabelle 12-3, Tabelle 12-4.

In der Studie **CPKC412D2201** waren die häufigsten *Unerwünschten Ereignisse* (>30 %) Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, periphere Ödeme und Anämie. Diese waren in den meisten Fällen von milder Ausprägung. Die häufigsten *Unerwünschten Ereignisse* der Grade 3 und 4 (>10 %) waren Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie. Bei einem Patienten führte die Thrombozytopenie zum Studienabbruch. Außerdem brachen ein Patient mit Neutropenie sowie zwei Patienten mit fieberhafter Neutropenie die Studie ab.

Die häufigsten *Unerwünschten Ereignisse* (>30 %) in der Studie **CPKC412A2213** waren Übelkeit, Erbrechen, Erschöpfung, Verstopfung, periphere Ödeme, Anämie, Kopfschmerzen, Durchfall und Thrombozytopenie. Diese waren in den meisten Fällen aber von milder Ausprägung. Unter den *Unerwünschten Ereignissen* von höheren Schweregraden (3 und 4) waren Hyperlipasämie bzw. erhöhte Lipasewerte, Anämie, Thrombozytopenie und Hyperglykämie am häufigsten.

Midostaurin-bedingte Ereignisse waren Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, die nur selten schwer ausfielen.

### Relevante Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt *Relevante Unerwünschte Ereignisse* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	CPKC412D2201 Midostaurin (N=116)		CPKC412A2213 Midostaurin (N=26)	
	Alle Grade <sup>a</sup>	Grade 3/4	Alle Grade	Grade 3/4
Kardiale Ereignisse	31 (26,7)	7 (6,0)	4 (15,4)	0
Gastrointestinale Ereignisse <sup>b</sup>	108 (93,1)	21 (18,1)	26 (100,0)	0
Gastrointestinale Blutungen	16 (13,8)	11 (9,5)	3 (11,5)	0
Hämatologische Ereignisse	59 (50,9)	47 (40,5)	15 (57,7)	8 (30,8)
Hepatische Ereignisse	34 (29,3)	16 (13,8)	9 (34,6)	2 (7,7)
Infektionen	74 (63,8)	34 (29,3)	16 (61,5)	7 (26,9)
Pulmonäre Ereignisse	6 (5,2)	0	2 (7,7)	0
QT-Intervall-Verlängerung	20 (17,2)	6 (5,2)	3 (11,5)	1 (3,8)
Renale Ereignisse	12 (10,3)	6 (5,2)	1 (3,8)	0
Reproduktionstoxizität	k. A.	k. A.	1 (3,8)	0

k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population.  
a: Ereignisse mit einer Häufigkeit von >5 %.  
b: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.  
Quelle: CPKC412D2201 Studienbericht Tabelle 12-13; CPKC412A2213 Studienbericht Tabelle 12-7.

Die Auswahl der *Relevanten Unerwünschten Ereignisse* erfolgte anhand der für Midostaurin identifizierten bzw. potenziellen Risiken. Besonders häufig traten gastrointestinale Ereignisse, Infektionen sowie hämatologische, hepatische und kardiale Ereignisse auf. Zumeist waren diese von milder Ausprägung. Hämatologische und hepatische Ereignisse sowie Infektionen waren häufiger auch von stärkerer Ausprägung (Grade 3 und 4). Bei Auftreten entsprechender Ereignisse wird in der Fachinformation eine Unterbrechung der Behandlung empfohlen. Bei Übelkeit und Erbrechen soll die Behandlung nach drei Tagen wieder aufgenommen werden, bei anderen nicht-hämatologischen und bei hämatologischen Ereignissen nach Verbesserung der Blutwerte bzw. Symptome. Dabei soll zunächst mit einer reduzierten Dosis von 50 mg

zweimal täglich begonnen werden und bei guter Verträglichkeit schrittweise auf 100 mg zweimal täglich auftitriert werden..

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

#### **4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

#### 4.3.2.3.3.7.1 Gesamtüberleben

##### Subgruppenanalyse nach SM-Subtyp

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtüberleben* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenauswertungen nach SM-Subtyp nach WHO

Studie	CPKC412D2201			
	Midostaurin, PEP (N=89)			
	ASM (N=16)	SM-AHN (N=57)	MCL <sup>a</sup> (N=16)	
Ereignisse – n/N (%)	5/16 (31,3)	39/57 (68,4)	10/16 (62,5)	
Median in Monaten [95%-KI]	51,1 [28,7; n. b.]	20,7 [16,3; 33,9]	9,4 [7,5; n. b.]	
Anteil Patienten ohne Ereignis nach 24 Monaten KM-Schätzer, [95%-KI]	86,2 [55,0; 96,4]	45,5 [31,9; 58,2]	33,7 [12,3; 56,8]	
Anteil Patienten ohne Ereignis nach fünf Jahren KM-Schätzer, [95%-KI]	34,8 [1,7; 76,2]	19,9 [8,6; 34,5]	33,7 [12,3; 56,8]	
	Midostaurin, IWG (N=113)			
	ASM (N=15)	SM-AHN (N=72)	MCL (N=21)	Unbekannt (N=5)
Ereignisse – n/N (%)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
Median in Monaten [95%-KI]	51,1 [34,7; n. b.]	22,1 [16,8; 32,2]	22,6 [8,3; n. b.]	n. b.
n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl Patienten in der Population; n. b.: nicht bestimmbar.				
a: MCL mit und ohne AHN.				
Quelle: CPKC412D2201 Studienbericht Tabelle 14.2-1.28.8 und Fachinformation				

Das *Gesamtüberleben* betrug in der Studie **CPKC412D2201** im Median 26,8 Monate (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Die Betrachtung der Ergebnisse nach Subtyp der Erkrankung zeigte ein medianes Überleben der ASM-Patienten von 51,1 Monaten. Bei SM-AHN-Patienten lag es bei 20,7 Monaten und bei MCL-Patienten bei 9,4 Monaten. Die Berücksichtigung der IWG-Population liefert für MCL-Patienten abweichend eine mediane Überlebensdauer von 22,6 Monaten. Für ASM- und SM-AHN-Patienten liefert die Auswertung auf Basis der IWG-Population ähnliche Ergebnisse wie die Auswertung auf Basis der PEP (51,1 bzw. 22,1 Monate).

**Subgruppenanalyse nach Vortherapiestatus**Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt *Gesamtüberleben* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenauswertungen nach Vortherapiestatus

Studie	CPKC412D2201 Midostaurin PEP (N=89)	
	Nach Vortherapiestatus	Vortherapie: ja (N=37)
Ereignisse – n/N (%)	22/37 (59,5)	32/52 (61,5)
Median in Monaten [95%-KI]	20,3 [11,3; 44,4]	28,0 [17,6; 42,0]
Anteil Patienten ohne Ereignis nach 24 Monaten; % [95%-KI]	46,4 [29,0; 62,1]	53,3 [38,5; 66,0]
n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl Patienten in der Subgruppe. Quelle: <b>CPKC412D2201</b> Studienbericht Tabelle 14.2-1.28.7.		

Das mediane *Gesamtüberleben* lag bei vortherapierten Patienten bei 20,3 Monaten und bei nicht vorbehandelten Patienten bei 28,0 Monaten. Nach zwei Monaten waren noch 46,4 % bzw. 53,3 % der Patienten am Leben. Insgesamt scheint der Vortherapiestatus keinen Einfluss auf das *Gesamtüberleben* zu haben.

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

#### 4.3.2.3.3.7.2 Therapieansprechen

##### Subgruppenanalyse nach SM-Subtyp

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt *Therapieansprechen* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenauswertungen nach SM-Subtyp

Studie	CPKC412D2201			
	Midostaurin, PEP (N=89)			
	ASM (N=16)	SM-AHN (N=57)	MCL (N=16)	
Gesamtansprechrates, n (%) [95%-KI]	12 (75,0) [47,6; 92,7]	33 (57,9) [44,1; 70,9]	8 (50,0) [24,7; 75,3]	
Beträchtliches Ansprechen, n (%)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)	
Partielles Ansprechen, n (%)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)	
Stabile Erkrankung, n (%)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)	
Fortschreitende Erkrankung, n (%)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)	
Nicht bewertbar, n (%)	2 (12,5)	11 (19,3)	2 (12,5)	
Ansprechdauer				
Ereignisse – n/N' (%)	2/12 (16,7)	18/33 (54,5)	2/8 (25,0)	
Median in Monaten, [95%-KI]	n. b. [24,1; n. b.]	12,7 [7,4; 31,4]	n. b. [3,6; n. b.]	
	Midostaurin, IWG (N=113)			
	ASM (N=15)	SM-AHN (N=72)	MCL (N=21)	Subtyp unbekannt (N=5)
Gesamtansprechrates, n (%) [95%-KI]	9 (60,0) [32,3; 83,7]	15 (20,8) [12,2; 32,0]	7 (33,3) [14,6; 57,0]	1 (20,0) [0,5; 71,6]
Vollständige Remission	0	0	1 (4,8)	0
Partielle Remission	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Klinische Verbesserung	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Ansprechdauer				
Ereignisse – n/N' (%)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
Median in Monaten, [95%-KI]	36,8 [10,3; 36,8]	n. b. [17,3; n. b.]	n. b. [4,1; n. b.]	n. b.

n: Anzahl der Ereignisse (Progression oder AML-bedingter Tod); N: Anzahl der Patienten in der Population; N': Anzahl Patienten mit Therapieansprechen; n. b.: nicht bestimmbar.

Quelle: CPKC412D2201 Studienbericht Tabellen14.2-1.9.1, 14.2-1.33.1 und Fachinformation.

In der Studie CPKC412D2201 lag die *Gesamtansprechrates* gemäß der modifizierten Valent-Kriterien bei 59,6 % (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Die höchste Gesamtansprechrates konnte bei Patienten mit ASM beobachtet werden (75,0 %). Bei Patienten mit SM-AHN und MCL

lag diese bei 57,9 % bzw. 50,0 %. Die mediane Ansprechdauer war nur für Patienten mit SM-AHN bestimmbar und lag bei 12,7 Monaten.

Auf Basis der IWG-Kriterien ergab sich für die Gesamtpopulation eine *Gesamtansprechr*ate von 28,3 % (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Auch hier erreichten Patienten mit ASM die beste Rate mit 60,0 %. Die Gesamtansprechrate bei Patienten mit SM-AHN und Patienten mit MCL lag bei 20,8 % bzw. 33,3 %. Die mediane Ansprechdauer war nur für Patienten mit ASM bestimmbar und lag bei 36,8 Monaten.

**Subgruppenanalyse nach Alter, Geschlecht und Vortherapiestatus**Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt *Therapieansprechen* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenauswertungen nach Alter, Geschlecht und Vortherapiestatus

<b>Studie</b>	<b>CPKC412D2201 Midostaurin PEP (N=89)</b>	
<b>Nach Alter</b>	<b>&lt;65 Jahre (N=46)</b>	<b>≥65 Jahre (N=43)</b>
Gesamtansprechrage, n (%) [95%-KI]	27 (58,7) [43,2; 73,0]	26 (60,5) [44,4; 75,0]
Beträchtliches Ansprechen, n (%)	22 (47,8)	18 (41,9)
Partielles Ansprechen, n (%)	5 (10,9)	8 (18,6)
Stabile Erkrankung, n (%)	5 (10,9)	6 (14,0)
Fortschreitende Erkrankung, n (%)	5 (10,9)	5 (11,6)
Nicht bewertbar, n (%)	9 (19,6)	6 (14,0)
<b>Nach Geschlecht</b>	<b>Männer (N=57)</b>	<b>Frauen (N=32)</b>
Gesamtansprechrage, n (%) [95%-KI]	31 (54,4) [40,7; 67,6]	22 (68,8) [50,0; 83,9]
Beträchtliches Ansprechen, n (%)	21 (36,8)	19 (59,4)
Partielles Ansprechen, n (%)	10 (17,5)	3 (9,4)
Stabile Erkrankung, n (%)	8 (14,0)	3 (9,4)
Fortschreitende Erkrankung, n (%)	7 (12,3)	3 (9,4)
Nicht bewertbar, n (%)	11 (19,3)	4 (12,5)
<b>Nach Vortherapiestatus</b>	<b>Vortherapie: ja (N=37)</b>	<b>Vortherapie: nein (N=52)</b>
Gesamtansprechrage, n (%) [95%-KI]	23 (62,2) [44,8; 77,5]	30 (57,7) [43,2; 71,3]
Beträchtliches Ansprechen, n (%)	19 (51,4)	21 (40,4)
Partielles Ansprechen, n (%)	4 (10,8)	9 (17,3)
Stabile Erkrankung, n (%)	5 (13,5)	6 (11,5)
Fortschreitende Erkrankung, n (%)	2 (5,4)	8 (15,4)
Nicht bewertbar, n (%)	7 (18,9)	8 (15,4)
n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl Patienten in der Subgruppe; n. b.: nicht bestimmbar. Quelle: <b>CPKC412D2201</b> Studienbericht Tabelle 14.2-1.11, 14.2-1.12, 14.2-1.17.		

Unabhängig von Alter, Geschlecht und Vortherapiestatus liegt die *Gesamtansprechrage* bei rund 55 % bis 70 %. Insgesamt scheinen das Alter, das Geschlecht und der Vortherapiestatus keinen relevanten Einfluss auf das *Therapieansprechen* zu haben.

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

#### 4.3.2.3.3.7.3 Progressionsfreies Überleben

##### Subgruppenanalyse nach SM-Subtyp

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenauswertungen nach SM-Subtyp

Studie	CPKC412D2201 Midostaurin, PEP (N=89)		
	ASM (N=16)	SM-AHN (N=57)	MCL (N=16)
Ereignisse – n/N' (%)	4/16 (25,0)	33/57 (57,9)	8/16 (50,0)
Median in Monaten [95%-KI]	n. b. [24,8; n. b.]	11,0 [7,4; 17,9]	11,3 [2,8; n. b.]
Anteil Patienten ohne Ereignis nach 24 Monaten KM-Schätzer, [95%-KI]	86,5 [55,8; 96,5]	24,9 [12,5; 39,4]	36,3 [11,7; 61,9]
n: Anzahl der Ereignisse; N': Anzahl Patienten mit Therapieansprechen; n. b.: nicht bestimmbar. Quelle: CPKC412D2201 Studienbericht Tabelle 14.2-1.22.1			

Das mediane *Progressionsfreie Überleben* lag in der Studie CPKC412D2201 in der Gesamtpopulation bei 17,0 Monaten. Für Patienten mit ASM konnte kein Wert ermittelt werden. Bei Patienten mit SM-AHN und Patienten mit MCL lag das mediane *Progressionsfreie Überleben* bei 11,0 Monaten bzw. 11,3 Monaten.

### Subgruppenanalyse nach Vortherapiestatus

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenauswertungen nach Vortherapiestatus

Studie	CPKC412D2201 Midostaurin PEP (N=89)		
	Nach Vortherapiestatus	Vortherapie: ja (N=37)	Vortherapie: nein (N=52)
Ereignisse– n/N (%)		16/37 (43,2)	29/52 (55,8)
Median in Monaten [95%-KI]		17,9 [9,6; n. b.]	11,8 [7,4; 24,8]
Anteil Patienten ohne Ereignis nach 24 Monaten; % [95%-KI]		44,1 [24,5; 62,0]	36,2 [21,4; 51,2]
n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl Patienten in der Subgruppe; n. b.: nicht bestimmbar Quelle: <b>CPKC412D2201</b> Studienbericht Tabelle 14.2-1.27.			

Das mediane *Progressionsfreie Überleben* lag bei vortherapierten Patienten bei 17,9 Monaten und bei nicht vorbehandelten Patienten bei 11,8 Monaten. Nach zwei Jahren waren noch 44,1 % bzw. 36,2 % der Patienten am Leben bzw. progressionsfrei. Insgesamt scheint der Vortherapiestatus keinen Einfluss auf das *Progressionsfreie Überleben* zu haben.

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

#### 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.*

#### *Gesamtüberleben*

- Das *Gesamtüberleben* betrug in der Studie **CPKC412D2201** im Median 26,8 Monate und in der Studie **CPKC412A2213** im Median 40,0 Monate. Nach 24 Monaten waren noch 50,5 % bzw. 61,8 % der Patienten am Leben.

- Die gepoolten Daten der beiden Studien wurden mit historischen Kontrollen aus einem deutschen Patientenregister verglichen. Die Behandlung mit Midostaurin reduzierte das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu den historischen Kontrollen um 38 % (HR=0,62; 95%-KI [0,39; 0,98]; p=0,024). Das mediane *Gesamtüberleben* lag unter Midostaurin bei 42,6 Monaten und bei 24,0 Monaten in der Kontrollgruppe.
- Die Betrachtung der Ergebnisse der Studie **CPKC412D2201** nach Subtyp der Erkrankung zeigte ein medianes Überleben der ASM-Patienten von 51,1 Monaten. Bei SM-AHN-Patienten lag es bei 20,7 Monaten und bei MCL-Patienten bei 9,4 Monaten.

### *Therapieansprechen*

- In der Studie **CPKC412D2201** lag die *Gesamtansprechrates* auf Basis der modifizierten Valent-Kriterien bei 59,6 %. Zwei Drittel der Patienten mit *Therapieansprechen* erreichten ein *Beträchtliches Ansprechen*, ein Drittel ein *Partielles Ansprechen*. Eine Auswertung auf Basis der IWG-Kriterien ergab eine *Gesamtansprechrates* von 28,3 %. In der Studie **CPKC412A2213** lag die *Gesamtansprechrates* auf Basis der modifizierten Valent-Kriterien bei 73,1 %, wovon ebenfalls zwei Drittel der Patienten ein *Beträchtliches Ansprechen* und ein Drittel ein *Partielles Ansprechen* erreichten. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug in den Studien 0,3 Monate bzw. 0,95 Monate.
- Die Ansprechdauer lag in der Studie **CPKC412D2201** im Median bei 31,4 Monaten. Nach 24 Monaten waren in dieser Studie 55,1 % der Patienten mit Therapieansprechen während der ersten Zyklen weiterhin progressionsfrei bzw. waren noch nicht an den Folgen ihrer Erkrankung verstorben. In der Studie **CPKC412A2213** lag der Anteil bei 68,4 %.
- Die höchste *Gesamtansprechrates* auf Basis der modifizierten Valent-Kriterien konnte in der Studie **CPKC412D2201** bei Patienten mit ASM beobachtet werden (75,0 %). Bei Patienten mit SM-AHN und MCL lag die jeweilige *Gesamtansprechrates* bei 57,9 % bzw. 50,0 %. Die mediane Ansprechdauer war nur für Patienten mit SM-AHN bestimmbar und lag bei 12,7 Monaten.
- Auf Basis der IWG-Kriterien wurde in der Studie **CPKC412D2201** die beste *Gesamtansprechrates* bei ASM-Patienten erreicht (60,0 %). Die *Gesamtansprechrates* bei Patienten mit SM-AHN und Patienten mit MCL lag jeweils bei 20,8 % bzw. 33,3 %. Die mediane *Ansprechdauer* war nur für Patienten mit ASM bestimmbar und lag bei 36,8 Monaten.

### *Progressionsfreies Überleben*

- Das mediane *Progressionsfreie Überleben* lag in den Studien bei 17,0 Monaten bzw. 38,6 Monaten. Nach 24 Monaten waren noch 39,5 % bzw. 62,4 % aller Patienten progressionsfrei und nicht verstorben.

- Für Patienten mit ASM konnte kein Wert ermittelt werden, da nach 24 Monaten noch 86,5 % der Patienten progressionsfrei waren. Bei Patienten mit SM-AHN und Patienten mit MCL lag das mediane *Progressionsfreie Überleben* bei 11,0 Monaten bzw. 11,3 Monaten.

#### *Mediator-bedingte Symptome (Studie CPKC412D2201)*

- Am häufigsten traten vor Behandlungsbeginn mit Midostaurin Aszites, Diarrhö, Urtikaria pigmentosa, Bauchschmerzen bzw. Bauchkrämpfe und Übelkeit auf.
- Insgesamt zeigt sich eine tendenzielle Reduktion des Anteils der Patienten mit *Mediator-bedingten Symptomen* durch die Behandlung. Dies gilt für nahezu alle Symptome. Um mehr als 5 % verringerte sich die Häufigkeit von Aszites, Urtikaria pigmentosa, Diarrhö, Bauchkrämpfen, Hitzewallungen, neurologischen Symptomen und schwerer Osteopenie/Osteoporose.
- Ein Anstieg in der Häufigkeit um über 5 % wurde für das Symptom der Übelkeit beobachtet, eine bekannten Nebenwirkung von Midostaurin. Außerdem stieg die Häufigkeit von Pruritus/Quaddelbildung um über 5 %.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studie CPKC412D2201)*

- Mit dem *Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)* werden 32 physische und psychische Symptome und die dadurch bedingte Belastung für den Patienten bewertet. Subskalen des MSAS sind die PHYS (physische Symptome), die PSYCH (psychische Symptome), der *Global Distress Index* (Gesamtbelastung des Patienten durch die Symptome). Eine Verbesserung um mindestens 50 % im MSAS-Gesamtwert (*Total MSAS Score*) erreichten 38,5 % der Patienten. 51,0 % erreichten eine Verbesserung um mindestens 50 % im *Global Distress Index*, 37,3 % in den physischen Symptomen (Subskala PHYS) und 44,7 % in den psychischen Symptomen (Subskala PSYCH). Damit zeigte rund die Hälfte der Patienten eine deutliche Verringerung der Belastung durch krankheitsbedingte Symptome. Die mittlere Veränderung lag in den einzelnen Skalen bei -0,4 bis -0,5 Punkten und zeigt somit eine Verbesserung an. Von einer klinischen Relevanz der beobachteten Verbesserung ist auszugehen.
- Mit dem Fragebogen SF-12 werden die Symptome, die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten bewertet. 18,9 % der Patienten zeigten eine mindestens 50-prozentige Verbesserung im SF-12 PCS und 5,7 % zeigten eine mindestens 50-prozentige Verbesserung im SF-12 MCS. Die mittlere Veränderung seit Studienbeginn lag für den PCS bei 6,4 bzw. 6,7 Punkten und bei 4,7 bzw. 3,6 Punkten für den MCS. Die beobachteten Veränderungen liegen im Bereich der klinischen Relevanz.

*Unerwünschte Ereignisse (UE)*

- In der Studie **CPKC412D2201** traten bei der Mehrheit der Patienten *Unerwünschte Ereignisse* der Grade 3 und 4 (88,8 %) bzw. *Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse* (73,3 %) auf. Wegen *Unerwünschter Ereignisse* hatte rund ein Viertel der Patienten (25,9 %) die Studie abgebrochen.
- Die Häufigkeiten von *Unerwünschten Ereignissen* der Grade 3 und 4 bzw. *Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse* in der Studie **CPKC412A2213** lag etwas niedriger, nämlich bei 61,5 % bzw. 46,2 %. Ein *UE*-bedingter Studienabbruch wurde für 15,4 % der Patienten berichtet.
- In der Studie **CPKC412D2201** waren die häufigsten *Unerwünschten Ereignisse* (>30 %) Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, periphere Ödeme und Anämie. Diese waren in den meisten Fällen von milder Ausprägung. Die häufigsten *Unerwünschten Ereignisse* der Grade 3 und 4 (>10 %) waren Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie. Bei einem Patienten führte die Thrombozytopenie zum Studienabbruch. Außerdem brachen ein Patient mit Neutropenie sowie zwei Patienten mit fieberhaften Neutropenien die Studie ab.
- Die häufigsten *Unerwünschten Ereignisse* (>30 %) in der Studie **CPKC412A2213** waren Übelkeit, Erbrechen, Erschöpfung, Verstopfung, periphere Ödeme, Anämie, Kopfschmerzen, Diarrhö und Thrombozytopenie. Diese waren meistens von milder Ausprägung. Unter den *Unerwünschten Ereignissen* von höheren Schweregraden (Grade 3 und 4) waren Hyperlipasämie bzw. erhöhte Lipasewerte, Anämie, Thrombozytopenie und Hyperglykämie am häufigsten.
- Unter den als (potenzielle) Risiken von Midostaurin eingestuften identifizierten Ereignissen traten besonders häufig gastrointestinale Ereignisse, Infektionen sowie hämatologische, hepatische und kardiale Ereignisse auf. Gastrointestinale Ereignisse und kardiale Ereignisse waren überwiegend von milder Ausprägung. Hämatologische und hepatische Ereignisse sowie Infektionen fielen häufiger auch schwerer aus (Grade 3 und 4). Bei Auftreten entsprechender Ereignisse wird in der Fachinformation eine Unterbrechung der Behandlung empfohlen. Bei Übelkeit und Erbrechen soll die Behandlung nach drei Tagen wieder aufgenommen werden, bei anderen nicht-hämatologischen und bei hämatologischen Ereignissen nach Verbesserung der Blutwerte bzw. Symptome. Dabei soll zunächst mit einer reduzierten Dosis von 50 mg zweimal täglich begonnen werden und bei guter Verträglichkeit schrittweise auf 100 mg zweimal täglich auftitriert werden.
- Zu welchem Anteil die beobachteten *Unerwünschten Ereignisse* erkrankungsbedingt oder therapiebedingt waren, lässt sich nicht abschließend bewerten. Grundsätzlich ist aber davon auszugehen, dass die insgesamt hohe Rate an *Unerwünschten Ereignissen* auch in der Grunderkrankung begründet ist. Die advSM geht mit zahlreichen, häufig auch schwerwiegenden Komplikationen und Symptomen einher. Als Midostaurin-

bedingte Ereignisse wurden vor allem Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö berichtet, die aber nur selten schwer ausfielen.

#### **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 in der Behandlung der advSM wurden zwei einarmige Studien eingeschlossen (**CPKC412D2201** und **CPKC412A2213**).

Die Studien sind für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer und der Art der Intervention relevant. In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität und Morbidität erhoben. Wegen des einarmigen Studiendesigns war das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene jedoch hoch.

Historische Kontrollen auf Basis eines deutschen Patientenregisters ermöglichen einen Vergleich des Mortalitätsrisikos mit einer Patientenpopulation, die nicht mit Midostaurin behandelt wurde, aber ähnliche Charakteristika aufweist. Die Aussagekraft dieses Vergleichs ist jedoch wegen des geringen Evidenzgrads von Vergleichen mit historischen Kontrollen gering.

##### **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.

Das Ergebnis eines Vergleichs mit historischen Kontrollen zeigt eine Reduktion des Mortalitätsrisikos um 38 % und deutet damit einen beträchtlichen Zusatznutzen an. Direkte Vergleichsdaten aus klinischen Studien fehlen aber. In der Gesamtschau ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.

#### **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 4-56: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Patienten mit advSM	nicht quantifizierbar

## 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.*

Die Bewertung der Wirksamkeit erfolgte im Zulassungsverfahren anhand der beiden einarmigen Studien **CPKC412D2201** (Zulassungsstudie) und **CPKC412A2213** (*Proof-of-Concept*-Studie). Da Midostaurin im relevanten Anwendungsgebiet den Status eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Leiden erhalten hat, erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis der Zulassungsstudien.

### 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 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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 2006<sup>15</sup>) 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 2006<sup>16</sup>) 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.*

Nicht zutreffend.

---

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

<sup>14</sup> 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.

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

<sup>16</sup> 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).*

##### CPKC412D2201

- Studienbericht (3)
- Studienregistereinträge (17-20)
- Publikation (11, 16)

##### CPKC412A2213

- Studienbericht (4)
- Studienregistereinträge (21, 22)
- Publikation (16, 23)

#### 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 4.8.2010 relating to the designation of "Midostaurin" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2010.
3. Novartis. CPKC412D2201 - 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 aggressive systemic mastocytosis or mast cell leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease. Studienbericht. 2016.
4. Novartis. CPKC412A2213 - A single arm, Phase II, open-label study to determine the efficacy of twice daily oral dosing of PKC412 administered to patients with aggressive systemic mastocytosis (ASM) and mast cell leukemia (MCL) +/- hematological clonal nonmast cell lineage disease. Studienbericht. 2015.
5. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).

6. 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](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf).
7. Valent P, Akin C, Sperr WR, Escribano L, Arock M, Horny HP, Bennett JM, Metcalfe DD. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res.* 2003;27(7):635-41.
8. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner 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.
9. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, Pinto A, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Gore SD, Schiffer CA, Kantarjian H. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood.* 2006;108(2):419-25.
10. Gotlib J, Pardananani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O, Kluin-Nelemans H, Hartmann K, Sperr WR, Brockow K, Schwartz LB, Orfao A, Deangelo DJ, Arock M, Sotlar K, Horny HP, Metcalfe DD, Escribano L, Verstovsek S, Tefferi A, Valent P. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood.* 2013;121(13):2393-401.
11. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, Awan FT, Hexner E, Mauro MJ, Sternberg DW, Villeneuve M, Huntsman Labeled A, Stanek EJ, Hartmann K, Horny HP, Valent P, Reiter A. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2530-41.
12. Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, Castells M, Sperr WR, Kluin-Nelemans HC, Hamdy NA, Lortholary O, Robyn J, van Doormaal J, Sotlar K, Hauswirth AW, Arock M, Hermine O, Hellmann A, Triggiani M, Niedoszytko M, Schwartz LB, Orfao A, Horny HP, Metcalfe DD. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(6):435-53.
13. 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](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
14. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Kiyasu E, Sobel K, Coyle N, Kemeny N, Norton L, et al. The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer.* 1994;30A(9):1326-36.
15. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V. Health-related quality-of-life measurement in patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics.* 1999;15(2):157-65.
16. Reiter A, Kluin-Nelemans H, George T, Akin C, Deangelo DJ, Hermine O, Awan FT, Hexner E, Mauro M, Schwaab J, Jawhar M, Sternberg DW, Berkowitz N, Niolat J, Huntsman Labeled A, Hartmann K, Horny H-P, Valent P, Gotlib J, editors. Pooled survival analysis of

midostaurin clinical study data (D2201 + A2213) in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM) compared with historical controls. . EHA 2017; 2017.

17. Novartis Pharmaceuticals. NCT00782067 - Efficacy and Safety of Midostaurin in Patients With Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia (Registereintrag clinicaltrials.gov). 2017 [Zuletzt aktualisiert 03.05.2017; abgerufen am 05.08.2017]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00782067>.

18. 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 (Registereintrag ICTRP). 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>.

19. 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 Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease (Registereintrag EU-CTR). 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](http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000280-42).

20. 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 Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia +/- an associated hematological clonal non-mast cell lineage disease (Registereintrag PharmNet.Bund). 2008 [Zuletzt aktualisiert 21.10.2008; abgerufen am 08.11.2016]; Abrufbar unter: [www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm](http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm).

21. Gotlib J. NCT00233454 – Phase II Midostaurin in Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia (Registereintrag clinicaltrials.gov). 2015 [Zuletzt aktualisiert 16.06.2015; abgerufen am 05.08.2017]; Abrufbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00233454>.

22. Gotlib J. NCT00233454 – Phase II PKC412 in Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia (Registereintrag ICTRP). 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 03.02.2017]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00233454>.

23. DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J, Westervelt P, Merker JD, Berube C, Coutre S, Liedtke M, Medeiros B, Sternberg D, Dutreix C, Ruffie PA, Corless C, Graubert TJ, Gotlib J. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia*. 2017.

24. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, Marone G, Nunez R, Akin C, Sotlar K, Sperr WR, Wolff K, Brunning RD, Parwaresch RM, Austen KF, Lennert K, Metcalfe DD, Vardiman JW, Bennett JM. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*. 2001;25(7):603-25.

25. Parker SL, Mendenhall SK, Shau D, Adogwa O, Cheng JS, Anderson WN, Devin CJ, McGirt MJ. Determination of minimum clinically important difference in pain, disability, and quality of life after extension of fusion for adjacent-segment disease. *J Neurosurg Spine*. 2012;16(1):61-7.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>17</sup> 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 fortgeschrittener systemischer Mastozytose.

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 mastocytosis, systemic/	870
3	((systemic adj3 mastocytos*) or (disseminat* adj3 mastocytos*) or (aggressiv* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocyto*) or (advance* adj3 SM) or "advanced mast cell").mp.	1792
4	exp leukemia, mast-cell/	186
5	("mast cell leu*mia" or "basophilic leu*mia" or "acute basophilic leu*mia").mp.	1837
6	(asm or mcl or mcls or "sm ahnmd" or ahnmd or "sm ahn" or smahn or "mcl ahn" or mclahn or advSM).ti,ab.	11608
7	or/2-6	14993
8	randomized controlled trial.pt.	470503
9	randomized.mp.	744118
10	placebo.mp.	198102
11	or/8-10	802709
12	and/1,7,11	3
13	remove duplicates from 12	3

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 systemic mastocytosis/	2196
5	((systemic adj3 mastocytos*) or (disseminat* adj3 mastocytos*) or (aggressiv* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 mastocytos*) or (advance* adj3 SM) or "advanced mast cell").mp.	2980
6	exp mast cell leukemia/	1413
7	("mast cell leu*mia" or "basophilic leu*mia" or "acute basophilic leu*mia").mp.	2451
8	(asm or mcl or mcls or "sm ahnmd" or ahnmd or "sm ahn" or smahn or "mcl ahn" or mclahn or advSM).ti,ab.	18040
9	or/4-8	22784
10	random:.tw.	1223868
11	placebo:.mp.	402224
12	double-blind:.tw.	181217
13	or/10-12	1464912
14	and/3,9,13	7
15	remove duplicates from 14	7

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:

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

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.08.2017
<b>Suchstrategie</b>	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
<b>Treffer</b>	29

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.08.2017
<b>Suchstrategie</b>	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
<b>Treffer</b>	58 Treffer, 30 Studien

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.08.2017
<b>Suchstrategie</b>	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
<b>Treffer</b>	3

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.08.2017
<b>Suchstrategie</b>	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
<b>Treffer</b>	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**

Es wurden keine Treffer im Volltext gesichtet.

**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 advSM (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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723435">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723435</a>	Andere Population
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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634827">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634827</a>	Andere Population
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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624570">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624570</a>	Andere Population
04	University Medical Center Groningen. NCT01920204 – Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 15.01.2015; abgerufen am 23.06.2017], abrufbar unter: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920204">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920204</a>	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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01883362">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01883362</a>	Andere Population
06	Bruno C. Medeiros. NCT01846624 – Decitabine and Midostaurin in Treating Older Patients With Newly	Andere Population

	Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. 2016 [Zuletzt aktualisiert 25.04.2016; abgerufen am 23.06.2017]; abrufbar unter: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01846624">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01846624</a>	
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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01830361">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01830361</a>	Andere Population
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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01429337">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01429337</a>	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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01282502">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01282502</a>	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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202877">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01202877</a>	Andere Population
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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01174888">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01174888</a>	Andere Population
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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01161550">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01161550</a>	Andere Population
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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01130662">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01130662</a>	Andere Population
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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01093573">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01093573</a>	Andere Population

15	Novartis. NCT00866281 – A Study of the Safety and Preliminary Efficacy of Oral Midostaurin (PKC412) in Relapsed or Refractory Pediatric Leukemia. 2015 [Zuletzt aktualisiert 18.11.2015; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00866281">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00866281</a>	Anderer Studientyp
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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00819546">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00819546</a>	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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00782067">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00782067</a>	Anderer Studientyp
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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00233454">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00233454</a>	Anderer Studientyp
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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00093600">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00093600</a>	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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00045942">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00045942</a>	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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01477606">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01477606</a>	Anderer Studientyp
22	Alliance for Clinical Trials in Oncology. NCT00651261 – Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. 2017 [Zuletzt aktualisiert 06.02.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00651261">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00651261</a>	Anderer Studientyp
23	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	Anderer Studientyp

	unter: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00459524">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00459524</a>	
24	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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02428543">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02428543</a>	Andere Population
25	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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03207334">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03207334</a>	Andere Population
26	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 28.04.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114228">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114228</a>	Andere Population
27	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02078609">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02078609</a>	Andere Population
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 10.07.2017; abgerufen am 05.08.2017]; abrufbar unter: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03092674">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03092674</a>	Andere Population
29	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: <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756962">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756962</a>	Andere Population

Thema:

Midostaurin: Randomisierte kontrollierte Studien bei advSM (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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02723435">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02723435</a>	Andere Population
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT026 34827">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT026 34827</a>	Andere Population
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT026 24570">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT026 24570</a>	Andere Population
04	University Medical Centre Groningen. NCT01920204 – Midostaurin in Indolent Systemic Mastocytosis. 2015 [Zuletzt aktualisiert 19.02.2015; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT019 20204">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT019 20204</a>	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2 012-004868-22-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2 012-004868-22-NL</a>	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT018 46624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT018 46624</a>	Andere Population
07	Novartis. NCT01883362 – Standard of Care +/- Midostaurin	Andere Population

	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01883362">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01883362</a>	
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1 2612000847819">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1 2612000847819</a>	Andere Population
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT014 77606">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT014 77606</a>	Andere Population
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2 011-002567-17-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2 011-002567-17-DE</a>	Andere Population
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT014 29337">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT014 29337</a>	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT012 82502">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT012 82502</a>	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:	Andere Population

	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01202877">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01202877</a>	
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01174888">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01174888</a>	Andere Population
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161550">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01161550</a>	Andere Population
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 am 03.02.2017]; abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01130662">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01130662</a>	Andere Population
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093573">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01093573</a>	Andere Population
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00977782">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00977782</a>	Andere Population
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00866281">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00866281</a>	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	Andere Population

	unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00819546">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00819546</a>	
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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000280-42-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000280-42-BE</a>	Anderer Studientyp
22	Alliance for Clinical Trials in Oncology. NCT00651261 – Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.11.2016; abgerufen am 03.02.2017]; abrufbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00651261">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00651261</a>	Andere Population
23	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00233454">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00233454</a>	Anderer Studientyp
24	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00093600">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00093600</a>	Andere Population
25	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00045942">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00045942</a>	Andere Population
26	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207334</a>	Andere Population
27	HOVON Data Center. NTR6511 – A phase I/II feasibility	Andere Population

	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6511">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6511</a>	
28	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03114228">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03114228</a>	Andere Population
29	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092674">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092674</a>	Andere Population
30	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: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078609">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02078609</a>	Andere Population

Thema:

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	Novartis. 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). 2008. [Zuletzt aktualisiert 11.07.2008; abgerufen am 28.07.2017]; abrufbar unter: <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006852-37">www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006852-37</a>	Andere Population

02	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: <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004868-22">www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004868-22</a>	Andere Population
03	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: <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002567-17">www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002567-17</a>	Andere Population
04	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: <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003168-63">www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003168-63</a>	Andere Population
05	Novartis. 2008-006931-11 – A phase I/II, open-label, dose-escalating study to evaluate the safety, tolerability and 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: <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006931-11">www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006931-11</a>	Andere Population
06	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: <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	Anderer Studientyp

search/search?query=eudract_number:2008-000280-42
---

Thema:

Midostaurin: Randomisierte, kontrollierte Studien bei advSM (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: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	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 Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia +/- associated hematological clonal non-mast cell lineage disease. 2008. [Zuletzt aktualisiert 21.10.2008; abgerufen am 08.11.2016]; abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	Anderer Studientyp
03	Novartis. 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). 2008. [Zuletzt aktualisiert 11.07.2008; abgerufen am 08.11.2016]; abrufbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	Anderer Studientyp

**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 – Weitere Untersuchungen**

*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 4-57 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 4-57 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CPKC412D2201

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Methoden</b>		
<b>3a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>In die Studie <b>CPKC412D2210</b> wurden Patienten mit advSM eingeschlossen. Die Patienten mussten die SM-Diagnosekriterien gemäß WHO erfüllen und mindestens ein C-Finding oder eine transfusionsabhängige Anämie aufweisen. Patienten mit MCL mussten mindestens 20 % unausgereifte Mastzellen im Knochenmarkaspirat aufweisen. Bei Patienten mit AHN durfte diese Komponente der Erkrankung nicht akut bzw. nicht lebensbedrohlich sein. Andernfalls musste zunächst die AHN behandelt werden; anschließend konnte der Patient für eine Studienteilnahme berücksichtigt werden.</p> <p>Die wichtigsten Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 18 Jahre alt.</li> <li>• SM-Diagnose gemäß WHO.</li> <li>• Mindestens ein messbares C-Finding (Neutropenie, symptomatische Hepatomegalie, tastbare Splenomegalie mit Hypersplenismus, Malabsorption mit Hypoalbuminämie oder deutlichem Gewichtsverlust).</li> <li>• Patienten mit MCL: mindestens 20 % unausgereifte Mastzellen im Knochenmarkaspirat.</li> <li>• AHN-Komponente: nicht akut bzw. nicht lebensbedrohlich.</li> <li>• ECOG-Status: 0 bis 3.</li> <li>• Lebenserwartung über 12 Monate.</li> <li>• QTc-Zeit <math>\leq 450</math> ms.</li> <li>• AST, ALT maximal zweieinhalbfach erhöht, es sei denn, die Abweichung ist ausschließlich Mastozytose-bedingt (dann maximal ein Fünffaches des oberen Normwerts).</li> <li>• Serumbilirubin maximal eineinhalbfach erhöht, es sei denn, die Abweichung ist ausschließlich Mastozytose-bedingt (dann maximal ein Dreifaches des oberen Normwerts).</li> <li>• Serumkreatinin <math>\leq 2</math> mg/dl.</li> <li>• Schriftliche Einwilligung.</li> </ul> <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangere oder Stillende.</li> <li>• Gebärfähige Frauen ohne negativen Schwangerschaftstest.</li> <li>• Andere schwere oder unkontrollierte Erkrankungen.</li> <li>• Patienten mit HIV-Infektion oder aktiver Virus-Hepatitis.</li> <li>• Patienten mit Rezidiv nach mehr als zwei Behandlungsregimen.</li> <li>• Behandlung mit anderen Studienmedikamenten, Chemotherapie, Cladribin oder Interferon-<math>\alpha</math> während der letzten 30 Tage vor Beginn der Behandlung mit Midostaurin.</li> <li>• ASM mit Eosinophilie und FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>-Fusion (außer bei Rezidiv oder Refraktärität auf Imatinib).</li> <li>• Patienten ohne <i>KITD816V</i>-Mutation, die Imatinib erhalten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(außer sie sind refraktär, zeigen Intoleranzen oder ein Rezidiv).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Midostaurin-Gabe vor der Studie.</li> <li>• Hämatopoetische Wachstumsfaktoren in den letzten 14 Tagen vor Beginn der Midostaurin-Behandlung.</li> <li>• Operationen (außer Zentralvenenkatheter oder kleine Eingriffe) in den letzten 14 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Midostaurin.</li> <li>• Pulmonäre Infiltrate oder Auffälligkeiten im Röntgenbild, die in den letzten vier Wochen neu aufgetreten sind; Patienten mit Pleuraerguss konnten eingeschlossen werden.</li> </ul>
<b>3b</b>	Methoden der Rekrutierung	Allen Patienten am Prüfzentrum, die die Einschlusskriterien erfüllten, musste die Möglichkeit gegeben werden, an der Studie teilzunehmen. Der Einschluss erfolgte sequenziell in drei Studienphasen (Phase I, Phase II und Extension).
<b>4</b>	Interventionen	Midostaurin 100 mg zweimal täglich in Zyklen zu je 28 Tagen.
<b>5</b>	Zielsetzung und Fragestellung	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin zur Behandlung von Patienten mit ASM oder MCL (jeweils mit oder ohne AHN).
<b>6</b>	Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrate</li> <li>• Ansprechdauer</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Histopathologisches Ansprechen (Mastzellinfiltrate)</li> <li>• Erkrankungskontrollrate</li> <li>• MSAS</li> <li>• SF-12</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde anhand eines adaptierten Zweistufen-Designs nach Fleming konzipiert.</p> <p>Für die Nullhypothese wurde eine Ansprechrate von 0,3 angenommen, für die alternative Hypothese eine Rate von 0,5. Bei einer Fallzahl von 80 Patienten für die PEP und 40 weiteren für die Extensionsphase ergibt sich ein nominales Alpha-Level von 0,025 (einseitiger binomialer Test) und ein Typ-I-Fehler von 0,015. Die Studienpower liegt bei 84 %.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der Einschluss erfolgte sequenziell in drei Studienphasen (Phase I, Phase II und Extension). Der Einschluss in Phase II begann, nachdem mindestens 15 der ersten 40 Patienten der Phase I ein Therapieansprechen gezeigt hatten. Der Einschluss in die Extensionsphase begann, nachdem mindestens 19 Patienten der ersten 40 Patienten der Phase I bzw. mindestens 27 Patienten der ersten 60 Patienten der Phase II ein Therapieansprechen gezeigt hatten.
<b>8</b>	Behandlungszuteilung	Nicht zutreffend (einarmlige Studie).
<b>9</b>	Verblindung	Keine Verblindung.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>10</b>	Analyseeinheit	ITT-Population.
<b>11a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Gesamtansprechrate mit exaktem, zweiseitigem p-Wert und Clopper-Pearson-Konfidenzintervall.</p> <p>Sekundäre Endpunkte (unter anderem): Kaplan-Meier-Schätzungen für Ansprechdauer, Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben. Deskriptive Statistik für die Zeit bis zum Ansprechen (Mittelwert, Median mit Angaben zur Unsicherheit).</p>
<b>11b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Unter anderem Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Subtyp, AHN-Status, Vortherapie, ECOG-Status.
<b>11c</b>	Umgang mit fehlenden Werten	Ersetzungsverfahren bei unvollständigen Datumsangaben.
<b>Resultate</b>		
<b>12a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede gebildete Behandlungsgruppe, die a) zugeteilt wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Siehe Flussdiagramm.
<b>12b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm.
<b>13a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>First Patient First Visit: 6. Januar 2009. Last Patient Last Visit: 24. August 2017</p>
<b>a: nach TREND 2004.</b>		

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

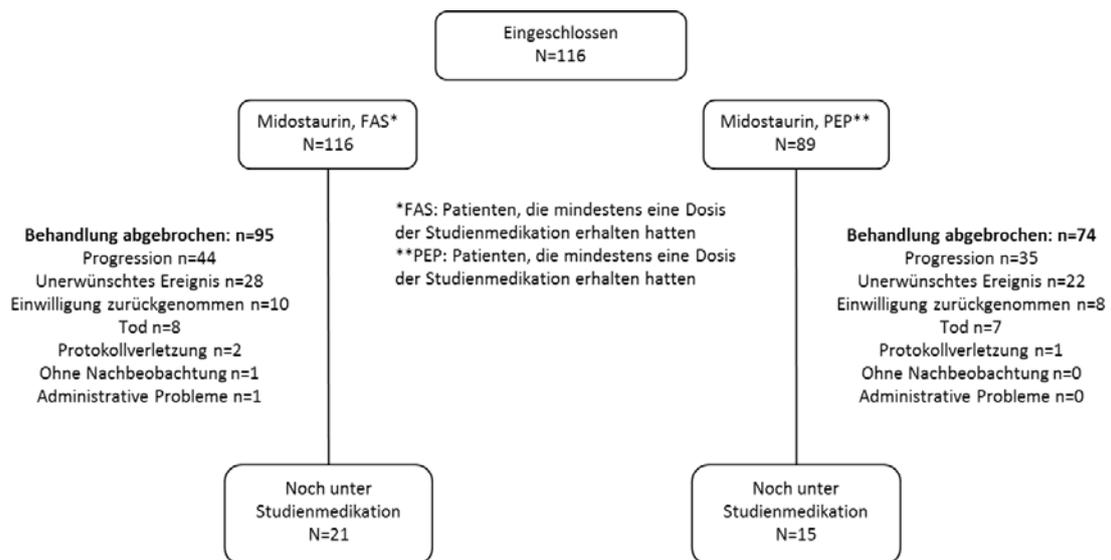


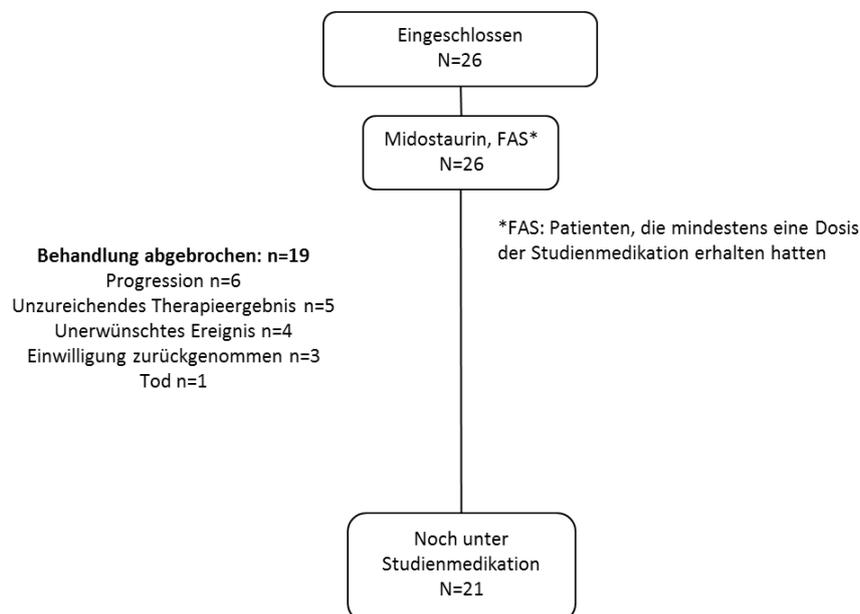
Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **CPKC412A2213**

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Methoden</b>		
<b>3a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Für die Teilnahme an der Studie <b>CPKC412A2213</b> musste eine ASM oder MCL (jeweils mit oder ohne AHN) histologisch dokumentiert sein. C-Findings wurden bei Einschluss nicht abgefragt. Das Vorhandensein von C-Findings wurde vom leitenden Prüfarzt nachträglich bewertet und dokumentiert.</p> <p>Die wichtigsten Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 18 Jahre alt.</li> <li>• ASM oder MCL (jeweils mit oder ohne AHN) histologisch dokumentiert.</li> <li>• SM mit Eosinophilie und FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>-Fusion bei Rezidiv oder Refraktärität auf Imatinib.</li> <li>• Karnofsky-Status mindestens 30 % (äquivalent ECOG-Status 0 bis 3).</li> <li>• Leberfunktionswerte im Normbereich, es sei denn, die Abweichung ist ausschließlich Mastozytose-bedingt (dann maximal ein Vierfaches des oberen Normwerts).</li> <li>• Serumkreatinin <math>\leq 2</math> mg/dl.</li> <li>• Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie nur erlaubt, wenn ausschließlich Mastozytose-bedingt.</li> <li>• Keine bestehende Lungenerkrankung, es sei denn, diese ist ausschließlich Mastozytose-bedingt.</li> <li>• Schriftliche Einwilligung.</li> </ul> <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangere oder Stillende.</li> <li>• Gebärfähige Frauen ohne negativen Schwangerschaftstest.</li> <li>• Andere schwere oder unkontrollierte Erkrankungen.</li> <li>• Patienten mit HIV-Infektion oder aktiver Virus-Hepatitis.</li> <li>• Behandlung mit anderen Studienmedikamenten, Chemotherapie, Cladribin oder Interferon-<math>\alpha</math> während der letzten 30 Tage vor Beginn der Behandlung mit Midostaurin.</li> <li>• Hämatopoetische Wachstumsfaktoren in den letzten 14 Tagen vor Beginn der Midostaurin-Behandlung.</li> <li>• Glukokortikoide mussten abgesetzt oder zumindest auf die niedrigstmögliche Dosis reduziert werden.</li> <li>• Operationen (außer Zentralvenenkatheter) in den letzten 14 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Midostaurin.</li> <li>• Maligne Erkrankung einschließlich solcher des zentralen Nervensystems.</li> <li>• Pulmonäre Infiltrate oder Auffälligkeiten im Röntgenbild, die in den letzten vier Wochen neu aufgetreten sind.</li> </ul> <p>Patienten mit asymptomatischem Pleuraerguss konnten nach Rücksprache mit dem Sponsor eingeschlossen werden.</p>
<b>3b</b>	Methoden der Rekrutierung	Allen Patienten am Prüfzentrum, die die Einschlusskriterien erfüll-

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		ten, musste die Möglichkeit gegeben werden, an der Studie teilzunehmen. Der Einschluss der Patienten erfolgte sequenziell in zwei Phasen.
4	Interventionen	Midostaurin 100 mg zweimal täglich in Zyklen zu je 28 Tagen.
5	Zielsetzung und Fragestellung	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin zur Behandlung von Patienten mit ASM oder MCL (jeweils mit oder ohne AHN).
6	Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrare</li> <li>• Ansprechdauer</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Histopathologisches Ansprechen (Mastzellinfiltrate)</li> <li>• Hepatomegalie/Splenomegalie</li> <li>• Knochenläsionen</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde in einem Zweistufen-Design nach Simon mit 25 Patienten konzipiert. Die Ansprechrare für die Nullhypothese lag bei 10 %, die Ansprechrare für die alternative Hypothese lag bei 30 %. Der Typ-I-Fehler lag bei 0,094 und die statistische Power bei 89,6 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der Einschluss in Phase II begann erst, nachdem mindestens einer der ersten zehn Patienten ein Therapieansprechen erreicht hatte.
8	Behandlungszuteilung	Nicht zutreffend (einarmlige Studie).
9	Verblindung	Keine Verblindung.
10	Analyseeinheit	ITT-Population.
11a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Gesamtansprechrare mit Clopper-Pearson-Konfidenzintervall.  Sekundäre Endpunkte (unter anderem): Kaplan-Meier-Schätzungen für Ansprechdauer, Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben. Deskriptive Statistik für die Zeit bis zum Ansprechen (Mittelwert, Median mit Angaben zur Unsicherheit).
11b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Unter anderem Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Subtyp, AHN-Status, Vortherapie, ECOG-Status.
11c	Umgang mit fehlenden Werten	Ersetzungsverfahren bei unvollständigen Datumsangaben.
<b>Resultate</b>		
12a	Anzahl der Studienteilnehmer	Siehe Flussdiagramm.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	für jede gebildete Behandlungsgruppe, die a) zugeteilt wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
<b>12b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten mit Angabe von Gründen	Siehe Flussdiagramm.
<b>13a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	First Patient First Visit: 27. Juni 2005. Laufende Studie; Datenschnitt zum 3. Dezember 2012.
<b>a: nach TREND 2004.</b>		

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



**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 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **CPKC412D2201**

Studie: CPKC412D2201

## 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:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Eine Einstufung der zeitlichen Parallelität der Gruppen erübrigt sich damit.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben 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       unklar       nein

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

---

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Eine Einstufung der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. die Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren in den Gruppen erübrigt sich damit.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine unverblindete einarmige Studie.

---

**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       nein

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

---

Auf Studienebene liegen keine sonstigen 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:

Es handelt sich um eine unverblindete einarmige Studie. Das Verzerrungspotenzial ist damit grundsätzlich als hoch einzustufen.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: alle Endpunkte

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt es sich um eine offene einarmige Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

---

Die Auswertung des Therapieansprechens (primärer Endpunkt) basiert auf den Patienten der Auswertungspopulation PEP (*Primary Efficacy Population*). Diese umfasste alle Patienten der ITT-Population (FAS, *Full Analysis Set*), denen eine Studienbehandlung zugewiesen worden war. Als zugewiesen wurde die Studienbehandlung erachtet, wenn der Patient mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatte. Patienten der PEP mussten mindestens ein messbares C-Finding oder eine transfusionsabhängige Anämie aufweisen. Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der PEP sowie des FAS, sofern nicht anders vermerkt. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben. Eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der Per-Protokoll-Population ist im Studienbericht aufgeführt.

Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), die alle Patienten umfasst, die mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden.

---

#### 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. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden 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 gibt keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische verzerrende Aspekte.

---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine unverblindete einarmige Studie. Das Verzerrungspotenzial ist damit grundsätzlich sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch einzustufen.

---

Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **CPKC412A2213**

Studie: CPKC412A2213

## 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:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Eine Einstufung der zeitlichen Parallelität der Gruppen erübrigt sich damit.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben 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       unklar       nein

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

---

Es handelt sich um eine einarmige Studie. Eine Einstufung der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. die Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren in den Gruppen erübrigt sich damit.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine unverblindete einarmige Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine unverblindete einarmige Studie.

---

**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       nein

Angaben 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:

Es handelt sich um eine unverblindete einarmige Studie. Das Verzerrungspotenzial ist damit grundsätzlich als hoch einzustufen.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: alle Endpunkte

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt es sich um eine offene einarmige Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

---

Alle dargestellten Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten nach dem ITT-Prinzip auf Basis des FAS (alle Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen worden war). Als zugewiesen wurde die Studienbehandlung erachtet, wenn der Patient mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatte. Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation umfasst. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

---

#### 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. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden 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 gibt keine Hinweise auf sonstige endpunktspezifische verzerrende Aspekte.

---

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

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine unverblindete einarmige Studie. Das Verzerrungspotenzial ist damit grundsätzlich sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch einzustufen.

---

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: endpunktübergreifend; 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 zu 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:

---

---