Nutzenbewertung

Gemeinsamer Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Midostaurin (AWG B)

Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis 3
Abbildungsverzeichnis 5
Abkürzungsverzeichnis 6
Hintergrund 8
1 Einführung 9
2 Nutzenbewertung 12
2.1 Fragestellung 12
2.2 Zulassungsbegründende Studien 12
2.3 Liste der verwendeten Quellen 12
2.4 Studiencharakteristika 12
2.5 Endpunkte und statistische Methoden 20
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte 20
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene 21
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz 21
2.5.4 Statistische Methoden 31
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen 35
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation 36
2.6.2 Mortalität 44
2.6.3 Morbidität 48
2.6.4 Lebensqualität 52
2.6.5 Sicherheit 53
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen 58
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von CPKC412D2201 und CPKC412A2213 58
3.2 Design und Methodik der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 59
3.3 Wirksamkeit 62
3.4 Lebensqualität 63
3.5 Sicherheit 64
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung 66
5 Zusammenfassung der Bewertung 67
Referenzen 70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische und Laborbefunde bei Menschen mit Systemischer Mastozytose (hier nur C-Findings, nach Valent et al. 2003) ... 10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CPKC412D2201 ... 13
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 ... 16
Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte ... 20
Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität ... 21
Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität ... 22
Tabelle 7: Übersicht der Ansprechkategorien nach Valent et al. 2007 (modifiziert durch den pU) ... 22
Tabelle 8: Definition von Ansprechen aufgrund C-Findings nach Valent et al. 2003 und erweiterte Kriterien nach Cheson et al. 2000 und 2006 (modifiziert durch den pU) ... 24
Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität ... 29
Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit ... 30
Tabelle 11: Allgemeine Angaben zur Studie CPKC412D2201 und CPKC412A2213 ... 36
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 ... 38
Tabelle 13: Exposition mit der Studienmedikation anhand der Safetypopulation in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 ... 40
Tabelle 14: Antineoplastische Therapie nach Beendigung der Behandlung ≥ 4 % in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 (nach ATC-Klasse und Preferred Term) ... 41
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 vs. Registerstudie ... 43
Tabelle 16: Gesamtüberleben in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 ... 44
Tabelle 17: Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben in der Studie CPKC412D2201 ... 45
Tabelle 18: Gesamtüberleben in den Studien CPKC412D2201/CPKC412A2213 vs. Register ... 46
Tabelle 19: Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben seit Zeitpunkt der Diagnose in den Studien CPKC412D2201/CPKC412A2213 vs. Register ... 47
Tabelle 20: Ergebnisse zum Therapieansprechen in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 ... 49
Tabelle 21: Subgruppenanalysen für das Therapieansprechen in der Studie CPKC412D2201 ... 50
Tabelle 22: Ergebnisse zu den mediatorbedingten Symptomen der Studie CPKC412D2201 auf Basis der PEP-Population (N=89) ... 50
Tabelle 23: Ergebnisse zur MSAS[1)] der Studie CPKC412D2201 ... 51
Tabelle 24: Ergebnisse zum SF-12 der Studie CPKC412D2201 ... 53

Tabelle 25: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 auf Basis der Safety-Population 53

Tabelle 26: UE mit Inzidenz ≥ 15 % während der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 auf Basis der Safety-Population 54

Tabelle 27: „relevante“ UE mit Inzidenz ≥ 5 % während der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 auf Basis der Safety-Population 56

Tabelle 28: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % während der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 auf Basis der Safety-Population 57

Tabelle 29: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu der Zulassungsstudie CPKC412D2201 und der supportiven Studie CPKC412A2213..... 67

Tabelle 30: Historischer Vergleich der Studien CPKC412D2201/ CPKC412A2213 vs. Registerstudie 69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: schematisches Studiendesign der Studie CPKC412D2201 15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben 47

Abkürzungsverzeichnis

advSM	Fortgeschrittene systemische Mastozytose (Advanced systemic mastocytosis)
AHN	Assoziierte hämatologische Neoplasie
ALT	Alaninaminotransferase
ASM	aggressive systemische Mastozytose
AST	Aspartataminotransferase
CR	Komplettremission (Complete remission)
CTC	Allgemeine Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria)
DCR	Erkrankungskontrollrate (Disease control)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full analysis set
FIP1L1-PDGFRA	FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor α
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPR	Gutes partielles Ansprechen (Good partial response)
HR	Hazard ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Unvollständige Remission (Incomplete remission)
IWG	International Working Group
IWG-MRT-ECNM	International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment European Competence Network on Mastocytosis
KI	Konfidenzintervall
KM-Schätzer	Kaplan-Meier (-Schätzer)
LPLV	Letzter Patient, letzte Visite (Last Patient Last Visit)
MCL	Mastzellleukämie
MCS	Mental Component Summary (Bestandteil der Fragebögen SF-12 / SF-36)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MinR	Geringfügiges Ansprechen (Minor response)
MR	Beträchtliches Ansprechen (Major response)
MSAS	Memorial Symptom Assessment Scale
MW	Mittelwert
N	Anzahl

n.b.	Nicht bestimmbar
ORR	Gesamtansprechrate (Overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PCR	Klinisches Ansprechen (Pure clinical response)
PCS	Physical Component Summary (Bestandteil der Fragebögen SF-12 / SF-36)
PEP	Population zur Auswertung der Wirksamkeit (Primary efficacy population)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survial)
PHYS	Name der MSAS-Subskala zu physischen Symptomen
PR	Partielles Ansprechen (Partial response/remission)
PSYCH	Name der MSAS-Subskala zu psychischen Symptomen
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SD (1)	Stabile Erkrankung (Stable disease)
SD (2)	Standardabweichung (Standard deviation)
SF-12	12-Item Short Form Health Survey (Short Form 12)
SGB	Sozialgesetzbuch
SM-AHN	systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Obere Normgrenze (upper limit of normal)
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

Midostaurin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Midostaurin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Midostaurin in seiner Sitzung am 09. Januar 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 16. Oktober 2017 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Januar 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die „fortgeschrittene systemische Mastozytose“ (advanced systemic mastocytosis, advSM). Darunter werden drei Erkrankungen subsummiert, die nachfolgend kurz beschrieben werden: aggressive systemische Mastozytose (**ASM**), systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (**SM-AHN**) und Mastzellleukämie (**MCL**).

Der Verlauf der advSM zeigt sich durch Funktionsstörungen der Organe, die von der Infiltration der Mastzellen herrühren. Diese Infiltration der Mastzellen in die Organe kann zu deren Schädigung oder Versagen führen. Die typischen klinischen Befunde (C-Findings) betreffen das Knochenmark (Zytopenie), die Leber (Hepatomegalie, Aszites, erhöhte Leberwerte), die Knochen (Osteolyse, pathologische Frakturen), die Milz (Splenomegalie, Hypersplenismus) und den Gastrointestinaltrakt (Malabsorption, Hypoalbuminämie, Gewichtsverlust) [4]. Die advSM zeigt häufig einen progressiven aggressiven Verlauf. Die mediane Überlebenszeit beträgt für ASM-Patienten 3,5 Jahre. Die Überlebenszeit für SM-AHN-Patienten ist von der zugrundeliegenden hämatologischen Erkrankung abhängig und liegt im Median bei zwei Jahren. Die MCL ist die äußerst seltene und aggressivste Form der SM. MCL-Patienten haben daher eine mediane Überlebenszeit von nur zwei Monaten [13].

Hauptkriterium für die Diagnose der systemischen Mastozytose (SM) ist das Vorhandensein kompakter Mastzellinfiltrate aus mindestens 15 aggregierten Mastzellen im Knochenmark oder in anderen extrakutanen Organen. Nebenkriterien sind:

- Atypische Morphologie bei über 25 % der Mastzellen
- CD2- und/oder CD25-Expression auf Mastzellen
- *KIT*-D816V-Mutation
- Serum-Tryptase-Spiegel dauerhaft über 20 ng/ml (Kriterium bei AHN nicht anwendbar)

Sind das Hauptkriterium und eines der Nebenkriterien erfüllt, kann die Diagnose systemische Mastozytose (SM) gestellt werden. Bei Abwesenheit von Mastzellaggregaten kann die Diagnose gestellt werden, wenn drei der Nebenkriterien erfüllt sind [16]. Sind zusätzlich die WHO-Kriterien für eine hämatologische Neoplasie erfüllt, liegt eine SM-AHN vor. Eine ASM liegt vor, wenn ein oder mehrere sogenannte C-Findings (klinische Befunde, d. h. Funktionsbeeinträchtigung der Organe durch Mastzellinfiltration) auftreten. Dies sind zum Beispiel Zytopenien, pathologische Knochenbrüche, Resorptionsstörung im Darm mit Hypoalbuminämie und Gewichtsverlust, Hepatomegalie mit Aszites und Splenomegalie mit Hypersplenismus. Die MCL ist die aggressivste Form der systemischen Mastozytose. Sie ist charakterisiert durch die leukämische Ausbreitung unreifer Mastzellen im Knochenmark und anderen inneren Organen und wird über eine Mastzelllast von mindestens 20 % im Knochenmarkausstrich bzw. von mindestens 10 % im peripheren Blut diagnostiziert [16].

Die **aggressive systemische Mastozytose (ASM)** ist eine schwere und seltene Form der systemischen Mastozytose. Sie ist durch erhebliche Infiltration von Mastzellen in verschiedenen Geweben gekennzeichnet. Als Folge kommt es zu Synkopen, wiederkehrenden Hitzewallungen, Diarrhö, Schmerzen, Organvergrößerungen, Funktionsstörungen innerer Organe, gestörter Blutbildung ohne weitere hämatologische Symptome, Verdauungsstörungen (Malabsorption) und Knochenbeteiligung in Form von Osteoporose mit Frakturrisiko. Die schwerste Komplikation ist ein potentiell tödlicher anaphylaktischer Schock. Die Folgen dieser Organveränderungen werden als C-Befunde bezeichnet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Klinische und Laborbefunde bei Menschen mit Systemischer Mastozytose (hier nur C-Findings, nach Valent et al. 2003)

	In der Regel zu finden bei …		
C-Findings	SM-AHN	ASM	MCL
Anämie (Hb < 10 g/dl)	+/–	+	+
Thrombozytopenie (< 100 x 109/l)	+/–	+	+
absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 1 x 109/l	+/–	+	+
Lebererkrankung mit Aszites oder Pfortaderhochdruck	–	+	+
Milzvergrößerung mit Hypersplenismus	+/–	+	+/–
Malabsorption mit Gewichtsverlust	–	+/–	+
Osteolyse – pathologische Knochenfrakturen	–	+	+/–

Abkürzungen: SM-AHN: systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie; ASM: aggressive systemische Mastozytose; MCL: Mastzellleukämie

Die Ursachen der ASM sind nicht vollständig aufgeklärt. Die Mastzellen der überwiegenden Mehrheit der Menschen mit ASM tragen aktivierende Mutationen im KIT-Gen, meist D816V. Die Zahl der Neuerkrankungen mit ASM in Europa liegt zwischen 0,01 und 0,03 Fällen pro 100 000 Personenjahren. Die Häufigkeit der Erkrankung rangiert europaweit zwischen 0,1 und 0,3 Fällen pro 100 000 [8]. Die Betroffenen überleben im Median 41 Monate [11], im Mittel 2 bis 4 Jahre [1].

Die **systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler hämatologischer Nicht-Mastzell-Zelllinie (SM-AHN)** ist eine maligne Form der systemischen Mastozytose, die mit einer anderen hämatologischen Krankheit, meist der myeloischen Reihe, assoziiert ist. Die assoziierte Erkrankung bestimmt die Prognose. Die häufigsten hämatologischen Krankheiten sind: Akute Myeloblasten-Leukämie (besonders die Typen 1, 2 und 4), myelodysplastische Syndrome, myeloproliferative Syndrome (dabei besonders myeloproliferative Syndrome mit Hyper-Eosinophilie und FIP1L1-, PDGF- und RA-Mutationen), Chronisch-myeloische Leukämie, Chronisch-myelo-monozytäre Leukämie und, seltener, Non-Hodgkin-Lymphom. Bei der überwiegenden Zahl der Fälle zeigen die abnormen Mastzellen die D816V-KIT-Mutation. Die Zellen der Nicht-Mastzell-Blutkrankheit tragen die üblichen klonalen Merker (wie Ph1 bei CML; t (8;21) bei AML2). Eine weltweit geschätzte Prävalenz liegt zwischen 1:20 000 und 1:40 000. Die mediane Lebenserwartung liegt bei 24 Monaten [11].

Die **Mastzellleukämie (MCL)** ist eine maligne Form der systemischen Mastozytose. Im peripheren Blut zirkulieren die meiste Zeit Mastzellen. Das Knochenmark ist stark mit atypischen Mastzellen infiltriert. Bei den wenigen bisher untersuchten Fällen wurden in den malignen Mastzellen aktivierende KIT-Mutationen (D816V, D816Y, G820V) und verschiedene Chromosomenanomalien gefunden. Die Zahl der Neuerkrankungen mit MCL in Europa liegt bei 0,01 pro 100 000 jährlich [8]. Die Prognose ist sehr schlecht, manchmal überleben die Patienten nur zwei bis mehrere Monate [3].

Zur Diagnose führt bei allen drei Erkrankungen die histologische und zytologische Untersuchung des Knochenmarks mit jeweils krankheitsspezifischen Befunden. Die Behandlungsoptionen sind begrenzt und ergeben sich aus patientenindividuellen Gegebenheiten. Bisher fehlen in der EU zugelassene Wirkstoffe in den Anwendungsgebieten systemische Mastozytose und Mastzellleukämie. Die Therapie bei der ASM hat primär Symptomlinderung als Ziel. Teilweise kommen wachstumshemmende Wirkstoffe zum Einsatz [8]. Bei der SM-AHN werden die

hämatologische Erkrankung und die SM jede für sich spezifisch behandelt. Die Patientinnen und Patienten mit MCL werden zytostatisch oder aber palliativ behandelt. Eine Knochenmarktransplantation ist hier selten möglich, manchmal aber doch notwendig. Bei Fällen mit Splenomegalie und Hypersplenismus ist eine Splenektomie indiziert [1,2].

Der hier zur Untersuchung vorliegende Wirkstoff **Midostaurin** hemmt multiple Rezeptor-Tyrosinkinasen, einschließlich der Kinase KIT. In-vitro-Daten zeigen, dass Midostaurin D816V-mutierte KIT-Rezeptoren hemmt. In-vitro-Daten zeigen auch, dass KIT-Wildtyp-Rezeptoren in weitaus geringerem Ausmaß gehemmt werden. Midostaurin beeinträchtigt den anomalen KIT-D816V-vermittelten Signalweg und verhindert die Proliferation, das Überleben und die Histaminausschüttung der Mastzellen. Midostaurin wird als Weichkapsel oral eingenommen.

Bei ASM, SM-AHN und MCL beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Midostaurin 100 mg oral zweimal täglich. Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. Dosisanpassungen sind möglich [15]. Es wurde ohne besondere Auflagen von der EMA zugelassen [8].

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Midostaurin (Rydapt®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung zum Anwendungsgebiet (AWG) B werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Erwachsene mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) als Monotherapie.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Für das Anwendungsgebiet B wurden zwei Studien eingereicht:

- pivotale Studie CPKC412D2201: Phase II, einarmig, offen, zur Bestimmung der Effektivität einer zweimal täglichen oralen Dosis von 100 mg Midostaurin bei Menschen mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM) oder Mastzellleukämie (MCL) mit einer oder ohne eine assoziierte klonale hämatologische Nicht-Mastzell-Zelllinie (SM-AHN)
- supportive Studie CPKC412A2213: Phase II, einarmig, offen, zur Bestimmung der Effektivität einer zweimal täglichen oralen Dosis von 100 mg Midostaurin bei Menschen mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM) und Mastzellleukämie (MCL) mit einer oder ohne eine assoziierte klonale hämatologische Nicht-Mastzell-Zelllinie (SM-AHN)

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Midostaurin wurden für das AWG B der Bewertung folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu AWG B
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Studienunterlagen und Zusatzauswertungen der Studie CPKC412D2201
- Studienunterlagen der Studie CPKC412A2213
- Studienbericht zum historischen Vergleich

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Midostaurin im AWG B basieren auf der pivotalen **Zulassungsstudie CPKC412D2201** (siehe Tabelle 2 bis 3) und der supportiven **Studie CPKC412A2213**. Letztere wird nur ergänzend dargestellt.

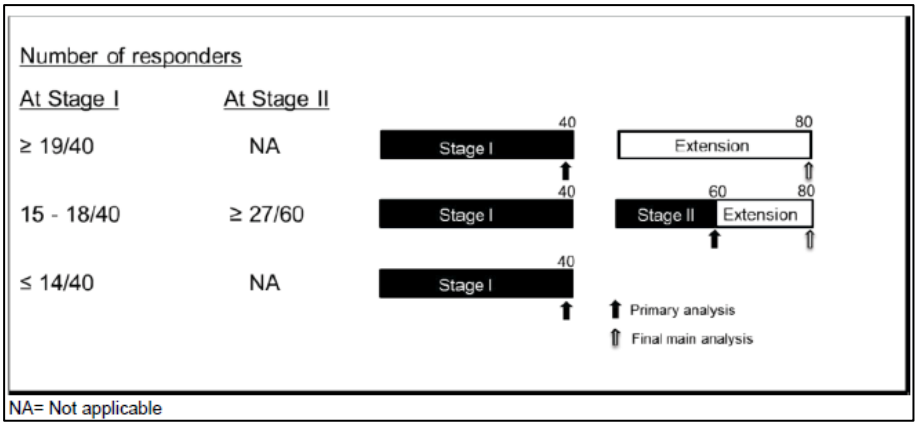
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CPKC412D2201

Charakteris-tikum	Beschreibung
Entwicklungs-phase	**II**
Design	**einarmig, offen, multizentrisch**
Population	erwachsene Patienten mit advSM (aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL)) **Wesentliche Einschlusskriterien:** • Patienten ≥ 18 Jahre • ECOG-Performance-Status von 0–3 und Lebenserwartung über 12 Monate • Elektrokardiogramm mit QTc ≤ 450 ms • Laborwerte: o AST und ALT maximal zweieinhalbfach des oberen Normwerts erhöht (≤ 2,5 x ULN), es sei denn, die Abweichung ist ausschließlich Mastozytose-bedingt (dann maximal ein Fünffaches des oberen Normwerts erhöht (≤ 5 x ULN) o Serum-Bilirubin maximal eineinhalbfach des oberen Normwerts erhöht (≤ 1,5 x ULN), es sei denn, die Abweichung ist ausschließlich Mastozytose-bedingt (dann maximal ein Dreifaches des oberen Normwerts (≤ 3 x ULN) o Serumkreatinin ≤ 2,0 mg/dL • *SM-Diagnose* gemäß WHO-Kriterien nach Valent et al. 2007 [19] (entweder die Anwesenheit von einem Hauptkriterium plus mindestens einem Nebenkriterium oder das Vorhandensein von mindestens 3 Nebenkriterien) o Hauptkriterium: Nachweis von Mastzellinfiltraten (≥ 15 Mastzellen in Aggregaten) im Knochenmark und/oder anderen extrakutanen Organen o Nebenkriterien: 1. Nachweis atypischer Mastzellen im befallenen Gewebe (mehr als 25 %), 2. Nachweis einer aktivierenden KIT-Mutation im Codon 816, 3. Nachweis einer CD2- und/oder CD25-Expression in Mastzellen, im Blut oder einem anderen extrakutanen Organ, 4. Serum-Tryptase > 20 ng/ml • *Patienten mit AHN-Komponente*: nicht akut bzw. nicht lebensbedrohlich • *Patienten mit MCL*: mindestens 20 % unausgereifte Mastzellen im Knochenmarksaspirat • Zusätzlich bei Patienten mit ASM und MCL mindestens ein oder mehr messbare C-Findings (siehe Tabelle 8) **Wesentliche Ausschlusskriterien:** • Andere schwere oder unkontrollierte Erkrankungen (außer Karzinom in-situ) • Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV nach der Klassifikation der New York Heart Association, linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) von < 50 %, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate oder schlecht kontrollierter Hypertonie • Patienten mit einem AV-Block jeglichen Grades beim Screening (nur für Kanada) • Patienten mit HIV-Infektion oder aktiver Virus-Hepatitis • Patienten mit Rezidiv nach mehr als drei Behandlungsregimen • Behandlung mit anderen Studienmedikamenten, Chemotherapie, Cladribin oder Interferon-α während der letzten 30 Tage vor Beginn der Behandlung mit Midostaurin • ASM mit Eosinophilie und FIP1L1-PDGFRα-Fusion (außer bei Rezidiv oder Refraktärität auf Imatinib) • Patienten ohne KIT-D816V-Mutation, die Imatinib erhalten (außer sie sind refraktär, zeigen Intoleranzen oder ein Rezidiv)

<table>
<tr><th>Charakteris-tikum</th><th>Beschreibung</th></tr>
<tr><td></td><td>

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren in den letzten 14 Tagen vor Beginn der Midostaurin-Behandlung
Operationen (außer Zentralvenenkatheter oder kleine Eingriffe) in den letzten 14 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Midostaurin
Pulmonäre Infiltrate oder Auffälligkeiten im Röntgenbild, die in den letzten vier Wochen neu aufgetreten sind; Patienten mit ASM/MCL ± AHN-bezogenen Pleuraerguss konnten eingeschlossen werden.

</td></tr>
<tr><td>Intervention und Zahl der Patienten</td><td>
Die Patienten erhielten Midostaurin in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich in Zyklen von bis zu 28 Tagen. Die Patienten erhielten die Dosis bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression, einer intolerablen Toxizität oder bis zum Entzug der Einverständniserklärung, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei bestimmten vordefinierten Toxizitäten waren Dosisreduktionen auf 50 mg oder Unterbrechungen von bis zu 21 Tagen angegeben. Patienten, die am Ende der Studie noch in Behandlung waren, konnten weiterhin Midostaurin in einem Compassionate-Use-Programm erhalten.
<table>
<tr><th colspan="2">Midostaurin 100 mg [4 Kapseln Midostaurin a 25 mg] 2 x täglich in Zyklen zu je 28 Tagen</th><th>N</th></tr>
<tr><td>FAS[1)]</td><td>Alle Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen wurde</td><td>N=116</td></tr>
<tr><td>PEP[1)]</td><td>Alle Patienten des FAS, die die diagnostischen Kriterien für ASM oder MCL erfüllen und mindestens ein messbares C-Finding und/oder eine transfusionsabhängige Anämie bestätigt durch das SSC aufwiesen</td><td>N=89</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>Alle Patienten des FAS ohne schwere Protokollabweichungen und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten</td><td>N=86</td></tr>
<tr><td>IWG[2)]</td><td>Alle Patienten, die die relevanten C-Findings für die Auswertung gemäß der IWG-Ansprechkriterien erfüllten (ausgenommen Aszites)</td><td>N=113</td></tr>
<tr><td>Safety-Population</td><td>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten</td><td>N=116</td></tr>
</table>
[1)] Die PEP-Population wurde zur Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen, während die FAS-Population für die Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen wurde.
[2)] Diese Population 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) für den primären Endpunkt herangezogen und bewertet. Diese Kriterien waren zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht veröffentlicht. Da es sich hierbei um eine Post-hoc-Analyse handelt, wird diese Analysepopulation für die vorliegende NB nicht berücksichtigt.
Abk. FAS: Full analysis set; IWG: International Working Group; PEP: Primary efficacy population [dt. Population zur Auswertung der Wirksamkeit]; PPS: Per Protocol Set
<u>Studienphasen (Abbildung 1)</u>
Der Einschluss erfolgte sequenziell in drei Studienphasen (Phase I, Phase II und Extension). Insgesamt waren 40 Patienten für die Primary efficacy population [PEP; Population zur Auswertung der Wirksamkeit] vorgesehen. Der Einschluss in Phase II begann, nachdem mindestens 15 der ersten 40 Patienten der Phase I ein Therapie-ansprechen gezeigt hatten. Der Einschluss in die Extensionsphase begann, nachdem
</td></tr>
</table>

Charakteris-tikum	Beschreibung
	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.  *Abbildung 1: schematisches Studiendesign der Studie CPKC412D2201*
Ort und Zeitraum der Durchführung	**29 Studienzentren (Anzahl in Klammern) in 12 Ländern** Australien (2), Österreich (1), Belgien (1), Kanada (2), Frankreich (2), Deutschland (5), Niederlande (1), Norwegen (1), Polen (1), Türkei (1), England (3), USA (9) **Zeitraum** Die Studie startete am 15. Oktober 2008, wobei der erste Patient am 6. Januar 2009 in die Studie aufgenommen wurde. Die Studie läuft noch, am 14. Dezember 2012 erfolgte die erste Visite des letzten Patienten. Gemäß Herstellerdossier Modul 4 erfolgte die letzte Visite des zuletzt eingeschlossenen Patienten am 24. August 2017. Die finale Analyse der Studiendaten war zur Fertigstellung des Dossiers noch nicht abgeschlossen. Die Ergebnisse für die vorliegende NB beziehen sich auf den Datenschnitt vom 01. Dezember 2014 und wurden am 28. Juni 2016 berichtet. Mit Amendement 6 (27. Mai 2014) wurde das ursprünglich geplante Studienende (wenn 50 % der Patienten gestorben sind) auf einen Zeitraum von fünf Jahren nach der letzten Behandlung des ersten Patienten oder wenn alle Patienten die Studie abgebrochen haben, verändert. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob es sich bei dem Zeitraum von 5 Jahren um einen Behandlungs- und/oder Beobachtungszeitraum handelt. Zudem ist unklar, ob nach Beendigung der 5 Jahre eine Nachbeobachtung der eingeschlossenen Patienten angestrebt war und wenn ja, wie lange.
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	**Primäres Zielkriterium** • Gesamtansprechrate (ORR, Overall Response Rate) **Sekundäre Zielkriterien** • Ansprechdauer (DoR, Duration of response) • Zeit bis zum Ansprechen (TTR, time to response) • Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-free survival) • Gesamtüberleben (OS, Overall survival) • Sicherheit und Akzeptanz • Histopathologisches Ansprechen auf der Grundlage der MC-Infiltration im Knochenmark und Veränderungen der Serum-Tryptase-Spiegel als Surrogat-Marker für die histopathologische Reaktion

Charakteris-tikum	Beschreibung
	Explorative Zielkriterien • Untersuchung des pharmakokinetischen (PK) Profils von Midostaurin und seinen Metaboliten im gegebenen Dosierungsschema bei Patienten mit ASM oder MCL (mit oder ohne AHN) und der möglichen Beziehung zwischen PK-Exposition von Midostaurin und seinen Metaboliten im Vergleich zu klinischem Ansprechen und Biomarkerparametern • CYP3A4-Induktion durch Midostaurin • Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS) • Lebensqualität mittels Short Form health survey (SF-12) • mediatorbedingte Symptome • klinischer Nutzen oder Krankheitskontrollrate (DCR) • Veränderungen in allen C-Befunden, einschließlich nicht messbarer Untersuchung der histopathologischen Reaktion im AHN-Kompartiment der Erkrankung • Veränderungen im peripheren Blut • Charakterisierung des KIT-Mutationsstatus im SM-Kompartiment und gegebenenfalls auch im AHN-Kompartiment der Erkrankung zu Studienbeginn, nach 6 Therapiezyklen und am Ende der Behandlung (EOT) und Untersuchung möglicher Zusammenhänge mit Wirksamkeitsresultaten
Subgruppen-analysen	A priori definierte Subgruppen gemäß SAP für den primären Endpunkt (ORR). Diese galten auch für die sekundären Endpunkte (PFS, DoR und OS [diese sind mit einem * gekennzeichnet]) • ASM- vs. MCL-Patienten* • AHN (ja vs. nein)* • ASM- ohne AHN-Patienten vs. SM-AHN-Patienten vs. MCL-Patienten* • Vortherapien (ja vs. nein)* • Ausmaß der Mastzellinfiltration im Knochenmark in % (< 5 %, 5–30 %, 31–50 %, 51–75 %, 76–100 %)* • Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (Kaukasier, andere) • Baseline-ECOG-Performance-Status (0, 1, 2 und 3) • Baseline-D816V-C-KIT-Mutation bei SM-Patienten (positiv, negativ)* • Baseline-D816-C-KIT-Mutation bei SM-Patienten (positiv, negativ)* • Baseline-D816V-C-KIT-Mutation bei AHN-Patienten (positiv, negativ)* • Baseline-D816-C-KIT-Mutation im SM-Kompartiment (positiv, negativ)* Zusätzlich werden im Studienbericht weitere Subgruppen berichtet: • Baseline-D816V-KIT-Mutation im AHN-Kompartiment (positiv, negativ)* • Baseline-Mastzellinfiltration im Knochenmark in % • Patienten mit ASM ohne AHN vs. Patienten mit SM-AHN vs. Patienten mit MCL

Abkürzungen: ASM: aggressive systemische Mastozytose, SM-AHN: systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie; MCL: Mastzellleukamie

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213

Intervention
Name des Wirkstoffs • Midostaurin **Dosis** • 100 mg Midostaurin (das entspricht 4 Kapseln je 25 mg Midostaurin) in Zyklen zu je 28 Tagen

Intervention
Darreichungsform • orale Applikation 2 x täglich **Darreichungsbedingungen** • Die Patienten erhielten Midostaurin in einer Dosis von 100 mg zweimal täglich in Zyklen von bis zu 28 Tagen. Die Patienten erhielten die Dosis bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression, einer intolerablen Toxizität oder bis zum Entzug der Einverständniserklärung, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei bestimmten vordefinierten Toxizitäten waren Dosisreduktionen auf 50 mg oder Unterbrechungen von bis zu 21 Tagen angegeben. Patienten, die am Ende der Studie noch in Behandlung waren, konnten weiterhin Midostaurin in einem Compassionate-Use-Programm erhalten. • Beim Auftreten entsprechender Ereignisse wird in der Fachinformation eine Unterbrechung der Behandlung empfohlen (bis zu 21 Tage). Bei Übelkeit und Erbrechen soll die Behandlung nach drei Tagen wiederaufgenommen 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. Jeder Patient, der länger als 21 Tage eine Dosisunterbrechung benötigte, wurde aus der Studie ausgeschlossen.
Nicht erlaubte Begleitmedikation (gemäß Studienbericht) • Andere Antikrebsmittel einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie oder Biologic Response Modifiers (Biomodulatoren) sowie ein anderes Prüfmedikament waren während der Studie nicht erlaubt. Die Einnahme hämatopoetischer Wachstumsfaktoren war während der Studie ebenfalls nicht erlaubt. **Erlaubte Begleitmedikation (gemäß Studienbericht)** • Glukokortikoide und Histaminrezeptorantagonisten waren z. B. für die Behandlung von schweren mediatorbezogenen Symptomen oder Anaphylaxie erlaubt. Ansonsten sollten die Glukokortikoide sparsam eingesetzt werden und innerhalb von 14 Tagen nach der Behandlung mit Midostaurin auf Null gehen. Bei Patienten, die Glukokortikoide benötigten, versuchten die Prüfer, sich auf die minimal mögliche Dosis zum Zeitpunkt des Beginns von Midostaurin an Tag 1 zu reduzieren. • Nach Amendement 2 sollten alle Patienten eine Prophylaxe zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen erhalten. Die Art und Dosis des Antiemetikums lag im Ermessen des Prüfers.

Abkürzungen: mg: Milligramm

Die supportive **Studie CPKC412A2213** war eine einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie bei 26 Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL. Die Studie wurde 2005 in den USA als „Investigator-Initiated-Trial“ (Prüfarzt-initiierte Studie) gestartet und läuft bei Fertigstellung des Dossiers noch. Nachdem die Patienten die 12 Zyklen durchlaufen hatten, bestand die Möglichkeit, gemäß Extensionsprotokoll weiter mit Midostaurin behandelt zu werden. Midostaurin wurde in Dosen von 100 mg zweimal täglich in bis zu 12 Zyklen von 28 Tagen eingenommen. Das Fehlen eines guten Ansprechens (major response, MR) oder eines partiellen Ansprechens (partial response, PR) am Ende des zweiten Zyklus bedingte den Abbruch der Studienbehandlung (siehe Kapitel 2.5.1). Die Studie startete am 27. Juni 2005 (erster Patient, erste Visite). Die Studie läuft noch. Zum Datenschnitt für die vorliegende NB (03. Dezember 2012) wurden noch sieben Patienten mit Midostaurin weiterbehandelt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Studienziele waren denen der pivotalen Zulassungsstudie CPKC412D2201 sehr ähnlich. Zu Beginn sollten 10 Patienten in die Studienphase I aufgenommen und für mindestens 2 Monate auf Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit untersucht werden. Jeder Patient, der die Behandlung aus anderen Gründen als Toxizität, Tod oder Krankheitsprogression abbrach, sollte ersetzt werden. Wenn mindestens einer der ersten 10 Patienten des Stadiums I ein Therapieansprechen hatte, wurden

weitere 15 Patienten in die Studienphase II der Studie aufgenommen. Wenn keiner der ersten 10 Patienten ein klinisches Ansprechen zeigte, sollte die Studie abgebrochen werden.

Vergleich beider Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213

In beiden Studien zeigen sich Gemeinsamkeiten hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation, der Dosierung von Midostaurin sowie dem a priori definierten Wirksamkeitsendpunkt (ORR). Die zentralen Unterschiede sind: C-Findings, die für das Therapieansprechen herangezogen wurden (modifizierte Valent- und Cheson-Kriterien [CPKC412D2201] vs. Valent-Kriterien [CPKC412A2213]); Zeitpunkt der Bewertung des primären Endpunkts (während der ersten 6 Zyklen [CPKC412D2201] vs. während der ersten 2 Zyklen [CPKC412A2213]); Bestätigung des Therapieansprechens gemäß SSC erforderlich [CPKC412D2201] vs. nicht erforderlich [CPKC412A2213]); Art der C-Findings, die beim Ansprechen verwendet wurden (ausschließlich messbar [CPKC412D2201] vs. messbar und nicht-messbar [CPKC412A2213]). Darüber hinaus unterschieden sich die beiden Studien hinsichtlich der verwendeten Studiendesigns: Die Studie CPKC412D2201 verwendete ein zweistufiges Fleming-Design und die Studie CPKC412A2213 verwendete ein zweistufiges Design nach Simon, um die Wirksamkeit von Midostaurin zu bestimmen. Die Patienten in der Studie CPKC412D2201 konnten bis zum Fortschreiten der Krankheit in Behandlung bleiben. In der Studie CPKC412A2213 sollten die Patienten jedoch die Behandlung nach 2 Monaten abbrechen, wenn sie kein Ansprechen zeigten. Der Überlebens-Follow-up wurde auf ein Jahr nach Beendigung der Behandlung in der Studie CPKC412A2213 begrenzt, während in der Studie CPKC412D2201 Patienten bis 5 Jahre nach der letzten Behandlung des Patienten behandelt werden konnten oder wenn alle Patienten die Studienbehandlung abbrachen, je nachdem, was zuerst eintrat.

Protokolländerungen in den Studien CPKC412D2201 und Studie CPKC412A2213

Studie CPKC412D2201

Insgesamt wurden sechs Änderungen am Studienprotokoll (Original vom 17. April 2008) der Studie CPKC412D2201 vorgenommen. Der Einschluss des ersten Patienten erfolgte am 6. Januar 2009. Amendement 3 (06. Dezember 2010) bezieht sich ausschließlich auf Kanada. Das finale Protokoll (Version 6) wurde am 27. Mai 2014 angefertigt. Die wichtigsten Änderungen sind nachfolgend differenziert nach Amendement dargestellt.

Amendement 2 (23. November 2010)

- Progressionsfreies Überleben (PFS) wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt.
- Histopathologisches Ansprechen wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt.
- Bei den Patienten, die Transfusionen vor oder während der Studienbehandlung erhielten, wurden die Ansprechkriterien geändert.
- Die Einnahme einer antiemetischen und antidiarrhetischen Behandlung war für alle eingeschlossenen Patienten vorgeschrieben.
- Die Erfassung der mediatorbedingten Symptome wurde hinzugefügt.
- Die Analyse des KIT-Mutations-Status wurde in einen explorativen Endpunkt umgeändert.
- Die Extensionsphase wurde hinzugefügt.
- Die PEP-Population wurde als primäre Wirksamkeitspopulation hinzugefügt.

Amendement 4 (08. Februar 2012)

- Der Zeitpunkt der finalen Analyse (primärer Endpunkt: Therapieansprechen) wurde aktualisiert: Die abschließende Analyse wird an Patienten durchgeführt, die in Phase 1 und in der Extensionsphase eingeschlossen sind, wenn alle Patienten, die an der Extensionsphase teilnehmen, mindestens 8 Behandlungszyklen erhalten haben oder das Studienmedikament aus irgendeinem Grund abgesetzt haben. Die Patienten wurden gemäß SSC mindestens 12 Monate weiterbeobachtet oder hatten die Studie aufgrund von Krankheitsprogression, Tod oder Entzug der Einverständniserklärung beendet.
- Das Studienende wurde neu definiert: Wenn 50 % der Patienten gestorben sind.

Amendement 6 (27. Mai 2014)

- Studienende ist 5 Jahre nach Beginn der Behandlung des letzten eingeschlossenen Patienten oder wenn alle Patienten die Studienbehandlung beendet haben, je nachdem, was zuerst eintritt.

Studie CPKC412A2213

Insgesamt wurden zwei Änderungen am Studienprotokoll (Original vom 18. Juni 2004) der Studie CPKC412A2213 vorgenommen. Die Studie startete am 27. Juni 2005 (erster Patient, erste Visite). Das finale Protokoll (Version 2) wurde am 19. November 2004 angefertigt. Zusätzlich liegt noch ein erweitertes Originalprotokoll vom 01. November 2006, welches in der aktuellen Version 2 vom 03. Januar 2011 vorliegt, vor. Dieses erweiterte Behandlungsprotokoll gilt für Patienten, die zwölf der 28-tägigen Zyklen bei aggressiver systemischer Mastozytose oder Mastzellleukämie beendet haben und weiterhin die Kriterien für ein partielles oder beträchtliches Ansprechen erfüllen. Insgesamt ließen sich anhand der in den Studienunterlagen angegebenen Ausführungen keine nennenswerten Änderungen identifizieren.

Registerstudie

Aufgrund des einarmigen Designs der Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** wurde von Seiten des pU ein Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe, in Anlehnung an Empfehlungen einer EU-Konsultation der nationalen Behörden (BfArM), durchgeführt. Die zusammengefassten Ergebnisse der patientenindividuellen Daten der Midostaurin-Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** sollten den Ergebnissen zum Gesamtüberleben von anderen Erkrankten, die Midostaurin niemals erhalten hatten, gegenübergestellt werden.

Die historischen Daten stammen aus einem deutschen Patientenregister für seltene myeloproliferative Neoplasien, welches am Universitätsklinikum Heidelberg angesiedelt ist. Das Register umfasst insgesamt 48 Patienten mit ASM oder MCL mit und ohne AHN. Von diesen wurden 46 Patienten für den historischen Vergleich ausgewählt; zwei Patienten wurden ausgeschlossen, da diese bereits Midostaurin erhielten. Ein Matching zwischen der historischen Kontrollgruppe und den gepoolten Patienten aus den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 erfolgte nicht. Die Definition des Endpunkts Gesamtüberleben in dem historischen Vergleich differiert von der Definition des Gesamtüberlebens in den einarmigen Studien CPKC412D2201/CPKC412A2213. Während in der Analyse der einarmigen Studien das Gesamtüberleben definiert war als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten, war das Gesamtüberleben für den historischen Vergleich definiert als Zeitpunkt von der Diagnose bis zum Tod des Patienten. Zensiert wurden Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren (Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts). Folgende Datenschnitte der einarmigen Studien und des Registers wurden für den historischen Vergleich herangezogen:

- CPKC412D2201: 1. Dezember 2014
- CPKC412A2213: 3. Dezember 2012
- Register: 8. April 2015.

Aus den Studienunterlagen lassen sich keine Informationen ziehen, seit wann das Register existiert oder ob noch mehr Patienten in dem Register enthalten sind, die jedoch nicht für den historischen Vergleich herangezogen wurden. Zudem fehlen für die historische Kontrollgruppe Geburtsdaten und damit Informationen zu den Krankheitsverläufen.

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In den Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** wurden folgende Endpunkte erhoben (siehe Tabelle 4).

Abweichend von der Einschätzung des pU wird der Endpunkt PFS für die Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingestuft. Der Endpunkt war in beiden Studien definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten bestätigten Progression oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Operationalisierung des Endpunkts, ob bspw. auf Labordaten beruhende Kriterien des Progresses bezuggenommen wurde, ist unklar. Da keine Nachweise zur Validität des PFS als Surrogatparameter für einen entsprechenden patientenrelevanten Endpunkt vorliegen, wird PFS als nicht patientenrelevant eingestuft.

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzen-bewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben[1)5)]	Mortalität	●	●
Progressionsfreies Überleben[1)]		●	-
Therapieansprechen[1)2)]	Morbidität	●	○
Mediatorbedingte Symptome[2)3)]		●	●
Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)[3)]		●	●
12-Item Short Form Health Survey (SF-12)[3)4)]	Lebensqualität	●	●
Unerwünschte Ereignisse[1)]	Sicherheit	●	●
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[1)]		●	●

● Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
○ Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft, aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.
- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

[1)] Die Endpunkte wurden in beiden Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 erhoben.
[2)] Das Therapieansprechen (Gesamtansprechrate, ORR) war der primäre Endpunkt in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213. Wegen unklarer Patientenrelevanz und Validität wird dieser für die Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, sondern ausschließlich ergänzend dargestellt (nähere Informationen siehe Abschnitt 2.5.3).
[3)] Die Endpunkte wurden in der supportiven Studie CPKC412A2213 nicht erhoben.
[4)] Der Endpunkt wurde vom pU der Kategorie Lebensqualität zugeordnet. Das Instrument dient der Beurteilung zahlreicher körperlicher und psychischer Symptome von Menschen mit Krebserkrankungen [17].
[5)] Aufgrund des einarmigen Designs der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 wurde von Seiten des pU für das Gesamtüberleben ein Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe, in Anlehnung an Empfehlungen einer EU-Konsultation der nationalen Behörden (BfArM), durchgeführt.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** um Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns legt der pU einen historischen Vergleich für das Gesamtüberleben vor. Die gepoolten Daten zum Gesamtüberleben aus den beiden einarmigen Studien wurden mit historischen Kontrollen verglichen. Aus den beiden Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** wurden die Patienten selektiert, für die ein genaues Diagnosedatum dokumentiert war. Ein direktes Matching zwischen den Fällen der historischen Kontrollgruppe und den gepoolten Patienten aus den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 erfolgte nicht. Es erfolgte eine Adjustierung für gewisse Faktoren mittels eines Cox-Modells. Aufgrund der per se geringen Ergebnissicherheit eines historischen Vergleichs können nur solche Unterschiede zwischen den gegenüberstehenden Behandlungsergebnissen relevant sein, die eine Größenordnung aufweisen, mit der ausgeschlossen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 5 bis 11. Die Ergebnisse der Betrachtung für die supportive **Studie CPKC412A2213** entsprechen im Wesentlichen denen der **Studie CPKC412D2201**. Abweichend ist, dass die Gesamtansprechrate (ORR; overall response rate) bereits nach zwei Behandlungszyklen beurteilt wurde.

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	**Gesamtüberleben**
Operationalisierung	In beiden Studien **CPKC412D2201 und CPKC412A2213** war das Gesamtüberleben (overall survival, OS) definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Zensiert wurden Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren (Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts). 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. Die Erhebungszeitpunkte waren nach 6,12,18 und 24 Monaten. **Historischer Vergleich: CPKC412D2201 und CPKC412A2213 vs. Registerstudie** Die gepoolten Daten zum Gesamtüberleben aus den beiden einarmigen Studien wurden mit historischen Kontrollen aus einem Register verglichen. Aus den beiden Studien **CPKC412D2201 (N=116)** und **CPKC412A2213 (N=26)** wurden die Patienten selektiert, für die ein genaues Diagnosedatum dokumentiert war. Diese Auswahl umfasst insgesamt

Endpunktkategorie Mortalität	
	89 Patienten. Die Daten der Kontrollen stammen aus einem deutschen Register für seltene myeloproliferative Neoplasien. Hieraus konnten 46 Patienten mit ASM bzw. MCL (mit oder ohne AHN) identifiziert werden, die sich – laut Angaben des pU – für einen Vergleich eignen. Die Definition des Endpunkts Gesamtüberleben in dem historischen Vergleich differiert von der Definition des Gesamtüberlebens in den einarmigen Studien CPKC412D2201/ CPKC412A2213. Während in der Analyse der einarmigen Studien das Gesamtüberleben definiert war als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten, war das Gesamtüberleben für den historischen Vergleich definiert als Zeitpunkt von der Diagnose bis zum Tod des Patienten. Zensiert wurden Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren (Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts). Für die pivotale Studie D2201 wurden die Diagnosedaten retrospektiv erfasst. Für die supportive Studie A2213 wurden die Diagnosedaten nach Schließung der Datenbank erfasst, diese waren jedoch ursprünglich nicht Teil der Datenbank.
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung für die Auswertung des Gesamtüberlebens in den zwei einarmigen Studien ist nachvollziehbar beschrieben. Trotz zahlreicher Limitationen wird der historische Vergleich in der Nutzenbewertung für das vorliegende AWG berücksichtigt. **Validität und Patientenrelevanz:** Mortalität gilt als valider Endpunkt. Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „...der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	**Therapieansprechen (primärer Endpunkt in beiden Studien)**
Operationalisierung	Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in beiden Studien **CPKC412D2201 und CPKC412A2213** war die Gesamtansprechrate (ORR; *overall response rate).* Dabei war die ORR definiert als der Anteil der Patienten, die als bestes Ansprechen ein beträchtliches Ansprechen (MR, major response) oder ein partielles Ansprechen (PR, partial response) erreichten. In der Studie **CPKC412D2201** wurden hierbei die ersten sechs Zyklen und in der Studie **CPKC412A2213** die ersten zwei Zyklen betrachtet. Die Übersicht der Ansprechkategorien nach Valent et al. 2007 [19] sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Übersicht der Ansprechkategorien nach Valent et al. 2007 (modifiziert durch den pU)

Ansprechkategorie	Beschreibung
Gesamtansprechen (ORR, Overall Response Rate)	Zusammengesetzte Ansprechrate unter Berücksichtigung aller Personen, die ein *beträchtliches Ansprechen* oder ein *partielles Ansprechen* erreicht haben.

Endpunktkategorie Morbidität		
	Beträchtliches Ansprechen (MR, Major Response)	**MR =** Vollständiger Rückgang mindestens eines C-Befundes und keine Progression in den anderen C-Befunden. C-Befunde umfassen Zytopenien, Hepatosplenomegalie mit eingeschränkter Leberfunktion und/oder Aszites und Malabsorption mit Gewichtsverlust und/oder Hypalbuminämie. Bei Patienten mit mehreren C-Findings ist der C-Befund mit dem besten Ansprechen maßgeblich *(Hinweis: Die Definition eines beträchtlichen Ansprechens anhand von C-Findings ist in Tabelle 7 aufgeführt).* Ein MR wird zusätzlich in folgende Subkategorien aufgeteilt: • *Komplettremission:* Nichtvorhandensein von Mastzellinfiltraten; Verringerung des Serumtryptasespiegels unter 20 ng/ml; Freisein von SM-bedingter Organomegalie • *Unvollständige Remission:* Rückgang von Mastzellinfiltraten und/oder Rückgang des Serumtryptasespiegels um mehr als 50 Prozent; sichtbarer Rückgang SM-bedingter Organomegalie • *Klinisches Ansprechen:* Kein deutliches Ansprechen der Mastzellinfiltrate, Rückgang des Serumtryptasespiegels um weniger als 50 Prozent bis gar nicht; kein bedeutsamer Rückgang SM-bedingter Organomegalie • *Nicht spezifiziert (post-hoc vom pU hinzugefügt):* Fehlen verlässlicher Angaben zu Mastzellinfiltraten im Knochenmark, zu Serumtryptasespiegeln oder zu Hepatomegalie/Splenomegalie
	Partielles Ansprechen (PR, Partial Response)	**PR =** Messbare Verbesserung in mindestens einem C-Befund und keine Progression in den anderen C-Befunden. Der C-Befund mit dem besten Ansprechen ist maßgeblich. *(Hinweis: Die Definition eines beträchtlichen Ansprechens anhand von C-Befunden ist in Tabelle 7 aufgeführt.)* Ein PR wird zusätzlich in folgende Subkategorien aufgeteilt: • *Gutes partielles Ansprechen*: Rückgang mindestens eines C-Befundes um mindestens 50 Prozent • *Geringfügiges Ansprechen:* Rückgang mindestens eines C-Befundes um mindestens 20 bis 50 Prozent
	Kein Therapieansprechen	• *Stabile Erkrankung:* C-Befunde ohne Veränderung gemäß MR, PR oder Progression • *Fortschreitende Erkrankung*: Progression in einem oder mehreren bereits bestehenden oder neuen C-Findings um mehr als 20 Prozent (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 *(modifiziert durch den pU).*
	Die Bewertung des Ansprechens in die entsprechenden Antwortkategorien (siehe Tabelle 7) erfolgte auf Basis von C-Findings. In der Studie **CPKC412D2201** wurden für die Beurteilung des Ansprechens die Kriterien nach Valent et al. 2003 und erweiterte Kriterien nach Cheson et al. 2000 und 2006 [6,7,20] für die Evaluation der C-Findings herangezogen (siehe Tabelle 8). Hierbei wurden basierend auf den Kriterien von Cheson et al. zusätzliche C-Findings für Patienten mit Anämie oder Thrombozytopenie definiert, die eine Transfusion erhalten haben. Es wurden ausschließlich die messbaren C-Findings betrachtet. Das Ansprechen gemäß C-Findings musste nach frühestens 56 Tagen	

Endpunktkategorie Morbidität	

bestätigt werden. Das Ansprechen wurde durch einen Prüfarzt bewertet und dokumentiert. Das Ansprechen nach jedem Zyklus wurde zusätzlich durch ein Studienkomitee (SSV) bewertet. Diese adjudizierten Ansprechraten wurden zur Auswertung des primären Endpunkts Gesamtansprechrate herangezogen.

In der Studie **CPKC412A2213** wurden für die Beurteilung des Ansprechens die Kriterien nach Valent et al. 2003 [20] herangezogen, wobei sowohl messbare und nicht-messbare C-Findings betrachtet wurden (siehe Tabelle 8). Anders als in der Studie **CPKC412D2201** musste das Ansprechen gemäß C-Findings nicht nach frühestens 56 Tagen bestätigt werden. Zudem erfolgte die Bewertung des Ansprechens ausschließlich durch den Prüfarzt. Eine zusätzliche Bewertung durch ein Studienkomitee (SSV) erfolgte nicht.

Die Auswertung in beiden Studien erfolgte am Ende jedes von sechs [CPKC412D2201] bzw. zwei [CPKC412A2213] aufeinanderfolgenden Zyklen. Während in der Studie **CPKC412D2201** die Auswertung auf Basis der PEP-Population und zusätzlich auf Basis der FAS-Population (Sensitivitätsanalyse) erfolgte, wurde in der Studie **CPKC412A2213** die FAS-Population als a priori definierte Auswertungspopulation herangezogen und die PEP-Population als Sensitivitätsanalysepopulation. In beiden Studien **CPKC412D2201 und CPKC412A2213** werden jeweils der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten ohne Ereignis sowie die mediane Ansprechdauer inkl. 95%-KI bestimmt. Folgende Zensierungsregeln wurden festgelegt:

- 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 der Krankheitsprogression fehlten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Bewertung)
- Patienten, die weitere antineoplastische Therapien erhalten hatten (Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Bewertung des Therapieansprechens vor Beginn der weiteren Therapie)

Tabelle 8: Definition von Ansprechen aufgrund C-Findings nach Valent et al. 2003 und erweiterte Kriterien nach Cheson et al. 2000 und 2006 (modifiziert durch den pU)

C-Befund	beträchtliches Ansprechen (100 Prozent)	gutes partielles Ansprechen (> 50 Prozent)
Knochenmark und Blut		
absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 1 000/µl	ANC > 1 000/µl	Abnahme von > 1 000/µl um > 50 Prozent rückgängig und Mindeststeigerung von 200 ANC/µl (*Studie CPKC412D2201*) bzw. 100 ANC/µl (*Studie CPKC412A2213*)
Anämie (Hb < 10 g/dl)	Hb > 10 g/dl	Abnahme von > 10 g/dl um > 50 Prozent rückgängig und Mindeststeigerung von 1,5 g/dl Hb (*Studie CPKC412D2201*) bzw. 1 g/dl Hb (Studie C*PKC412A2213*)
Thrombozytopenie (Plättchen < 100 000/µl)	Plättchen > 100 000/µl	Abnahme bis < 100 000/µl um > 50 Prozent rückgängig und Mindeststeigerung von 20 000 Plättchen/µl

Endpunktkategorie Morbidität			
	Nur in Studie CPKC412D2201 (nach den erweiterten Kriterien nach Cheson et al. 2000 und 2006 [6] [7])		
	Transfusionsabhängige Anämie	Keine Erythrozytentransfusionen innerhalb von 2 konsekutiven Zyklen (56 Tage)	≥ 50 Prozent Abnahme in den transfundierten Einheiten innerhalb eines Zeitraums von 56 Tagen im Vergleich zu den 56 Tagen vor Beginn der Studienmedikation
	Anämie (Hämoglobin < 10 g/dL), mit 1–3 Erythrozytentransfusionen innerhalb eines Zeitraums von 56 Tagen vor Behandlungsbeginn	Wie oben und Hämoglobin > 10 g/dL innerhalb von 2 konsekutiven Zyklen (56 Tage)	Wie oben und/oder Rückgang des Hämoglobin-Wertes von < 10 g/dL um > 50 Prozent
	Transfusionsabhängige Thrombozytopenie	Keine Thrombozytentransfusionen innerhalb von 2 konsekutiven Zyklen (56 Tage) und Plättchen > 30 000/µL	≥ 50 Prozent Abnahme in den transfundierten Einheiten innerhalb eines Zeitraums von 56 Tagen im Vergleich zu den 56 Tagen vor Beginn der Studienmedikation
	Thrombozytopenie (Blutplättchen < 100 000/µL), mit 1–3 Thrombozytentransfusionen innerhalb eines Zeitraums von 56 Tagen vor Behandlungsbeginn	Wie oben	Wie oben
	Leber		
	Erhöhte Enzymwerte (ALT, AST) ***Nur in Studie* CPKC412A2213** Gesamtbilirubin	Abnahme auf „normal“	Erhöhung um > 50 Prozent rückgängig
	Hypalbuminämie (Albumin)	Zunahme auf „normal“	Abnahme um > 50 Prozent rückgängig
	***Nur in Studie* CPKC412A2213** Hepatomegalie mit Aszites	Keine Aszites	Abnahme der Frequenz der Parazentese um 50 Prozent
	Milz		
	Tastbare Milzvergrößerung mit Hypersplenismus-Thrombozytopenie	Freisein von Hypersplenismus Plättchen > 100 000/µl	Parameter für Hypersplenismus (Thrombozytenzahl) um > 50 Prozent verbessert *Nur in Studie CPKC412D2201* und Mindeststeigerung von 20 000 Plättchen/µl
	Magen-Darm-Trakt		
	Malabsorption mit Hypalbuminämie und/oder Gewichtsverlust	Albuminwert „normal“ *Studie CPKC412D2201*	Albuminabnahme um > 50 Prozent verbessert Gewichtsverlust um > 50 Prozent rückgängig

Endpunktkategorie Morbidität			
		Vorstudiengewicht (6 Monate + 3 Wochen) *Studie CPKC412A2213* Normalgewicht	*Nur in Studie CPKC412D2201* oder Wiedererlangung von > 5 Prozent Gewicht
	Knochen (nur in Studie **CPKC412A2213** *erhoben)*		
	Große Osteolysen oder/und schwere Osteoporose mit pathologischen Frakturen	Keine Osteolysen	Partielle Resolution von Osteolysen
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung des Endpunkts ist bedingt nachvollziehbar beschrieben. Das Therapieansprechen wurde anhand der o. g. vier Publikationen bewertet. Zu diesen Kriterien wurden z. T. Kriterien hinzugefügt oder die bestehenden Kriterien angepasst. Eine Rationale für diese Veränderung der Kriterien fehlt. Die zentralen Unterschiede zwischen den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 sind: C-Findings, die für das Therapieansprechen herangezogen wurden (modifizierte Valent- und Cheson-Kriterien [CPKC412D2201] vs. Valent-Kriterien [CPKC412A2213]); Zeitpunkt der Bewertung des primären Endpunkts (während der ersten 6 Zyklen [CPKC412D2201] vs. während der ersten 2 Zyklen [CPKC412A2213]); Bestätigung des Therapieansprechens gemäß SSC erforderlich [CPKC412D2201] vs. nicht erforderlich [CPKC412A2213]) und die Art der C-Findings, die beim Ansprechen verwendet wurden (ausschließlich messbar [CPKC412D2201] vs. messbar und nicht-messbar [CPKC412A2213]). **Validität und Patientenrelevanz:** Das Therapieansprechen wird durch Laborparameter oder bildgebende Verfahren bestimmt und ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Um als valider Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden zu können, liegen im Herstellerdossier nicht ausreichend Belege vor. Als primärer Endpunkt der Studie wird die Gesamtansprechrate in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.		
Endpunkt	**Mediatorbedingte Symptome**		
Operationalisierung	Die mediatorbedingten Symptome wurden ausschließlich in der Studie **CPKC412D2201** erhoben. Die Erfassung der mediatorbedingten Symptome wurde erst mit Amendement 2 (23. November 2010) eingeführt. Die Auswertung im Studienbericht erfolgte auf Basis der PEP-Population. Berücksichtigt wurden in Anlehnung an die von Valent et al. 2007 [19] veröffentlichten Standards zur Bewertung der Mastozytose folgende mediatorbedingten Symptome: • Aszites • Diarrhö • Urtikaria pigmentosa • Bauchschmerzen/-krämpfe • Übelkeit • Hitzewallungen • Schmerzen im Bewegungsapparat • Erbrechen • Neurologische Symptome • Pruritus/Quaddelbildung • Schwere Osteopenie / Osteoporose • Psychiatrische und psychologische Symptome		

Endpunktkategorie Morbidität	
	• Schmerzen • Peptische Ulzera (mit oder ohne Blutungen) • Episodische Anaphylaxie / (Beinahe-)Ohnmacht mit Hitzewallung und Tachykardie **Erhebungszeitpunkte:** Mediatorbedingte Symptome wurden vom Prüfer bei Studieneintritt (Zyklus 1 Tag 1), am Ende jedes Zyklus bis zum Ende des Zyklus 12, alle 3 Zyklen bis zum Abschluss der dreijährigen Behandlung, danach alle 6 Monate und beim Besuch zum Behandlungsende erhoben. Die gleichen Zeitpunkte werden für Patienten berücksichtigt, die die Behandlung ohne Progression absetzten.
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben. Da die mediatorbedingten Symptome erst mit Amendement 2 (23. November 2010) eingeführt wurden, liegen nicht für alle Patienten Daten zu Studienbeginn vor, sodass nicht für alle Patienten eine Veränderung zu Baseline zur Verfügung stand. Weiterhin erfolgte die Auswertung der Ergebnisse ausschließlich auf Basis der PEP-Population. Unklar ist, warum die FAS-Population nicht als mögliche Auswertungspopulation ausgewählt wurde. Weiterhin ist unklar, warum für die mediatorbedingten Symptome von einer 3-jährigen Behandlung gesprochen wird, wenn mit Amendement 6 (27. Mai 2014) das ursprünglich geplante Studienende (wenn 50 % der Patienten gestorben sind) auf einen Zeitraum von fünf Jahren nach der letzten Behandlung des ersten Patienten oder wenn alle Patienten die Studie abgebrochen haben, verändert wurde. **Validität und Patientenrelevanz:** Das Auftreten **mediatorbedingter Symptome** beeinträchtigt den Gesundheitszustand der Betroffenen. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes gilt als valider Endpunkt. Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „...der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“
Endpunkt	**Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)**
Operationalisierung	Die Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS) wurde ausschließlich in der Studie **CPKC412D2201** erhoben. Die Auswertung war sowohl für die PEP- als auch für die FAS-Population geplant. Mit der MSAS (Memorial Symptom Assessment Scale) in seiner überarbeiteten Version werden 32 physische und psychische Symptome und die dadurch bedingte Belastung für die Betroffenen während der vergangenen Woche bewertet. Von den 32 Fragen adressieren 24 Fragen die Symptomatik hinsichtlich Schwere, Häufigkeit und Belastung, weitere 8 Fragen die Symptomatik hinsichtlich der Schwere und der Belastung. Ein Patient kann anmerken, dass ein Symptom nicht aufgetreten ist, indem er die Spalte ‚did not have‘ ankreuzt. Wenn ein Symptom aufgetreten ist, beschreibt der Patient den Schweregrad auf einer 4-stufigen kategorialen Skala und die damit verbundene Belastung auf einer 5-stufigen kategorialen Skala. Die Werte für die Schweregrad- und Häufigkeitsmessung wurden in Skalen von 1 bis 4 angegeben, wobei 1 für leicht (‚slight‘) auf der Schweregradskala bzw. selten (‚rare‘) auf der Häufigkeitsskala und 4 sehr schwer (‚very severe‘) beim Schweregrad bzw. fast dauerhaft (‚almost constantly‘) bei der Häufigkeit entsprach. Zur Vereinfachung der Berechnung wurden die Werte für Belastung (Distress) auf eine Spanne skaliert, die annäherungsweise den anderen Dimensionen entsprach: gar nicht (‚not at all‘) wurde mit 0,8 gewertet, ein bisschen (‚a little bit‘) entsprach 1,6, etwas

Endpunktkategorie Morbidität	
	(‚somewhat') 2,4, ziemlich viel (‚quite a bit') 3,2 und sehr viel (‚very much') 4. Fehlende Werte wurden bei der Berechnung des Symptom-Scores nicht berücksichtigt. Sofern ein Patient bei einem Symptom, was eigentlich alle drei Dimensionen umfassen sollte, nur zwei Dimensionen komplettierte, ergab sich der Score für das Symptom eher aus dem Durchschnitt der zwei Items denn aus den drei Items. Der Gesamt-MSAS-Score (TMSAS) war der Durchschnitt der Symptom-Scores aller 32 Symptome. Subskalen der MSAS sind die PHYS (physische Symptome), die PSYCH (psychische Symptome) und der Global Distress Index (Gesamtbelastung durch die Symptome). Der Global Distress Index (MSAS-GDI) war der Durchschnitt des eindimensionalen Scores für 10 Symptome: der Score für die Häufigkeit, sich traurig, beunruhigt, gereizt und nervös zu fühlen, und der Distress Score für mangelnden Appetit, fehlende Energie, Schmerz, sich schläfrig fühlen, Verstopfung und trockener Mund. Der PHYS Score (MSAS-PHYS) war der Durchschnitt der Symptom-Scores für 12 körperliche Symptome: mangelnder Appetit, fehlende Energie, Schmerz, sich schläfrig fühlen, Verstopfung, trockener Mund, Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksveränderung, Gewichtsverlust, sich aufgedunsen fühlen und Schwindel. Der PSYCH Score (MSAS-PSYCH) war der Durchschnitt der Symptom-Scores für 6 Symptome: sich traurig, beunruhigt, gereizt, nervös fühlen, schlechtes Schlafen und Schwierigkeiten bei der Konzentration. Der Gesamt-MSAS-Score (TMSAS) sowie die Subskalen (PHYS-Score, PSYCH-Score und Global Distress Index) werden deskriptiv als Veränderung zu Baseline dargestellt. Darüber hinaus wird die Anzahl an Patienten mit 50-prozentiger Verbesserung im MSAS-Score (TMSAS) sowie in den Subskalen (PHYS-Score, PSYCH-Score und Global Distress Index) dargestellt, indem die Patienten mit einer Verbesserung über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen ins Verhältnis zu den Patienten mit Daten über mindestens 168 Tage gesetzt wurden. **Erhebungszeitpunkte:** Die Fragebögen wurden vor der jeweiligen Erfassung des Krankheitsstatus ausgegeben. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen und Patienten bei Studieneintritt (Zyklus 1 Tag 1), am Ende jedes Zyklus bis zum Ende des Zyklus 12, alle 3 Zyklen bis zum Abschluss der dreijährigen Behandlung, danach alle 6 Monate und beim Besuch zum Behandlungsende ausgegeben.
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben. Unklar ist, warum die FAS-Population nicht als mögliche Auswertungspopulation ausgewählt wurde. Weiterhin ist unklar, warum für den MSAS-Score von einer 3-jährigen Behandlung gesprochen wird, wenn mit Amendement 6 (27. Mai 2014) das ursprünglich geplante Studienende (wenn 50 % der Patienten gestorben sind) auf einen Zeitraum von fünf Jahren nach der letzten Behandlung des ersten Patienten oder wenn alle Patienten die Studie abgebrochen haben, verändert wurde. **Validität und Patientenrelevanz:** Die MSAS wurde in einer Population aus Menschen mit verschiedenen Krebserkrankungen (Prostata-, Kolon-, Brust- und Eierstockkrebs) validiert. Aus Untersuchungen zur Inhaltsvalidität, internen Konsistenz und Konstruktvalidität ergeben sich gute psychometrische Eigenschaften des Instruments. Test-Retest-Analysen liegen lediglich für die Kurzversion mit 14 Fragen vor [17]. Es fehlen Informationen zur Untersuchung der Änderungssensitivität und zu Schwellenwerten für klinisch relevante

Endpunktkategorie Morbidität	
	Unterschiede. Eine Validierung für Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose liegt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht vor. Das Auftreten von Symptomen beeinträchtigt den Gesundheitszustand der Betroffenen. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes gilt als valider Endpunkt. Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „...der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	**SF-12 Version 2**
Operationalisierung	Die Erfassung der Lebensqualität mittels SF-12 wurde ausschließlich in der Studie **CPKC412D2201** erhoben. Mit dem SF-12 (12-Item Short Form Survey; Short Form 12) werden die Symptome, die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität 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, 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. Fragen, die nicht beantwortet werden, werden als fehlende Werte behandelt. Die Summenwerte für die physische Gesundheit (PCS, Physical Component Summary) und die psychische Gesundheit (MCS, Mental Component Summary) werden deskriptiv als Veränderung zu Baseline dargestellt. Darüber hinaus wird die Anzahl an Patienten mit 50-prozentiger Verbesserung im SF-12-Summenscore (PCS und MCS) dargestellt, indem die Patienten mit einer Verbesserung über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen ins Verhältnis zu den Patienten mit Daten über mindestens 168 Tage gesetzt wurden. **Erhebungszeitpunkte:** Die Fragebögen wurden vor der jeweiligen Erfassung des Krankheitsstatus ausgegeben. Die Fragebögen wurden von den Patientinnen und Patienten bei Studieneintritt (Zyklus 1 Tag 1), am Ende jedes Zyklus bis zum Ende des Zyklus 12, alle 3 Zyklen bis zum Abschluss der dreijährigen Behandlung, danach alle 6 Monate und beim Besuch zum Behandlungsende ausgegeben.
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben. Dennoch ist unklar, warum im Rahmen des SF-12 von einer Erfassung der Lebensqualität von einer 3-jährigen Behandlung gesprochen wird, wenn mit Amendement 6 (27. Mai 2014) das ursprünglich geplante Studienende (wenn 50 % der Patienten gestorben sind) auf

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	einen Zeitraum von fünf Jahren nach der letzten Behandlung des ersten Patienten oder wenn alle Patienten die Studie abgebrochen haben, verändert wurde. **Validität und Patientenrelevanz:** Der SF-12 wurde im Jahr 1996 entwickelt und steht aktuell in der überarbeiteten Version zur Verfügung. Die Entwicklung auf Basis des SF-36 basiert auf einem Regressionsanalyseverfahren, um die 12 Symptome aus dem SF-36 auszuwählen und zu bewerten und die PCS- und MCS-Skalen in der allgemeinen US-Bevölkerung zu reproduzieren [22]. Die interne Konsistenz des SF-12 ist mit einem Cronbach‘s alfa von 0,82 (PCS-Skala) und 0,75 (MCS-Skala) angegeben [12] [14]. Die Test-Retest-Reliabilität (2 Wochen Abstand) liegt in den USA und Großbritannien bei: r=0,89 für PCS und r=0,76 für MCS [22]. Die Kriteriumsvalidität lag für die PCS-Skala bei 0,95 und 0,96. Diese Ergebnisse wurden in der allgemeinen Bevölkerung von 9 europäischen Ländern (Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Norwegen, Spanien, Schweden und Vereinigtes Königreich) überprüft: Korrelationen zwischen PCS-Skala (SF-12) und PCS-Skala (SF-36) (r=0,94–0,96) und zwischen MCS-Skala (SF-12) und MCS-Skala (SF-36) (r=0,94–0,96) [9]. In einer Untersuchung bei Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis konnte die Kriteriumsvalidität bestätigt werden: zwischen dem SF-12 und SF-36 (PCS-Skala) und dem SF-12 und SF-36 (MCS-Skala) (r=0,92–0,96) [10]. Der pU legt keine Daten für eine MCID für den SF-12 vor. Eine erste orientierende Recherche hat keine Angaben zu einer MID identifiziert. Das Instrument scheint hinreichend reliabel und valide, auch wenn der SF-12 bisher weniger gut untersucht scheint als der SF-36. Nach Einschätzung von Busija et al. 2011 [5] sind die Angaben nicht zweifelsohne auf den SF-36 zu übertragen. Eine Validierung für Menschen mit systemischer Mastozytose liegt nicht vor. Es fehlen Informationen zur Untersuchung der Änderungssensitivität und zu Schwellenwerten für klinisch relevante Unterschiede. Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „...der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	**(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse**
Operationali-sierung	Die Sicherheitsendpunkte wurden in beiden Studien **CPKC412D2201 und CPKC412A2213** erhoben. Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller unerwünschten (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Unerwünschte Ereignisse konnten vom Studienpersonal erfragt oder durch die Patientinnen und Patienten selbst berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. UE wurden nach MedDRA kodiert. Die Selektion relevanter UE erfolgte gemäß der im Studienbericht in Abschnitt 12.3.3 diskutierten bedeutsamen UE; bedeutsame UE waren demnach die identifizierten und potenziellen Risiken von Midostaurin: • kardiale Ereignisse • gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall

Endpunktkategorie Sicherheit	
	• gastrointestinale Blutungen • hämatologische Ereignisse • hepatische Ereignisse • Infektionen • pulmonale Ereignisse • QT-Verlängerungen und • renale Ereignisse. **Erhebungszeitpunkte:** Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung wurden regelmäßig untersucht.
Bewertung	**Operationalisierung:** Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben. **Validität und Patientenrelevanz:** Sicherheit gilt als valider Endpunkt. Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „...der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

2.5.4 Statistische Methoden

In diesem Abschnitt werden hauptsächlich die statistischen Methoden der Studie **CPKC412D2201** und ergänzend die der supportiven Studie **CPKC412A2213** zusammengefasst.

Die Studie **CPKC412D2201** wurde anhand eines adaptierten Zweistufendesigns nach Fleming konzipiert. Für die primäre Analyse der Studie wird das Therapieansprechen als „Gesamtansprechrate“ mit exaktem zweiseitigen p-Wert und 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervall zusammengefasst. Die Nullhypothese wird beibehalten, wenn maximal 30 Prozent der Eingeschlossenen ein Gesamtansprechen erreichen. Für die Alternativhypothese wurde eine Ansprechrate von 0,5 angenommen.

Fallzahlplanung und Aussagekraft (Power)

Die Stichprobengröße der Studie **CPKC412D2201** wurde auf Basis eines adaptierten Fleming-Zweistufen-Designs berechnet. 40 Patienten werden in die erste Studienphase und 20 Patienten in die zweite Studienphase aufgenommen. Ein nominales Alpha-Level von 0,025 wird diesem Design zugeordnet, wobei ein einseitiger binomialer exakter Test angewendet wird, um die Hypothesen H_o: $p \leq 0{,}30$ gegenüber H_a: $\geq 0{,}50$ zu testen. Die Studienpower für das Design (Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese am Ende der ersten oder zweiten Studienphase abzulehnen, wenn tatsächlich ein entsprechend postulierter Effekt vorliegt) beträgt 84 % mit 68 % Power für die Zurückweisung der Nullhypothese am Ende der ersten Stufe.

Für die supportive Studie **CPKC412A2213** gab es keine formalen Hypothesen für die Stichprobengrößenbestimmung. Zuerst wurden zehn Erkrankte in Phase I der Studie eingeschlossen. Der Einschluss in Phase II begann erst, nachdem mindestens einer der ersten zehn Patienten ein Therapieansprechen erreicht hatte. Wenn in keinem Fall ein Ansprechen festgestellt werden konnte, sollte die Studie beendet werden. In Phase II sollten weitere 15

Menschen eingeschlossen werden. Alle, die die Behandlung aus anderen Gründen als Toxizität, Tod oder Krankheitsprogression abbrachen, sollten ersetzt werden.

Analysepopulationen

Die Population für demographische Daten, die Krankengeschichte und zu Baselinecharakteristika (**full analysis set, FAS**) war die ITT-Population. Diese umfasste alle Patientinnen und Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen wurde. Diese entspricht ebenfalls der Safety-Population. Sensitivitätsanalysen zu den Wirksamkeitsendpunkten wurden mit dem FAS durchgeführt.

Die Population für alle Analysen zur Wirksamkeit (**primary efficacy population**, **PEP**) umfasste alle Patientinnen und Patienten der FAS-Population, die die diagnostischen Kriterien für ASM oder MCL erfüllten und mindestens ein messbares C-Finding und/oder eine transfusionsabhängige Anämie bestätigt durch das SSC aufwiesen.

Darüber hinaus wurde eine Post-hoc-Auswertungspopulation (**IWG-Population**) im Herstellerdossier Modul 4 bestimmt, die alle Patientinnen und Patienten umfasste, die die relevanten C-Findings für die Auswertung gemäß der IWG-Ansprechkriterien erfüllten (ausgenommen Aszites). Hierbei handelt es sich um Konsensuskriterien der 2013 International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM). Von 116 Patienten hatten 113 Patienten C-Findings, definiert durch die IWG-Responsekriterien (Aszites war als C-Finding ausgenommen). Diese Population (N=113) wurde neben dem FAS und der PEP für die Bewertung des Therapieansprechens herangezogen (Ergebnisse werden in dieser Nutzenbewertung nicht dargestellt).

Die Analysepopulationen sind in den beiden Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** gleich. Eine Ausnahme stellt die sogenannte PEP-Population dar: Diese war in der Studie **CPKC412A2213** definiert als: alle Patienten des FAS, die mindestens 14 Tage die Studienmedikation erhalten hatten und keine wesentlichen Protokollabweichungen aufwiesen, die die Bewertung des primären Endpunkts beeinflussten.

Statistische Modelle und Tests

<u>Primärer Endpunkt</u>

Für die primäre Analyse der Studie **CPKC412D2201** wird das Therapieansprechen als „Gesamtansprechrate“ anhand der PEP-Population durchgeführt und mit exaktem zweiseitigen p-Wert und 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervall zusammengefasst. Die Subkategorien von MR und PR und die entsprechenden C-Findings wurden mit Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst.

Für die supportive Studie **CPKC412A2213** wurden die Ansprechraten deskriptiv zusammengefasst.

<u>Sekundäre/Explorative Endpunkte</u>

Die Analyse der sekundären Endpunkte basiert auf der PEP-Population. Ausschließlich das Gesamtüberleben wurde zusätzlich für die FAS-Population zusammengefasst.

Für die sekundären Ereigniszeitdaten, wie dem „Gesamtüberleben“, wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für den Anteil derer ohne Ereignis mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall zu Monat 6, 12, 18 und 24 angegeben. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten dargelegt.

Für den SF-12 und die MSAS (explorative Endpunkte) wurden die Veränderung von Baseline dargestellt. Gemäß den statistischen Methoden im Studienbericht wird angegeben, dass beide Endpunkte sowohl für die PEP- als auch für die FAS-Population angegeben wurden.

„Mediatorbedingte Symptome“ werden als Anzahl und Anteil derer mit den entsprechenden Symptomen zu Studienbeginn (Zyklus 1 Tag 1), am Ende jedes Zyklus, nach dem zwölften Behandlungszyklus, jeden dritten Zyklus bis zum Ende der Behandlung, nach drei Jahren, danach alle 6 Monate und zum Studienende berichtet.

Für die patientenberichteten Ergebnisse aus MSAS und SF-12 werden die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen der Summenskalen (PSYCH und PHYS sowie Gesamtwert für MSAS, PCS und MCS für SF-12) nach sechs und zwölf Zyklen mit den zugehörigen Standardabweichungen dargestellt. Die Zeitpunkte sind dabei in Analogie zur Bewertung des Therapieansprechens (sechs Zyklen) und zur Sicherstellung einer ausreichenden Anzahl von Patientinnen und Patienten in der Auswertung (zwölf Zyklen) gewählt. Außerdem wird der Anteil derer dargestellt, die eine Verbesserung der Skalenwerte um mindestens 50 Prozent über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen erreicht hatten.

Im Herstellerdossier wird die Gesamtinzidenz von UE, von SUE und von Studienabbrüchen aufgrund von UE dargestellt. Weiterhin berichtet werden die häufigsten UE (aufgetreten bei mehr als 10 Prozent der Teilnehmenden in einem der Studienarme in den Schweregraden 3 oder 4) und besonders relevante UE nach Häufigkeit und CTC-Schweregrad. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation).

Datenzensierungen

Für die Überlebenszeitanalyse wurden Patientinnen und Patienten zensiert, die zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren (Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts).

Datenimputationen

Für die Analysen zum „Gesamtansprechen“ wurden alle Patientinnen und Patienten, für die keine Informationen zum Ansprechen vorlagen, als „progressive Erkrankung“ eingestuft.

Hierarchische Endpunktanalysen

Der primäre Endpunkt „Gesamtansprechrate“ wurde gemäß dem zweistufigen Testverfahren schrittweise getestet. Das zweistufige Testverfahren erforderte eine Zwischenanalyse, für die ein Signifikanzniveau von 0,015 erforderlich war.

Sensitivitätsanalysen

Verschiedene Analysepopulationen wurden für Sensitivitätsanalysen verwendet. Für den primären Endpunkt der Studie **CPKC412D2201** waren a priori Sensitivitätsanalysen geplant. Da es sich bei dem primären Endpunkt um einen durch Laborparameter oder bildgebende Verfahren bestimmten

Endpunkt handelt und dieser somit nicht unmittelbar patientenrelevant ist, werden die Sensitivitätsanalysen in der Nutzenbewertung nicht berichtet.

- Analyse auf Basis der PEP-Population, einschließlich der Patienten, die auf die Therapie ansprachen und gleichzeitig hochdosierte Kortikosteroide erhielten und daher vom SSC als nicht auswertbar für die Primäranalyse angesehen wurden
- Analyse in der FAS- und Per-Protocol-Population. Für diese Analyse wurden alle Patienten, die laut SSC nicht für die PEP-Population infrage kamen, als „nicht evaluierbar“ eingestuft und als Subtyp „Non-Responder“ eingestuft
- Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts auf Basis der PEP-Population und der Patienten, die spät auf die Therapie angesprochen haben (d. h. Patienten mit einem Therapieansprechen nach Zyklus 6)
- Analyse auf Basis der PEP-Population unter Verwendung der dem Prüfer gemeldeten Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, und vom pU berechneten Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben
- Analyse auf Basis der PEP-Population ohne Patienten mit einem C-Befund von Anämie und Thrombozytopenie, die innerhalb der ersten 6 Behandlungszyklen RBC oder Thrombozytentransfusionen erhielten
- Analyse auf Basis der FAS-Population, die nur Patienten umfasste, die gemäß SSC nicht geeignet waren. Die Bewertung des Therapieansprechens basierte auf dem Prozentsatz der MC-Infiltrate in der BM-Biopsie. Die Änderung von Baseline zum besten Post-Baseline-Wert wurde anhand folgender Baselinewert-Kategorien beschrieben (MC-Infiltration: < 10 %, 10–30 %, 31–50 %, 51–70 %, 71–90 %, ≥ 90 %).
- Um die Diskrepanzen zwischen den Bewertungen des Gesamtansprechens durch den Prüfer und das SSC zu ermitteln, wurde eine Kreuztabelle für die beste bestätigte Gesamtantwort der Prüfer im Vergleich zu der besten bestätigten Gesamtantwort des SSC erstellt. Analysen wurden an der PEP durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Datenauflistung erstellt, die die Bewertungen der Prüfer und des SSC am Ende jedes Zyklus zeigte.

Für den primären Endpunkt der Studie **CPKC412A2213** waren a priori folgende Sensitivitätsanalysen geplant:

- Analyse der ORR auf Basis der PEP-Population
- Analyse der ORR auf Basis der FAS-Population mit einer Bestätigung eines Therapieansprechens während der folgenden 2 Behandlungszyklen

Zusammengefasste Analyse und Vergleich mit historischen Kontrollen

Aufgrund des einarmigen Designs der Studien **CPKC412D2201** und **CPKC412A2213** wurde von Seiten des pU für die Gegenüberstellung von Midostaurin und Alternativtherapien ein Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe, in Anlehnung an Empfehlungen einer EU-Konsultation der nationalen Behörden (BfArM), durchgeführt. Die zusammengefassten Ergebnisse der patientenindividuellen Daten der Midostaurin-Studien sollten den Ergebnissen zum Gesamtüberleben von anderen Erkrankten, die Midostaurin niemals erhalten hatten, gegenübergestellt werden. Die historischen Daten stammen aus einem deutschen Patientenregister für seltene myeloproliferative Neoplasien, welches am Universitätsklinikum Heidelberg angesiedelt ist. Das Register umfasst insgesamt 48 Patienten mit ASM oder MCL mit und ohne AHN. Von diesen wurden 46 Patienten für den historischen Vergleich ausgewählt; zwei Patienten wurden ausgeschlossen, da diese bereits Midostaurin erhielten. Der pU plante einen

nicht-adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben. Ein direktes Matching zwischen der historischen Kontrollgruppe und den gepoolten Patienten aus den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 erfolgte nicht. Es erfolgte eine Adjustierung für unten genannte Faktoren mittels eines Cox-Modells. Verglichen werden sollte die Zeit von der Diagnose bis zum Tod.

Für die zusammengefasste Analyse der Studien **CPKC412D2201 (N=116)** und **CPKC412A2213 (N=26)** wurden die Daten aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten verwendet, für die ein genaues Diagnosedatum dokumentiert war (N=142). Dies traf auf 89 von insgesamt 142 Patienten zu. Um eine potentielle Heterogenität zwischen den beiden Studien zu berücksichtigen, wurde ein metaanalytischer Ansatz mit zufälligen Effekten verwendet (Momenten-Methode für zufällige Effekte nach DerSimonian und Laird). Ziel war die Schätzung gemeinsamer log-HR und der zugehörigen Standardfehler sowie des Parameters tau zur Abschätzung der Heterogenität.

Folgende Faktoren wurden überprüft, um die Vergleichbarkeit zwischen den Populationen zu bewerten:

- Diagnose von ASM ohne AHN
- Diagnose von SM-AHN
- Diagnose von MCL
- Kit-D816V-Mutation
- Anzahl erhaltener Therapien
- Dauer des Follow-up
- Zeit von Zeitpunkt der Diagnose bis Zeitpunkt letzte ASM/MCL-Behandlung (Midostaurin bei CPKC412D2201 und CPKC412A2213)
- Zeit von Zeitpunkt der Diagnose bis Zeitpunkt erste ASM/MCL-Behandlung
- Alter bei Diagnose

Unter der Annahme, dass zwischen den Studien A2213 und D2201 keine Heterogenität bestand, wurde ein Cox-Regressionsmodell zum Vergleich des Gesamtüberlebens von Midostaurin-behandelten Patienten (D2201 und A2213) mit nicht mit Midostaurin behandelten Patienten (deutsches Register) angewendet, wobei folgende Faktoren im Modell berücksichtigt wurden:

- ASM vs. MCL, AHN ja vs. nein vs. unbekannt
- KIT-D816V-Mutationsstatus ja vs. nein vs. unbekannt
- Anzahl der Therapien ≤ 1 vs. > 1
- Alter bei Diagnose ≤ 65 vs. > 65 vs. fehlend (Kategorie nur für Sensitivitätsanalysen anwendbar)

Berechnete Hazard Ratios (HR) und zugehörige 95%-KI wurden dargestellt, ebenso der Wald-Test mit zweiseitigen p-Werten.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 dargestellt. Die berichteten Ergebnisse der pivotalen **Studie CPKC412D2201** bilden den Datenschnitt vom 01. Dezember 2014 ab. Zu diesem Zeitpunkt lag die mediane Behandlungsdauer von Midostaurin bei 11,4 Monaten (Spanne: 0,3–68,3 Monate). So erhielten etwa 49 % der Patienten für mindestens 12 Monate und etwa 33 % der Patienten für mindestens zwei Jahre Midostaurin. Die mediane Dauer des Follow-up lag bei 43 Monaten (Spanne: 29–70 Monate). Für

die supportive **Studie CPKC412A2213** wird der aktuelle Datenschnitt vom 03. Dezember 2012 herangezogen. Zu diesem Zeitpunkt lag die mediane Behandlungsdauer von Midostaurin bei 9,8 Monaten (Spanne: 0,8–80,1 Monate). So erhielten etwa 46 % der Patienten für mindestens 12 Monate Midostaurin. Die mediane Dauer des Follow-up lag bei 73 Monaten (Spanne: 31–89 Monate).

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt erfüllten 116 Patienten aus 29 Zentren in 12 Ländern die Einschlusskriterien und wurden in die **Studie CPKC412D2201** eingeschlossen. Die Mehrzahl der Patienten wurde in Europa (71 Patienten aus 15 Zentren) und in Nordamerika (37 Patienten aus 11 Zentren) rekrutiert; fünf Patienten in zwei Zentren in Australien und drei Patienten in einem Zentrum in der Türkei. Von den 95 Patienten in der FAS-Population und 74 Patienten der PEP-Population der **Studie CPKC412D2201** wurde die Behandlung mit Midostaurin primär aufgrund einer Progression beendet (37,9 % und 39,3 %). Ein gleiches Bild zeigt sich auch in der **Studie CPKC412A2213**, wonach sechs Patienten (23,1 %) die Behandlung aufgrund einer Progression beendeten (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Allgemeine Angaben zur Studie CPKC412D2201 und CPKC412A2213

Studie	**Studie CPKC412D2201**		**Studie CPKC412A2213**
	Midostaurin FAS n (%)	**Midostaurin PEP n (%)**	**Midostaurin n (%)**
Eingeschlossene und behandelte Patienten			
Insgesamt	116 (100)	89 (100)	26 (100)
Behandlung fortlaufend[1)2)]	21 (18,1)	15 (16,9)	7 (26,9)
Behandlung beendet	95 (81,9)	74 (83,1)	19 (73,1)
Primärer Grund für Beendigung der Behandlung			
Krankheitsprogression	44 (37,9)	35 (39,3)	6 (23,1)
Unerwünschte Ereignisse	28 (24,1)	22 (24,7)	4 (15,4)
Einverständniserklärung zurückgezogen	10 (8,6)	8 (9)	3 (11,5)
Tod	8 (6,9)	7 (7,9)	1 (3,8)
Protokollabweichungen	2 (1,7)	1 (1,1)	-
Lost to follow-up	1 (0,9)	0	-
Administrative Probleme	1 (0,9)	0	-
Abnormale Testresultate	1 (0,9)	1 (1,1)	-
Nicht zufriedenstellender therapeutischer Effekt	-	-	5 (19,2)
FAS-Population (Alle Patienten, denen eine Studienbehandlung zugewiesen wurde)	116 (100)	-	26 (100)
PEP-Population (Alle Patienten des FAS, die die diagnostischen Kriterien für ASM oder MCL erfüllten und mindestens ein messbares C-Finding und/oder eine transfusionsabhängige Anämie, bestätigt durch das SSC, aufwiesen)	-	89 (76,7)	26 (100)[3)]
Safety-Population (Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten)	116 (100)	-	26 (100)

[1)] Studie CPKC412D2201: Cut-off-Datum für den vorliegenden Studienbericht = 01. Dezember 2014; Studie läuft noch.
[2)] Studie CPKC412A2213: Cut-off-Datum für den vorliegenden Studienbericht = 03. Dezember 2012; Studie läuft noch.
[3)] Alle Patienten des FAS, die mindestens 14 Tage die Studienmedikation erhalten hatten und keine wesentlichen Protokollabweichungen aufwiesen, die die Bewertung des primären Endpunkts beeinflussten.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; PEP: Primary efficacy population [dt. Population zur Auswertung der Wirksamkeit]

Gemäß den Einschlusskriterien der pivotalen **Studie CPKC412D2201** mussten Patienten mit ASM und MCL mindestens ein oder mehr messbare C-Findings haben. Aufgrund der Komplexität der Diagnosestellung wurde mit Amendement 2 (23. November 2010) ein SSC etabliert, um die eingeschlossenen Patienten basierend auf den messbaren C-Findings zu bestätigen. Hintergrund war, dass unter den Patienten, die in die Studienphase 1 eingeschlossen wurden, etwa 36 % der Patienten für die Auswertung des Therapieansprechens nicht geeignet waren. Somit wurde mit Amendement 2 die PEP-Population eingeführt, um das Therapieansprechen auf Basis des SSC zu beurteilen, die die diagnostischen Kriterien für ASM oder MCL erfüllten und mindestens ein messbares C-Finding und/oder eine transfusionsabhängige Anämie, bestätigt durch das SSC, aufwiesen. Somit erfolgte die Änderung etwa 22 Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die Studie (6. Januar 2009). Im Gegensatz dazu wurde in der supportiven **Studie CPKC412A2213** kein SSC implementiert, die Bewertung der C-Findings basierte ausschließlich auf einer histologisch dokumentierten ASM oder MCL. Im Gegensatz zu der Zulassungsstudie CPKC412D2201 wurden Transfusionen bei der Beurteilung von C-Findings bei Anämie und Thrombozytopenie nicht berücksichtigt. Folglich unterschied sich auch die Definition der PEP-Population. Diese umfasst alle Patienten des FAS, die mindestens 14 Tage die Studienmedikation erhalten hatten und keine wesentlichen Protokollabweichungen aufwiesen, die die Bewertung des primären Endpunkts beeinflussten.

In der **Studie CPKC412D2201** wurden bei 30 Patienten (25,9 %) schwere Protokollabweichungen dokumentiert. Von diesen wurden 27 Patienten (23,3 %) aus der FAS-Population ausgeschlossen, da diese gemäß SSC-Urteil nicht die Kriterien für eine ASM/MCL-Erkrankung erfüllten. Mit Amendement 2 des Studienprotokolls wurde eine neu initiierte PEP-Population eingeführt, in der die 27 Patienten gemäß SSC-Urteil ausgeschlossen wurden. Ob und inwieweit die Patienten in der FAS-Population die tatsächlichen Einschlusskriterien (siehe Kapitel 2.4) und damit die Diagnose einer systemischen Mastozytose erfüllten, bleibt unklar. Leichte Protokollabweichungen wurden bei 94 Patienten (81 %) dokumentiert. In der **Studie CPKC412A2213** wurden bei allen Patienten (N=26) leichte Protokollabweichungen dokumentiert, die jedoch zu keinem Ausschluss aus dem Analyse-Set führten.

In der **Studie CPKC412D2201** betrug das mediane Alter in der FAS-Population 63 Jahre und in der PEP-Population 65 Jahre (Spanne jeweils: 25 bis 82 Jahre). Zwei Drittel der Patienten waren Männer (FAS: 65,5 %; PEP: 64 %). In der FAS-Population wiesen zu Baseline gemäß der Histopathologie 83 Patienten (71,6 %) eine SM-AHN und 21 Patienten (18,1 %) eine MCL auf, von denen 10 Patienten (8,6 %) eine MCL-AHN aufwiesen. Gemäß den Angaben durch die Prüfer zeigte sich bei 86,2 % der Patienten eine ASM, bei 63,8 % eine SM-AHN und bei 13,8 % eine MCL. Sowohl die Angaben gemäß der Histopathologie als auch die Angaben durch den Prüfer decken sich nicht mit den Angaben im Herstellerdossier Modul 4 (siehe Tabelle 12). Zu Baseline liegen für die FAS-Population keine Angaben zu den C-Findings vor, obwohl diese als zentrales Einschlusskriterium definiert waren (siehe Tabelle 12). Ungefähr ein Drittel erhielt vorher eine antineoplastische Therapie (FAS: 40,5 %; PEP: 33 %).

In der PEP-Population wiesen zu Baseline gemäß der Histopathologie 63 Patienten (70,8 %) eine SM-AHN und 16 Patienten (18 %) eine MCL auf, von denen 6 Patienten (6,7 %) eine MCL-AHN aufwiesen. Gemäß den Angaben durch die Prüfer zeigte sich bei 85,4 % der Patienten eine ASM, bei 61,8 % eine SM-AHN und bei 14,6 % eine MCL. Auch diese Angaben decken sich nicht mit den Angaben im Herstellerdossier Modul 4 (siehe Tabelle 12). Bei Studienbeginn hatten ca. 65 % der Patienten in der PEP mehr als ein messbares C-Finding (siehe Tabelle 12). Ungefähr ein Drittel (36 %) erhielt vorher eine antineoplastische Therapie.

In der **Studie CPKC412A2213** betrug das mediane Alter 64,5 Jahre (Spanne: 24 bis 79 Jahre). Die Mehrzahl der Patienten war männlich (57,7 %), Kaukasier (80,8 %) und hatte einen ECOG-Performance-Status von 2 (38,5 %) gefolgt von 1 (34,6 %). In der FAS-Population wiesen zu Baseline gemäß der Histopathologie 19 Patienten (73,1 %) eine SM-AHN und 6 Patienten (23,1 %) eine MCL auf, von denen 2 Patienten (7,7 %) eine MCL-AHN aufwiesen. Gemäß den Angaben der Prüfer wiesen 17 Patienten den Subtyp ASM-AHN (65,4 %) auf. Patienten mit AHN-Subtyp wiesen am häufigsten eine chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML4; 57 %) auf (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213

Studie	**Studie CPKC412D2201**		**Studie CPKC412A2213**
	Midostaurin FAS (N=116)	**Midostaurin PEP (N=89)**	**Midostaurin FAS (N=26)**
Geschlecht, n (%)			
männlich	76 (65,5)	57 (64)	15 (57,7)
weiblich	40 (34,5)	32 (36)	11 (42,3)
Alter in Jahren, n (%)			
MW (SD)	61,8 (11,8)	63 (11,6)	60,5 (13,2)
Median (min;max)	63 (25;82)	64 (25;82)	64,5 (24;79)
Altersgruppe, n (%)			
< 65 Jahre	65 (56)	46 (51,7)	13 (50)
≥ 65 Jahre	51 (44)	43 (48,3)	13 (50)
≥ 75 Jahre	14 (12,1)	12 (13,5)	-
Ethnie, n (%)			
kaukasisch	111 (95,7)	86 (96,6)	21 (80,8)
schwarz	2 (1,7)	1 (1,1)	-
andere	1 (0,9)	1 (1,1)	4 (15,4)
fehlend	2 (1,7)	1 (1,1)	1 (3,8)
Ethnie (genetisch), n (%)			
hispanisch/Latino	3 (2,6)	3 (3,4)	1 (3,8)
andere	110 (94,8)	85 (95,5)	24 (92,3)
fehlend	3 (2,6)	1 (1,1)	1 (3,8)
ECOG-Performance-Status, n (%)			
0	22 (19)	18 (20,2)	3 (11,5)
1	55 (47,4)	39 (43,8)	9 (34,6)
2	31 (26,7)	25 (28,1)	10 (38,5)
3	8 (6,9)	7 (7,9)	4 (15,4)
advSM-Subtyp[4)5)], n (%)			
ASM	16 (13,8)	16 (18,0)	3 (11,5)
SM-AHN	73 (62,9)	57 (64)	17 (65,4)
MCL	21 (18,1)	16 (18)	6 (23,1)

Studie	Studie CPKC412D2201		Studie CPKC412A2213
	Midostaurin FAS (N=116)	Midostaurin PEP (N=89)	Midostaurin FAS (N=26)
AHN-Subtyp[3], *n (%)*			
HES	1 (0,9)	1 (1,1)	0
CEL	1 (0,9)	1 (1,1)	0
AML	1 (0,9)	0	0
CMML	29 (25)	23 (25,8)	15 (57,7)
andere MDS	12 (10,3)	10 (11,2)	1 (3,8)
MPN	k.A.	k.A.	0
MDS/MPN-U	k.A.	k.A.	3 (11,5)
Lymphome	1 (0,9)	0	k.A.
MPD	9 (7,8)	7 (7,9)	k.A.
andere	26 (22,4)	17 (19,1)	0
Immunohistochemie[2], *n (%)*			
CD117	116 (100)	89 (100)	26 (100)
CD25	112 (96,6)	85 (95,5)	23 (88,5)
CD2	2 (1,7)	2 (2,2)	2 (7,7)
Tryptase	116 (100)	89 (100)	25 (96,2)
andere	2 (1,7)	2 (2,2)	0
Mastzell-Infiltrate im Knochenmark, (%)			
N[1]	116	89	25
MW (SD)	44,7 (24,7)	48,7 (23,7)	43,5 (30,2)
Median (min;max)	40 (3;98)	50 (7,5;98)	50 (5;95)
Serumtryptase-Spiegel (µg/l)			
N[1]	116	89	26
MW (SD)	476,4 (1208,1)	570,6 (1362,2)	405 (346,6)
Median (min;max)	200 (2,4;12069)	236 (26,6;12069)	323 (22;1255)
KIT-Mutationen im SM-Kompartiment, n (%)			
ja	98 (84,5)	77 (86,5)	18 (69,2)
D816V	94 (81)	73 (82)	14 (53,8)
D816Y	3 (2,6)	3 (3,4)	0
andere	1 (0,9)	1 (1,1)	k.A.
unbekannt	k.A.	k.A.	4 (15,4)
nein	13 (11,2)	10 (11,2)	8 (30,8)
KIT-D816-Mutationen im AHN-Kompartiment, n (%)			
ja	29 (25)	25 (28,1)	
D816V	27 (23,3)	23 (25,8)	k.A.
D816Y	2 (1,7)	2 (2,2)	
andere	0	0	
nein	27 (23,3)	21 (23,6)	
Frühere antineoplastische Therapien, n (%)			
ja	47 (40,5)	32 (36)	18 (69,2)
1	27 (23,3)	19 (21,3)	10 (38,5)
2	14 (12,1)	11 (12,4)	2 (7,7)
≥ 3	6 (5,2)	2 (2,2)	6 (23,1)
nein	69 (59,5)	57 (64)	8 (30,8)

Studie	Studie CPKC412D2201		Studie CPKC412A2213
	Midostaurin FAS (N=116)	Midostaurin PEP (N=89)	Midostaurin FAS (N=26)
Art der Therapie vor Studienbeginn, n (%)			
Chemotherapie	21 (18,1)	14 (15,7)	
zielgerichtete Therapie	12 (10,3)	8 (9)	k.A.
Immuntherapie	8 (6,9)	5 (5,6)	
andere	6 (5,2)	5 (5,6)	
Anzahl erfüllter C-Findings, n (%)			
1	k.A.	31 (34,8)	3 (11,5)[3]
2		20 (22,5)	8 (30,8)[3]
≥ 3		38 (42,7)	15 (57,7)[3]
C-Findings, n (%)			
Thrombozytopenie		55 (61,8)	
Hypalbuminämie		48 (53,9)	
Anämie		28 (31,5)	
erhöhter Gesamtbilirubin-Wert		25 (28,1)	k.A.
transfusionsabhängige Anämie	k.A.	20 (22,5)	
Gewichtsverlust		12 (13,5)	
Neutropenie		7 (7,9)	
erhöhter SGPT-Wert (ALT)		6 (6,7)	
erhöhter SGOT-Wert (AST)		2 (2,2)	

[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten
[2] Angaben zu Baseline basieren auf histopathologischen Ergebnissen
[3] Angaben zu Baseline basieren auf Angaben durch die Prüfer
[4] Angaben aus dem Herstellerdossier Modul 4
[5] Inkonsistente Angaben im Herstellerdossier Modul 4. Sowohl die Angaben gemäß der Histopathologie als auch die Angaben durch den Prüfer decken sich nicht mit den Angaben im Herstellerdossier Modul 4.

Abkürzungen: FAS: Full analysis set; k.A. keine Angabe; PEP: Primary efficacy population [dt. Population zur Auswertung der Wirksamkeit]; MW: Mittelwert

Exposition in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213

Die Expositionsdauer für die Studienmedikation Midostaurin lag im Median bei 11,4 Monaten in der **Studie CPKC412D2201** und bei 9,8 Monaten in der **Studie CPKC412A2213**. Dabei wiesen 49,2 % der Patienten aus der Studie CPKC412D2201 und 46,1 % der Patienten aus der Studie CPKC412A2213 eine Expositionsdauer mit der Studienmedikation von > 12 Monaten auf. Die Mehrheit der Patienten (73,3 % in der Studie CPKC412D2201 bzw. 84,6 % in der Studie CPKC412A2213) hatte eine relative Dosisintensität (= absolute Dosisintensität/geplante Dosisintensität*100 von > 90 % (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Exposition mit der Studienmedikation anhand der Safetypopulation in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213

Studie	CPKC412D2201 (N=116)	CPKC412A2213 (N=26)
Exposition, Monate		
n	116	26
MW (SD)	18,7 (17,71)	21,4 (24,28)
Median (min;max)	11,4 (0,3;68,3)	9,8 (0,8;80,1)
Expositionskategorien, Monate, n (%)		
< 3	25 (21,6)	7 (26,9)
3 bis < 6	15 (12,9)	4 (15,4)

Studie	CPKC412D2201 (N=116)	CPKC412A2213 (N=26)
6 bis < 12	19 (16,4)	3 (11,5)
12 bis < 18	9 (7,8)	1 (3,8)
18 bis < 24	9 (7,8)	2 (7,7)
≥ 24	39 (33,6)	9 (34,6)
Durchschnittliche tägliche Dosis (mg)		
Mittelwert (SD)	183,6 (30,84)	197,9 (5,33)
Median (min;max)	198,7 (66,9;271,4)	200 (176,1;200)
Relative Dosisintensität[1)], n (%)		
< 70 %	12 (10,3)	k.A.
70–90 %	19 (16,4)	2 (7,7)
> 90 %	85 (73,3)	22 (84,6)
MW (SD)	91,8 (15,42)	98 (4,33)
Median (min;max)	99,4 (33,5;135,7)	99,9 (84,4;100)

[1)] Relative Dosisintensität = absolute Dosisintensität/geplante Dosisintensität*100

Abkürzungen: max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert

Antineoplastische Therapie seit Ende der Behandlung

In der CPKC412D2201-Studie erhielten insgesamt 35 (39,3 %) Patienten der PEP-Population und 46 (39,7 %) der FAS-Population eine antineoplastische Therapie nach Behandlungsende. Dies war bei 8 (30,8 %) Patienten in der CPKC412A2213-Studie der Fall. Welche Therapien das im Einzelnen umfasste, ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Antineoplastische Therapie nach Beendigung der Behandlung ≥ 4 % in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 (nach ATC-Klasse und Preferred Term)

ATC-Klasse, Preferred Term, n (%)	CPKC412D2201 PEP (N=89)	CPKC412D2201 FAS (N=116)	CPKC412A2213 (N=26)
Jegliche ATC-Klasse	**35 (39,3)**	**46 (39,7)**	**8 (30,8)**
Purinanaloga	**20 (22,2)**	**28 (24,1)**	**7 (26,9)**
Cladribin	18 (20,2)	24 (20,7)	7 (26,9)
Pyrimidinanaloga	**12 (13,5)**	**15 (12,9)**	**1 (3,8)**
Decitabin	2 (2,2)	8 (6,9)	1 (3,8)
Azacitidin	7 (7,9)	10 (8,6)	k.A.
Cytarabin	7 (7,9)	2 (1,7)	k.A.
Anthrazykline und ähnliche Substanzen[1)]	**3 (3,4)**	**5 (4,3)**	**k.A.**
Kortikosteroide (allgemein) [1)]	**4 (4,5**	**7 (6)**	**k.A.**
Andere antineoplastische Mittel	**4 (4,5)**	**6 (5,2)**	**k.A.**
Hydroxycarbamid	4 (4,5)	6 (5,2)	k.A.
Nicht-medikamentöse Therapien und Prozeduren[1)]	**4 (4,5)**	**7 (6)**	**k.A.**
Interferon	**4 (4,5)**	**4 (3,4)**	**k.A.**
Interferon α	1 (1,1)	1 (0,9)	k.A.
Interferon α-2B	1 (1,1)	1 (0,9)	k.A.
PEG Interferon α-2B	2 (2,2)	2 (1,7)	k.A.
Proteinkinase-Inhibitoren	**12 (13,5)**	**13 (11,2)**	**k.A.**
Midostaurin	8 (9)	8 (6,9)	k.A.

[1)] Kein Preferred Term wurde mit ≥ 4 % der Patienten beobachtet.

Begleitmedikation während der Studie

Alle Patienten in der **CPKC412D2201**-Studie erhielten eine Begleitmedikation. Dabei wurden insbesondere folgende Begleitmedikationen (> 30 %), dargestellt nach Wirkstoffklasse nach ATC-Code, verabreicht: Anilide (50,9 %), davon am häufigsten Paracetamol (50 %), Antibiotika (46,6 %), Antihistamine zur topischen Anwendung (37,9 %), Antiinfektiva (31,9 %), Antipneumosiva (37,9 %), Benzodiazepin-Derivate (44,8 %), Penizillin-Kombinationen inkl. Beta-Lactamase (34,5 %), Kortikosteroide (33,6 %) bzw. Glukosteroide (59,5 %), lokal wirkende Kortikosteroide (47,4 %), davon am häufigsten Prednison (32,8 %), schwach wirksame Kortikosteroide (35,3 %), Elektrolytausgleichslösungen (37,9 %), Fluorchinolone (41,4 %), H2-Antagonisten (60,3 %), homöopathische Mittel (52,6 %), nicht-medikamentöse Therapien/Prozeduren (43,1 %), osmotisch wirkende Abführmittel (30,2 %), andere Mittel zur lokal oralen Behandlung (45,7 %), andere Antibiotika zur topischen Anwendung (33,6 %), andere Ophthalmika (50 %), Piperazinderivate (35,5 %), Kalium (34,5 %), Antiemetika (46,6 %), davon am häufigsten Metoclopramid (31 %), Protonenpumpeninhibitoren (68,1 %), davon am häufigsten Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat (33,6 %), Serotoninantagonisten (82,8 %), davon am häufigsten Ondansetron (46,6 %), Lösungen, die das Elektrolytgleichgewicht beeinflussen (40,5 %), Sulfonamide (50,9 %), davon am häufigsten Furosemid (44 %).

Alle Patienten in der **CPKC412A2213**-Studie erhielten eine Begleitmedikation. Dabei wurden insbesondere folgende Begleitmedikationen (> 30 %), dargestellt nach Wirkstoffklasse nach ATC-Code, verabreicht: Aminoalkylether (38,5 %), davon am häufigsten Diphenhydramin-Kombinationen (30,8 %), Anilide (84,6 %), davon am häufigsten Paracetamol (61,5 %), Antibiotika (50 %), Antihistaminika zur topischen Anwendung (34,6 %), Antiinfektiva und Antiseptika zur lokalen/oralen Behandlung (30,8 %), Antiinfektiva zur Behandlung der Akne (34,6 %), Benzodiazepin-Derivate (61,5 %), davon am häufigsten Lorazepam (57,7 %), Kortikosteroide (30,8 %) bzw. Glukokortikoide (57,7 %), lokal wirkende Kortikosteroide (57,7 %), davon am häufigsten Prednison (46,2 %), Elektrolytausgleichslösungen (69,2 %), davon am häufigsten Kaliumchlorid (46,2 %), Fluorchinolone (46,2 %), davon am häufigsten Levofloxacin (42,3 %), H2-Antagonisten (80,8 %), davon am häufigsten Famotidin (53,8 %), natürliche Opiumalkaloide (42,3 %), davon am häufigsten Vicodin (38,5 %), andere Substanzen zur lokal oralen Behandlung (42,3 %), andere Antidepressiva (30,8 %), andere Antiemetika (84,6 %), davon am häufigsten Prochlorperazin (73,1 %), andere Antiemetika für den systemischen Gebrauch (76,9 %), davon am häufigsten Loratadin (42,3 %), andere Ophthalmika (65,4 %), Piperazinderivate (76,9 %), davon am häufigsten Prochlorperazin (73,1 %), Protonenpumpeninhibitoren (57,7 %), davon am häufigsten Pantoprazol (30,8 %), Serotoninantagonisten (96,2 %), davon am häufigsten Ondansetron (80,8 %), Weichmacher (46,2 %), davon am häufigsten Docusat-Natrium (46,2 %), Lösungen, die das Elektrolytgleichgewicht beeinflussen (53,8 %), Sulfonamide (50 %), davon am häufigsten Furosemid (46,2 %), nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Mittel (42,3 %), davon am häufigsten Alexandrinische Senna (34,6 %).

Registerstudie – Historische Kontrollgruppe

Für die zusammengefasste Analyse der Studien **CPKC412D2201 (N=116)** und **CPKC412A2213 (N=26)** wurden die Daten aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten verwendet, für die ein genaues Diagnosedatum dokumentiert war (N=142). Dies traf auf 89 von insgesamt 142 Patienten zu. Das Register umfasst insgesamt 48 Patienten mit ASM oder MCL mit und ohne AHN. Von diesen wurden 46 Patienten für den historischen Vergleich ausgewählt; zwei Patienten wurden ausgeschlossen, da diese bereits Midostaurin erhielten.

Die zu vergleichenden Patientenpopulationen (Studienpool der zwei einarmigen Studien [N=89] vs. Register [N=46]) sind nur bedingt vergleichbar. So war u. a. der Anteil der Patienten über 65 Jahre im Register höher als in den Studien (67,4 % vs. 41,6 %). Informationen zu früheren Therapien (außer der Anzahl), Begleitmedikationen, Vorerkrankungen oder der historisch-zeitlichen Beobachtungszeiträume (wie Jahreszahlen der Diagnosezeitpunkte) liegen für die historische Kontrollgruppe nicht vor (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 vs. Registerstudie

Studie	**CPKC412D2201/ CPKC412A2213 (N=89)**	**Registerstudie (N=46)**
Alter zum Diagnosezeitpunkt, n (%)		
≤ 65 Jahre	52 (58,4)	15 (32,6)
> 65 Jahre	37 (41,6)	31 (67,4)
advSM-Subtyp, n (%)		
ASM	16 (18)	12 (26,1)
SM-AHN	59 (66,3)	29 (63)
MCL	14 (15,7)	5 (10,9)
Zeitraum von Diagnose bis Studieneinschluss (in Monaten)		
ASM		
MW (SD)	4,7 (1,2)	
Median (min;max)	2,8 (0,1;13,3)	
SM-AHN		
MW (SD)	9,8 (3,1)	
Median (min;max)	2,3 (0,1;156,8)	k.A.
MCL		
MW (SD)	4,3 (2,7)	
Median (min;max)	1 (0,1;39,1)	
KIT-D816-Mutationen, n (%)		
D816 negativ	15 (16,9)	2 (4,3)
D816 positiv	73 (82)	44 (95,7)
D816V	67 (75,3)	44 (95,7)
andere	6 (6,7)	0
unklar	1 (1,1)	0
Follow-up-Zeitraum[1)] (in Monaten)		
MW (SD)	60,7 (2,8)	58,6 (5,1)
Median (min;max)	53,6 (31,6;215)	54,9 (1,9;150,4)
Anzahl bereits erhaltener Therapien, n (%)		
0	0	4 (8,7)
1	39 (43,8)	11 (23,9)
2	29 (32,6)	16 (34,8)
3	12 (13,5)	6 (13)
≥ 4	9 (10,1)	9 (19,6)
MW (SD)	1,9 (0,1)	2,2 (0,2)
Median (min;max)	2 (1;5)	2 (0;5)
Zeitraum von Diagnose bis zum Beginn der ersten ASM/MCL-Therapie (in Monaten)[2)]		
MW (SD)	0,4 (2,3)	-4,1 (4,6)
Median (min;max)	0,8 (-44,6;156,8)	0,6 (-196,9;9,5)

Studie	CPKC412D2201/ CPKC412A2213 (N=89)	Registerstudie (N=46)
Zeitraum von Diagnose bis zum Beginn der letzten ASM/MCL-Therapie (in Monaten) [2)]		
MW (SD)	8,1 (2,1)	9,9 (2,5)
Median (min;max)	2,2 (0,1;156,8)	5,5 (-47,5;50,5)

[1)] Zeitraum Follow-up = Cut-off Datum – Diagnosedatum / 30,4375
[2)] In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben von Seiten des pU, weshalb hier negative numerische Werte angegeben werden. Es ist zu vermuten, dass die negativen Vorzeichen daraus resultieren könnten, wenn der Beginn der Therapie vor dem Diagnosezeitpunkt liegt.

Abkürzungen: k.A.: keine Angaben; max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert

2.6.2 Mortalität

Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das mediane Gesamtüberleben der PEP-Population in der **Studie CPKC412D2201** betrug 26,8 Monate und in der FAS-Population 28,7 Monate. In der **Studie CPKC412A2213** lag das mediane Gesamtüberleben bei 40 Monaten. Im Modul 4 des Herstellerdossiers werden zusätzlich spätere Auswertungen der **Studie CPKC412A2213,** basierend auf einem Datenschnitt vom 1. März 2017, dargestellt. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde das mediane Gesamtüberleben von 40 Monaten (95%-KI 27,3; 52,7) bestätigt. Nach 24 Monaten waren in beiden Studien noch über 50 % der Patienten am Leben (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Gesamtüberleben in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213

Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213	Studie CPKC412D2201		Studie CPKC412A2213
	Midostaurin PEP (N=89)	Midostaurin FAS (N=116)	Midostaurin FAS (N=26)
Ereignisse, n (%)	54 (60,7)	67 (57,8)	11 (42,3)
Medianes Überleben in Monaten [95%-KI]	26,8 [17,6; 34,7]	28,7 [20,3; 38,0]	40 [19,2; n. b.]
Anteil Patienten ohne Ereignis (Tod) [95%-KI]			
nach 6 Monaten	89,6 [81,0; 94,5]	90,3 [83,2; 94,5]	88,5 [68,4; 96,1]
nach 12 Monaten	70,2 [59,2; 78,8]	74,8 [65,6; 81,9]	76,9 [55,7; 88,9]
nach 18 Monaten	59,1 [47,8; 68,8]	61,9 [52,1; 70,2]	73,1 [51,7; 86,2]
nach 24 Monaten	50,5 [39,3; 60,7]	52,5 [42,7; 61,4]	61,8 [38,6; 78,5]
nach 5 Jahren[1)]	26,1 [14,6; 39,2]	k. A.	k. A.

[1)] Aus Modul 4 des Herstellerdossiers extrahiert.

Abkürzungen: k. A: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population; n. b.: nicht bestimmbar

Subgruppenanalysen

Für die FAS-Population der **Studie CPKC412D2201** wurden für keinen Endpunkt Subgruppenergebnisse berichtet. Nachfolgend sind in Tabelle 17 die a priori definierten Subgruppen zum Gesamtüberleben für die PEP-Population (N=89) dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenergebnisse der **Studie CPKC412A2213** werden aufgrund der geringen Fallzahl nicht berichtet.

Die Betrachtung der Ergebnisse nach Subtyp der Erkrankung zeigte ein medianes Gesamtüberleben der ASM-Patienten von 51,1 Monaten. Bei SM-AHN-Patienten lag dieses bei 20,7 Monaten und bei MCL-Patienten bei 9,4 Monaten (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben in der Studie CPKC412D2201

Studie CPKC412D2201	PEP-Population (N=89)			
	n (%)	Median in Monaten [95%-KI]	Anteil Patienten ohne Ereignis nach 12 Monaten, % [95%-KI]	Anteil Patienten ohne Ereignis nach 24 Monaten, % [95%-KI]
SM-Subtyp				
ASM (N=16)	5 (31,3)	51,1 [28,7; n.b.]	93,3 [61,3; 99,0]	86,2 [55,0; 96,4]
SM-AHN (N=57)	39 (68,4)	20,7 [16,3; 33,9]	70,2 [56; 80,6]	33,7 [12,3; 56,8]
MCL (N=16)	10 (62,5)	9,4 [7,5; n.b.]	47,1 [21,6; 69,1]	33,7 [12,3; 56,8]
ASM oder MCL				
ASM (N=73)	44 (60,3)	28,7 [18,2; 38]	75,4 [63,4; 83,9]	54,3 [41,7; 65,2]
MCL (N=16)	10 (62,5)	9,4 [7,5; n.b.]	47,1 [21,6; 69,1]	33,7 [12,3; 56,8]
ASM oder MCL mit oder ohne AHN				
mit AHN (N=63)	42 (66,7)	20,7 [16; 33,9]	69,5 [56; 79,6]	45,2 [32,1; 57,3]
ohne AHN (N=15)	7 (46,7)	51,1 [9,8; n.b.]	80,0 [50; 93,1]	66,7 [37,5; 84,6]
KIT-D816V-Mutation im SM-Kompartiment				
positiv (N=73)	40 (54,8)	33,9 [20,7; 42]	78,1 [66,3; 86,2]	56,6 [43,9; 67,5]
negativ/unbekannt (N=16)	14 (87,5)	10,0 [6,9; 17,4]	37,5 [15,4; 59,8]	25,0 [7,8; 47,2]
KIT-D816V-Mutation im AHN-Kompartiment				
positiv (N=23)	14 (60,9)	32,2 [15,4; 44,4]	81,3 [57,6; 92,6]	52,6 [29,9; 71,1]
negativ/unbekannt (N=66)	40 (60,6)	23,3 [16,3; 34,7]	66,5 [53,3; 76,7]	49,9 [36,9; 61,6]
Frühere Therapien für SM oder AHN				
ja (N=37)	22 (59,5)	20,3 [11,3; 44,4]	68,0 [49,7; 80,9]	46,4 [29; 62,1]
nein (N=52)	32 (61,5)	28,0 [17,6; 42]	71,8 [57; 82,2]	53,3 [38,5; 66]

Abkürzungen: k. A: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population; n. b.: nicht bestimmbar

Historischer Vergleich: Studie CPKC412D2201/CPKC412A2213 vs. Register

Die Definition des Endpunkts Gesamtüberleben in dem historischen Vergleich differiert von der Definition des Gesamtüberlebens in den einarmigen Studien CPKC412D2201/CPKC412A2213. Während in der Analyse der einarmigen Studien das Gesamtüberleben definiert war als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten, war das Gesamtüberleben für den historischen Vergleich definiert als Zeitpunkt von der Diagnose bis zum Tod des Patienten. Zensiert wurden Patienten, die zum Analysezeitpunkt noch am Leben waren (Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts). Folgende Datenschnitte der einarmigen Studien und des Registers wurden für den historischen Vergleich herangezogen:

- CPKC412D2201: 1. Dezember 2014
- CPKC412A2213: 3. Dezember 2012
- Register: 8. April 2015.

Die Datenschnitte der einarmigen Studien entsprechen denen, die für die vorliegende Nutzenbewertung der zwei einarmigen Studien zur Verfügung standen. Während das mediane Gesamtüberleben in der FAS- und PEP-Population der pivotalen Studie D2201 bei 28,7 bzw. 26,8

Monaten und in der supportiven Studie A2213 bei 40 Monaten lag, betrug dieses gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 42,6 Monate in der gepoolten Studienpopulation (N=89) und in der Registerkohorte (N=46) 24 Monate (siehe Tabelle 16 und Tabelle 18).

Das nicht-adjustierte Hazard Ratio für Midostaurin vs. Register betrug 0,62 (95%-KI: 0,39; 0,98; p=0,0204 [einseitig]) (siehe Tabelle 18, siehe Abbildung 2). Eine Rationale für das einseitige Testen fehlt von Seiten des pU. Zwischen den Studien D2201 und A2213 zeigte sich keine Heterogenität (Tau=0). Das adjustierte Hazard Ratio für Midostaurin vs. Register betrug 0,512 (95%-KI: 0,299; 0,9877; p=0,0147 [zweiseitig]) (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Gesamtüberleben in den Studien CPKC412D2201/CPKC412A2213 vs. Register

CPKC412D2201/CPKC412A2213 vs. Register	**CPKC412D2201/ CPKC412A2213 (N=89)**	**Register (N=46)**
Ereignisse, n (%)	47 (52,8)	29 (63)
Nicht-stratifiziertes medianes Überleben in Monaten [95%-KI]	42,6 [31; 53,9]	24 [13; 39,5]
Anteil Patienten ohne Ereignis (Tod) [95%-KI]		
nach 12 Monaten	81,8 [72,1; 88,4]	68,3 [52,3; 79,8]
nach 24 Monaten	69,3 [58,3; 78,0]	52,7 [36,5; 66,6]
nach 36 Monaten	57,3 [45,8; 67,3]	40,4 [24,7; 55,5]
nach 60 Monaten	32,8 [20,1; 46,1]	32,8 [8,1; 37,4]
Nicht-adjustiertes HR [95%-KI][1]; p-Wert[3]	0,62 [0,39; 0,98]; p=0,0204	
Adjustiertes HR [95%-KI][1)2)]; p-Wert[4]	0,512 [0,299; 0,9877]; p=0,0147	

[1] Cox Proportional Hazards Models
[2] Berücksichtigte Adjustierungsfaktoren: ASM vs. MCL, AHN ja vs. nein vs. unbekannt; KIT-D816V-Mutationsstatus ja vs. nein vs. unbekannt; Anzahl der Therapien ≤ 1 vs. > 1; Alter bei Diagnose ≤ 65 vs. > 65
[3] Log-Rank-Test (einseitig)
[4] Log-Rank-Test (zweiseitig)

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k. A: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population; n. b.: nicht bestimmbar

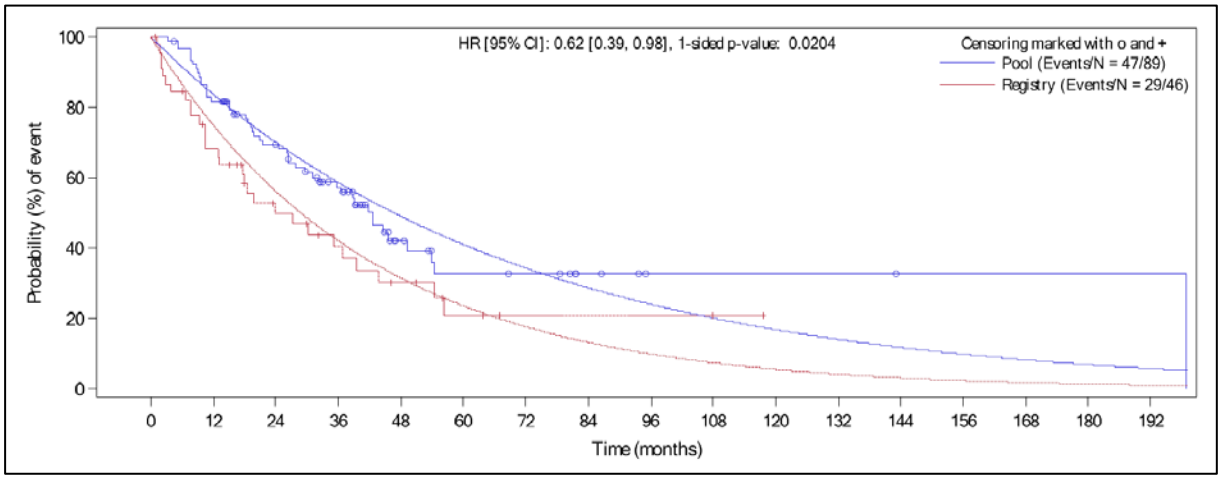


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben

Subgruppenanalysen

In Tabelle 19 sind nachfolgend die Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben seit Zeitpunkt der Diagnose dargestellt.

Tabelle 19: Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben seit Zeitpunkt der Diagnose in den Studien CPKC412D2201/CPKC412A2213 vs. Register

Subgruppe	HR [95%-KI], p-Wert*
ASM ohne AHN-Patienten CPKC412D2201/CPKC412A2213 (n=16) deutsche Registerstudie (n=12)	0,64 [0,19; 2,22], 0,2420
SM-AHN-Patienten CPKC412D2201/CPKC412A2213 (n=59) deutsche Registerstudie (n=29)	0,50 [0,30; 0,86], 0,0058
MCL-Patienten CPKC412D2201/CPKC412A2213 (n=14) deutsche Registerstudie (n=5)	1,08 [0,22; 5,34], 0,5367
KIT-D816V-positive Patienten CPKC412D2201/CPKC412A2213 (n=67) deutsche Registerstudie (n=44)	0,53 [0,32; 0,88], 0,0069
Patienten ≤ 65 Jahre zum Diagnosezeitpunkt CPKC412D2201/CPKC412A2213 (n=52) deutsche Registerstudie (n=15)	0,72 [0,32; 1,61], 0,2135
Patienten > 65 Jahre zum Diagnosezeitpunkt CPKC412D2201/CPKC412A2213 (n=37) deutsche Registerstudie (n=31)	0,72 [0,40; 1,29], 0,1344

* einseitiger p-Wert

Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben seit Beginn der letzten Therapie für ASM/MCL

Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um den Effekt von Midostaurin im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe bezogen auf den Endpunkt Gesamtüberleben seit

Beginn der letzten Therapie für ASM/MCL zu untersuchen. Hierfür wurden folgende Patientenpopulationen herangezogen:

- PEP-Population der pivotalen Studie CPKC412D2201: N=89
- FAS-Population der supportiven Studie CPKC412A2213: N=26
- Alle Patienten aus dem Register, die bisher noch nie Midostaurin erhalten hatten und bei denen ein Datum der letzten Therapie für ASM/MCL vorlag: N=42

In diese Analyse gingen aus den Studien CPKC412D2201 (N=89) und CPKC412A2213 (N=26) insgesamt 115 Patienten sowie weitere 42 Patienten aus der deutschen Registerstudie ein. Unklar ist, weshalb nicht ebenfalls für die pivotale Studie CPKC412D2201 die FAS-Population (N=116), analog der Primäranalyse des Gesamtüberlebens für den historischen Vergleich, herangezogen wurde. Somit handelt es sich um einen anderen Studienpool der zwei einarmigen Interventionsstudien (N=89 vs. N=115) und der Registerstudie (N=46 vs. N=42).

Im Gesamtüberleben seit Beginn der letzten Therapie zeigte sich ein HR von 0,59 (95%-KI, 0,33; 1,05) mit einem einseitigen p-Wert von 0,0364. Zwischen den Studien D2201 und A2213 zeigte sich Heterogenität (Tau=0,054). Der Kaplan-Meier-Schätzer betrug für das mediane Gesamtüberleben 28,7 Monate (95%-KI, 19,2; 38,6) für Midostaurin und 9 Monate (95%-KI, 3,9; 35,6) für Placebo. Eine mögliche Heterogenität zwischen den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 wurde nicht berücksichtigt.

Die multivariate Auswertung mit wiederum 115 Patienten aus den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 sowie 42 Patienten aus der deutschen Registerstudie ergab ein adjustiertes HR von 0,376 (95%-KI, 0,218; 0,649) mit einem zweiseitigen p-Wert von 0,0004. Patienten mit fehlendem Diagnosedatum wurden als missing gewertet. Weitere statistisch signifikanten Ergebnisse zeigten sich für die Gruppenvergleiche ≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre (HR=0,593 [95%-KI 0,360; 0,977], p-Wert=0,0403), AHN ja vs. nein (HR=2,728 [95%-KI 1,427; 5,214], p-Wert=0,0024) sowie Mutation ja vs. nein (HR=0,524 [95%-KI, 0,304; 0,902], p-Wert=0,0196). In allen multivariaten Analysen wurde eine mögliche Heterogenität zwischen den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 nicht berücksichtigt.

2.6.3 Morbidität

Therapieansprechen

Das Therapieansprechen war der primäre Endpunkt in beiden Studien. Allerdings unterschied sich die Operationalisierung hinsichtlich des Zeitpunkts der Bewertung. Während in der **Zulassungsstudie CPKC412D2201** die Bewertung der Gesamtansprechraten (beträchtliches oder partielles Ansprechen) während der ersten 6 Zyklen bewertet wurde, erfolgte dies in der **Studie CPKC412A2213** während der ersten 2 Zyklen.

In der **Studie CPKC412D2201** lag die Gesamtansprechrate während der ersten 6 Behandlungszyklen in der PEP-Population bei 59,6 % (95%-KI 48,6; 69,8] und in der FAS-Population bei 45,7 % (95%-KI 36,4; 55,2). In der PEP-Population erreichten zwei Drittel der Patienten mit Therapieansprechen ein beträchtliches Ansprechen, ein Drittel ein partielles Ansprechen. In der PEP-Population erreichten 53 Patienten während der ersten 6 Behandlungszyklen eine Gesamtansprechrate (MR oder PR) von 59,6 % (95%-KI 48,6; 69,8). In der **Studie CPKC412A2213** lag die Gesamtansprechrate während der ersten zwei

Behandlungszyklen bei 73,1 %, wovon ebenfalls zwei Drittel der Patienten ein beträchtliches Ansprechen und ein Drittel ein partielles Ansprechen erreichten (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Ergebnisse zum Therapieansprechen in den Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213

Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213	**Studie CPKC412D2201**		**Studie CPKC412A2213**
	Midostaurin PEP (N=89)	**Midostaurin FAS (N=116)**	**Midostaurin FAS (N=26)**
Beträchtliches Ansprechen (MR)[1)]			
n (%)	40 (44,9)	40 (34,5)	13 (50)
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)	k.A.
Partielles Ansprechen (PR)[2)]			
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)
nicht spezifiziert	0	0	0
Gesamtansprechrate ORR (MR+PR)[3)]			
n (%)	53 (59,6)	53 (45,7)	19 (73,1)
[95%-KI][6)]	[48,6; 69,8]	[36,4; 55,2]	[52,2; 88,4]
p-Wert[7)]	< 0,001	< 0,001	k.A.
Stabile Erkrankung (SD)[4)]*, n (%)*	11 (12,4)	11 (9,5)	6 (23,1)
Fortschreitende Erkrankung (PD)[5)]*, 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 (%)	64 (71,9)	64 (55,2)	k.A.
[95%-KI]	[61,4; 80,9]	[45,7; 64,4]	

[1)] Vollständiger Rückgang mindestens eines C-Findings und keine Progression in den anderen C-Findings. Das C-Finding mit dem besten Ansprechen ist maßgeblich.
[2)] Messbare Verbesserung in mindestens einem C-Finding und keine Progression in den anderen C-Findings. Das C-Finding mit dem besten Ansprechen ist maßgeblich.
[3)] Zusammengesetzte Ansprechrate unter Berücksichtigung aller Patienten, die ein beträchtliches Ansprechen oder ein partielles Ansprechen erreicht haben.
[4)] Stabile Erkrankung (SD, stable disease): C-Findings ohne Veränderung gemäß MR, PR oder Progression
[5)] Fortschreitende Erkrankung (PD, progressive disease): Progression in einem oder mehreren bereits bestehenden oder neuen C-Findings um mehr als 20 % (bestätigt nach frühestens 28 Tagen)
[6)] Exaktes (Clopper-Pearson) Konfidenzintervall
[7)] Zweiseitiger Test, H_0-Hypothese: ORR ≤ 30 %

Subgruppenanalysen

Für die FAS-Population der **Studie CPKC412D2201** wurden für keinen Endpunkt Subgruppenergebnisse berichtet. Nachfolgend sind in Tabelle 21 die a priori definierten Subgruppen zum Therapieansprechen für die PEP-Population (N=89) dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie CPKC412A2213 werden aufgrund der geringen Fallzahl nicht berichtet.

Tabelle 21: Subgruppenanalysen für das Therapieansprechen in der Studie CPKC412D2201

Studie CPKC412D2201	**PEP (N=89) ORR [95%-KI]**
ASM oder MCL	
ASM (N=73)	61,6 [49,5; 72,8]
MCL (N=16)	50 [24,7; 75,3]
ASM oder MCL mit oder ohne AHN	
mit AHN (N=63)	57,1 [44; 69,5]
ohne AHN (N=15)	73,3 [44,9; 92,2]
Alter	
< 65 Jahre (N=46)	58,7 [43,2; 73]
≥ 65 Jahre (N=43)	60,5 [44,4; 75]
Geschlecht	
männlich (N=57)	54,4 [40,7; 67,6]
weiblich (N=32)	68,8 [50; 83,9]
Ethnie	
Kaukasier (N=86)	59,3 [48,2; 69,8]
andere (N=3)	66,7 [9,4; 99,2]
KIT-D816V-Mutation im SM-Kompartiment	
positiv (N=73)	63 [50,9; 74]
negativ/unbekannt (N=16)	43,8 [19,8; 70,1]
Frühere Therapien für SM oder AHN	
ja (N=37)	62,2 [44,8; 77,5]
nein (N=52)	57,7 [43,2; 71,3]

Mediatorbedingte Symptome

Die mediatorbedingten Symptome wurden ausschließlich in der **Zulassungsstudie CPKC412D2201** erhoben. Am häufigsten traten zu Baseline und damit vor Beginn der Studienbehandlung Aszites, Diarrhö, Bauchschmerzen bzw. -krämpfe, Urtikaria pigmentosa und Übelkeit auf (jeweils ≥ 30 %).

Nach 12 Zyklen verringerte sich um mehr als 5 % die Häufigkeit von Aszites, Urtikaria pigmentosa, Diarrhö, Bauchkrämpfen, Hitzewallungen, neurologischen Symptomen und schwerer Osteopenie/ Osteoporose. Ein Anstieg in der Häufigkeit nach 12 und 24 Zyklen um über 5 % wurde beim Symptom Übelkeit und Pruritus bzw. Quaddelbildung beobachtet (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Ergebnisse zu den mediatorbedingten Symptomen der Studie CPKC412D2201 auf Basis der PEP-Population (N=89)

Studie CPKC412D2201	**Baseline N=53[1)]**	**Nach 12 Zyklen N=31[1)]**	**Nach 24 Zyklen N=24[1)]**
Aszites, n (%)	21 (39,6)	3 (9,7)	3 (12,5)
Diarrhö, n (%)	19 (35,8)	8 (25,8)	10 (41,7)
Bauchschmerzen/-krämpfe, n (%)	18 (34)	3 (9,7)	5 (20,8)
Urtikaria pigmentosa, n (%)	18 (34)	6 (19,4)	7 (29,2)
Übelkeit, n (%)	16 (30,2)	17 (54,8)	12 (50)
Schmerzen im Bewegungsapparat, n (%)	12 (22,6)	7 (22,6)	9 (37,5)
Erbrechen, n (%)	12 (22,6)	8 (25,8)	6 (25)

Studie CPKC412D2201	Baseline N=53[1)]	Nach 12 Zyklen N=31[1)]	Nach 24 Zyklen N=24[1)]
Hitzewallungen, n (%)	12 (22,6)	5 (16,1)	4 (16,7)
Neurologische Symptome, n (%)	10 (18,9)	2 (6,5)	5 (20,8)
Pruritis/Quaddelbildung, n (%)	9 (17,0)	7 (22,6)	8 (33,3)
Schwere Osteopenie/Osteoporose, n (%)	8 (15,1)	2 (6,5)	4 (16,7)
Psychiatrische/psychologische Symptome, n (%)	7 (13,2)	4 (12,9)	6 (25)
Schmerzen, n (%)	6 (11,3)	3 (9,7)	3 (12,5)
Peptische Ulzera mit und ohne Blutungen, n (%)	4 (7,5)	1 (3,2)	2 (8,3)
Episodische Anaphylaxie/ (Beinahe-)Ohnmacht mit Hitzewallungen und Tachykardie, n (%)	4 (7,5)	1 (3,2)	3 (12,5)

[1)] Anzahl Patienten mit mindestens einem Wert

1 Zyklus entspricht 28 Tagen.

Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)

Die Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS) wurde ausschließlich in der **Zulassungsstudie CPKC412D2201** erhoben. In der FAS-Population lag die mittlere Veränderung in den einzelnen Skalen bei -0,4 bis -0,5 Punkten, was eine Verbesserung anzeigt, sowohl nach 6 bzw. 12 Zyklen.

Von den 89 Patienten in der PEP-Population wiesen 80 Patienten einen Baselinewert auf, welcher bei 78 Patienten größer als 0 war. Darüber hinaus konnten insgesamt 52 Patienten über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen beobachtet werden, von denen 38,5 % der Patienten eine mindestens 50-prozentige Verbesserung im MSAS-Gesamtwert; 51 % im Global Distress Index; 37,3 % im PHYS und 44,7 % im PSYCH im Vergleich zum Ausgangswert für mindestens 168 Tage erreichten. Die mittlere Veränderung lag in den einzelnen Skalen bei -0,4 bis -0,5 Punkten, was eine Verbesserung anzeigt, sowohl nach 6 bzw. 12 Zyklen (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Ergebnisse zur MSAS[1)] der Studie CPKC412D2201

Studie CPKC412D2201	Midostaurin PEP (N=89)	Midostaurin FAS (N=116)
Gesamt-MSAS[2)]		
Baseline, n MW (SD)	80 1 (0,6)	107 1 (0,6)
Veränderung gegenüber Baseline nach 6 Zyklen, n MW (SD)	53 -0,4 (0,6)	70 -0,4 (0,6)
Veränderung gegenüber Baseline nach 12 Zyklen, n MW (SD)	41 -0,4 (0,5)	56 -0,4 (0,5)
Patienten mit einer Verbesserung im TMSAS um ≥ 50 %[6)], n/N[7)] (%)	20/52 (38,5)	k.A.
MSAS Global Distress Index[3)]		
Baseline, n MW (SD)	80 1,1 (0,7)	107 1,1 (0,7)
Veränderung gegenüber Baseline nach 6 Zyklen, n MW (SD)	52 -0,5 (0,6)	69 -0,4 (0,6)
Veränderung gegenüber Baseline nach 12 Zyklen, n MW (SD)	41 -0,5 (0,7)	56 -0,5 (0,7)
Patienten mit einer Verbesserung im MSAS GDI um ≥ 50 %[6)], n/N[7)](%)	25/49 (51)	k.A.

Studie CPKC412D2201	Midostaurin PEP (N=89)	Midostaurin FAS (N=116)
MSAS PHYS[4)]		
Baseline, n MW (SD)	80 1,1 (0,7)	107 1,1 (0,7)
Veränderung gegenüber Baseline nach 6 Zyklen, n MW (SD)	53 -0,4 (0,6)	70 -0,4 (0,7)
Veränderung gegenüber Baseline nach 12 Zyklen, n MW (SD)	41 -0,4 (0,7)	56 -0,4 (0,7)
Patienten mit einer Verbesserung im PHYS um ≥ 50 %[6)], n/N[7)] (%)	19/51 (37,3)	k.A.
MSAS PSYCH[5)]		
Baseline, n MW (SD)	79 1 (0,8)	106 1,1 (0,8)
Veränderung gegenüber Baseline nach 6 Zyklen, n MW (SD)	52 -0,4 (0,8)	69 -0,4 (0,7)
Veränderung gegenüber Baseline nach 12 Zyklen, n MW (SD)	40 -0,4 (0,7)	55 -0,4 (0,6)
Patienten mit einer Verbesserung im PHYS um ≥ 50 %[6)], n/N[7)] (%)	21/47 (44,7)	k.A.

[1)] Die 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.
[2)] Der Gesamt-MSAS-Score (TMSAS) war der Durchschnitt der Symptom-Scores aller 32 Symptome.
[3)] Der Global Distress Index (MSAS-GDI) war der Durchschnitt des eindimensionalen Scores für 10 Symptome: der Score für die Häufigkeit, sich traurig, beunruhigt, gereizt und nervös zu fühlen und der Distress Score für mangelnden Appetit, fehlende Energie, Schmerz, sich schläfrig fühlen, Verstopfung und trockener Mund.
[4)] Der PHYS-Score (MSAS-PHYS) war der Durchschnitt der Symptom-Scores für 12 körperliche Symptome: mangelnder Appetit, fehlende Energie, Schmerz, sich schläfrig fühlen, Verstopfung, trockener Mund, Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksveränderung, Gewichtsverlust, sich aufgedunsen fühlen und Schwindel.
[5)] Der PSYCH-Score (MSAS-PSYCH) war der Durchschnitt der Symptom-Scores für 6 Symptome: sich traurig, beunruhigt, gereizt, nervös fühlen, schlechtes Schlafen und Schwierigkeiten bei der Konzentration.
[6)] Patienten mit einer Verbesserung über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen.
[7)] Anzahl der Patienten mit Daten über mindestens 168 Tage.

2.6.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität mittels SF-12 wurde ausschließlich in der **Zulassungsstudie CPKC412D2201** erhoben. Die Patienten zeigten insgesamt eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität zu Studienbeginn (mittlerer Wert < 50). In der PEP-Population lag die Rücklaufquote bei Baseline für den PCS-Summenscore bei 92 % und für den MCS-Summenscore bei 91 % und in der FAS-Population bei jeweils 93 %. Bei allen weiteren Messzeitpunkten fiel die Quote unter 70 %. Es konnten 53 Patienten in der FAS- und PEP-Population hinsichtlich der Entwicklung ihres SF-12-Werts über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen ausgewertet werden. Von diesen Patienten zeigten 18,9 % der Patienten in der PEP-Population und 5,7 % der Patienten in der FAS-Population eine mindestens 50-prozentige Verbesserung im PCS, während für den MCS nur Daten für die PEP-Population vorliegen (18,9 %). Die mittlere Veränderung von Studienbeginn bis zum Zyklus 12 lag für den PCS bei 6,7 (PEP-Population) bzw. 5,7 Punkten (FAS-Population) und bei 3,6 (PEP-Population) bzw. 4,5 Punkten (FAS-Population) für den MCS.

Tabelle 24: Ergebnisse zum SF-12 der Studie CPKC412D2201

Studie CPKC412D2201	Midostaurin PEP (N=89)	Midostaurin FAS (N=116)
Physical Component Summary (physischer Summenscore; PCS)[1)]		
Baseline, n MW (SD) Median (min;max)	82 35,1 (10) 34,7 (12,6;57,8)	109 36,5 (10) 36,5 (12,6;57,8)
Veränderung gegenüber Baseline nach 6 Zyklen, n MW (SD) Median (min;max)	52 6,4 (10,4) 4,8 (-7,5;41,5)	69 6,6 (9,5) 4,8 (-7,5;41,5)
Veränderung gegenüber Baseline nach 12 Zyklen, n MW (SD) Median (min;max)	39 6,7 (12,1) 4,2 (-17,9;41,5)	54 5,7 (11) 3,8 (-17,9;41,5)
Patienten mit einer Verbesserung im PCS um ≥ 50 %[2)],n/N[3)](%)	10/53 (18,9)	3/53 (5,7)
Mental Component Summary (psychischer Summenscore; MCS)[1)]		
Baseline, n MW (SD) Median (min;max)	81 44,4 (10,4) 44,9 (21,6;68,1)	108 44,7 (10,3) 45,3 (21,6;68,1)
Veränderung gegenüber Baseline nach 6 Zyklen, n MW (SD) Median (min;max)	52 4,7 (9,5) 5,3 (-34,4;19)	69 4,9 (9,6) 5,7 (-34,4;-19,0)
Veränderung gegenüber Baseline nach 12 Zyklen, n MW (SD) Median (min;max)	39 3,6 (9,6) 2,5 (-19,3;22,4)	54 4,5 (9,0) 3,5(-19,3;22,4)
Patienten mit einer Verbesserung im MCS um ≥ 50 %[2)],n/N[3)](%)	10/53 (18,9)	k.A.

[1)] 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.
[2)] Patienten mit einer Verbesserung über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen
[3)] Anzahl der Patienten mit Daten über mindestens 168 Tage

2.6.5 Sicherheit

Insgesamt traten in beiden Studien bei allen Patienten UE auf. Diese waren bei der Mehrheit der Patienten vom Schweregrad 3 und 4 (88,8 % bzw. 61,5 %). Schwerwiegende UE traten in der CPKC412D2201-Studie bei insgesamt 73,3 % der Patienten auf, in der CPKC412A2213-Studie war dies bei 46,2 % der Fall. Ca. ein Viertel der Patienten (25,9 %) in der die CPKC412D2201-Studie bzw. 15,4 % in der CPKC412A2213-Studie brachen die Studie aufgrund von UE ab (siehe Tabelle 25)

Tabelle 25: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 auf Basis der Safety-Population

	CPKC412D2201 N=116	CPKC412A2213 N=26
Patienten mit UE, n (%)	116 (100)	26 (100)
Patienten mit UE der 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)

Abkürzungen: n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population

Unerwünschte Ereignisse

Die häufigsten UE (Inzidenz > 30 %) der **Studie CPKC412D2201** gehörten zu den Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (Anämie), des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) und zu den allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (periphere Ödeme). Diese waren in den meisten Fällen von milder Ausprägung. Die häufigsten UE mit einem Grad 3 und/oder 4 (Inzidenz > 10 %) waren Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie. Nach Angaben des Herstellers brach ein Patient aufgrund von einer Thrombozytopenie, ein Patient aufgrund einer Neutropenie sowie zwei Patienten aufgrund einer fieberhaften Neutropenie die Studie ab.

In der **Studie CPKC412A2213** gehörten die häufigsten UE (Inzidenz > 30 %) zu den Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (Anämie, Thrombozytopenie), des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfung), den allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (periphere Ödeme, Erschöpfung) und den Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerzen). Diese waren in den meisten Fällen von milder Ausprägung. Die häufigsten UE von einem Schweregrad 3 und/oder 4 waren Anämie, Thrombozytopenie und Hyperglykämie (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: UE mit Inzidenz ≥ 15 % während der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 auf Basis der Safety-Population

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term, n (%)	**CPKC412D2201 N=116**		**CPKC412A2213 N=26**	
	Alle Grade	**Grade 3/4**	**Alle Grade**	**Grade 3/4**
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	68 (58,6)	52 (44,8)	15 (57,7)	8 (30,8)
Anämie	38 (32,8)	29 (25,0)	9 (34,6)	4 (15,4)
Thrombozytopenie	22 (19,0)	14 (12,1)	8 (30,8)	3 (11,5)
Neutropenie	17 (14,7)	13 (11,2)	2 (7,7)	2 (7,7)
Kardiale Erkrankungen[1)]	32 (27,6)	8 (7,7)	4 (15,4)	2 (7,6)
Augenerkrankungen[1)]	18 (15,5)	2 (1,7)	8 (30,8)	2 (7,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	111 (95,7)	32 (27,6)	26 (100)	1 (3,8)
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
Bauchschmerzen	34 (29,3)	5 (4,3)	3 (11,5)	0
Bauchauftreibung	6 (5,2)	0	6 (23,1)	0
Verstopfung	29 (25,0)	1 (0,9)	12 (46,2)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	82 (70,7)	31 (26,8)	20 (76,9)	5 (19,2)
Periphere Ödeme	40 (34,5)	5 (4,3)	11 (42,3)	1 (3,8)
Pyrexie	32 (27,6)	6 (5,2)	5 (19,2)	0
Fatigue	31 (26,7)	10 (8,6)	13 (50,0)	2 (7,7)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term, n (%)	CPKC412D2201 N=116		CPKC412A2213 N=26	
	Alle Grade	Grade 3/4	Alle Grade	Grade 3/4
Hepatobiliäre Erkrankungen	17 (14,7)	8 (6,9)	6 (23,1)	1 (3,8)
Hepatosplenomegalie	k. A.	k. A.	4 (15,4)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	74 (63,8)	34 (29,3)	16 (61,5)	7 (26,9)
Nasopharyngitis	18 (15,5)	0	1 (3,9)	0
Infektionen der oberen Atemwege	10 (8,6)	2 (1,7)	6 (23,1)	0
Harnwegsinfekte	15 (12,9)	3 (2,6)	4 (15,4)	1 (3,8)
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen[1)]	23 (19,8)	6 (5,2)	11 (42,3)	1 (3,8)
Untersuchung	60 (51,7)	29 (25,0)	16 (61,5)	7 (26,9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	8 (6,9)	5 (4,3)	5 (19,2)	2 (7,7)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	49 (42,2)	24 (20,7)	13 (50,0)	5 (19,2)
Hypokaliämie	12 (10,3)	5 (4,3)	4 (15,4)	1 (3,8)
Hyperglykämie	9 (7,8)	5 (4,3)	5 (19,2)	3 (11,5)
Gewichtszunahme	4 (3,4)	2 (1,7)	4 (15,4)	2 (7,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	66 (56,9)	10 (8,6)	13 (50,0)	5 (19,2)
Rückenschmerzen	25 (21,6)	2 (1,7)	k. A.	k. A.
Gelenkschmerzen	23 (19,8)	3 (2,6)	4 (15,4)	0
Schmerzen im Bewegungsapparat	18 (15,5)	1 (0,9)	k. A.	k. A.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen[1)]	16 (13,8)	11 (9,5)	5 (19,2)	1 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems[1)]	56 (48,3)	8 (6,9)	14 (53,8)	1 (3,8)
Kopfschmerzen	28 (24,1)	2 (1,7)	9 (34,6)	0
Benommenheit	15 (12,9)	0	4 (15,4)	0
Tremor	4 (3,4)	0	5 (19,2)	0
Psychiatrische Erkrankungen[1)]	40 (34,5)	3 (2,6)	9 (34,6)	1 (3,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege[1)]	24 (20,7)	7 (6,0)	3 (11,5)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	66 (56,9)	16 (13,7)	15 (57,7)	3 (11,5)
Husten	21 (18,1)	1 (0,9)	2 (7,7)	0
Atemnot	19 (16,4)	6 (5,2)	7 (26,9)	2 (7,7)
Pleuraerguss	14 (12,1)	5 (4,3)	4 (15,4)	1 (3,8)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term, n (%)	CPKC412D2201 N=116		CPKC412A2213 N=26	
	Alle Grade	Grade 3/4	Alle Grade	Grade 3/4
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	60 (51,7)	13 (11,2)	12 (46,2)	0
Pruritus	25 (21,6)	4 (3,4)	4 (15,4)	0
Vaskuläre Erkrankungen	29 (25,0)	8 (6,9)	8 (30,8)	1 (3,8)
Hitzewallungen	9 (7,8)	2 (1,7)	4 (15,4)	0

[1)] Kein Preferred Term wurde mit ≥ 15 % der Patienten beobachtet.

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population

Zusätzlich wurden vom Hersteller sowohl im Dossier als auch im Studienbericht nicht a priori festgelegte „relevante UE“ dargestellt. Nach Angaben des Herstellers erfolgte die Auswahl der relevanten UE gemäß der im Studienbericht diskutierten bedeutsamen UE (‚clinically notable adverse events‘). Bedeutsame UE waren demnach die identifizierten und potenziellen Risiken von Midostaurin (kardiale Ereignisse; gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall; gastrointestinale Blutungen, hämatologische Ereignisse, hepatische Ereignisse, Infektionen, pulmonale Ereignisse, QT-Verlängerungen und renale Ereignisse) (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: „relevante“ UE mit Inzidenz ≥ 5 % während der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 auf Basis der Safety-Population

Preferred Term, n (%)	CPKC412D2201 N=116		CPKC412A2213 N=26	
	Alle Grade	Grade 3/4	Alle Grade	Grade 3/4
Kardiale Ereignisse	31 (26,7)	7 (6,0)	4 (15,4)	0
Gastrointestinale Ereignisse[1)]	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)
Pulmonale 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

[1)] Übelkeit, Erbrechen, Durchfall

Abkürzungen: n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population

Schwerwiegende UE

In der **Studie CPKC412A2213** wurden insgesamt bei 46,2 % der Patienten SUE berichtet. Die häufigsten SUE, die berichtet wurden, waren Pneumonie (2 Patienten) und Sepsis (2 Patienten).

In der **Studie CPKC412D2201** wurden insgesamt bei 73,3 % der Patienten SUE berichtet. Die häufigsten SUE waren Pneumonie (6,9 %), Sepsis (6,9 %), Pyrexie (6,0 %), Durchfall (6,0 %), gastrointestinale Blutung (5,2 %), Anämie (5,2 %), febrile Neutropenie (5,2 %) und Pleuraerguss (5,2 %).

Tabelle 28: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % während der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 auf Basis der Safety-Population

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term, n (%)	**CPKC412D2201 N=116**	**CPKC412A2213 N=26**
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	23 (19.8)	2 (7,7)
Anämie	6 (5,2)	-
Thrombozytopenie	1 (0,9)	1 (3,8)
Febrile Neutropenie	6 (5,2)	1 (3,8)
Kardiale Erkrankungen[1)]	13 (11,2)	1 (3,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	31 (26,7)	3 (11,5)
Diarrhö	7 (6)	-
Gastrointestinale Blutung	6 (5,2)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (17,2)	2 (7,7)
Pyrexie	7 (6)	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (28,4)	5 (19,2)
Pneumonie	8 (6,9)	2 (7,7)
Sepsis	8 (6,9)	2 (7,7)
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen[1)]	6 (5,2)	2 (7,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen[1)]	7 (6,0)	-
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen[1)]	9 (7,8)	1 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems[1)]	7 (6)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege[1)]	10 (8,6)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (12,9)	2 (7,7)
Pleuraerguss	6 (6,2)	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes[1)]	7 (6)	-
Vaskuläre Erkrankungen[1)]	7 (6)	1 (3,8)

[1)] Kein Preferred Term wurde mit ≥ 5 % der Patienten beobachtet.

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von CPKC412D2201 und CPKC412A2213

Gemäß Zulassung ist Midostaurin (Rydapt®) indiziert als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose (SM) mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL). Es ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) besteht seit dem 18. September 2017.

Die vorliegende Nutzenbewertung für das AWG B basiert auf zwei offenen, einarmigen, multizentrischen Studien. Die **Zulassungsstudie CPKC412D2201** war eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie bei 116 Patienten mit fortgeschrittener SM. Midostaurin wurde in Dosen von 100 mg zweimal täglich in Zyklen von 28 Tagen bis zur Progression der Erkrankung, einer intolerablen Toxizität oder bis zum Entzug der Einverständniserklärung eingenommen. Alle Patienten wurden bis zu 28 Tage nach dem Absetzen der Studienmedikation für die Sicherheitsdaten nachbeobachtet und alle, die damit einverstanden waren, hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Die Studie startete am 15. Oktober 2008, wobei der erste Patient am 6. Januar 2009 in die Studie aufgenommen wurde. Die Studie läuft noch, am 14. Dezember 2012 erfolgte die erste Visite des letzten Patienten. Gemäß Herstellerdossier Modul 4 erfolgte die letzte Visite des zuletzt eingeschlossenen Patienten am 24. August 2017. Die finale Analyse der Studiendaten war zur Fertigstellung des Dossiers noch nicht abgeschlossen. Die Ergebnisse für die vorliegende NB beziehen sich auf den Datenschnitt vom 01. Dezember 2014 und wurden am 28. Juni 2016 berichtet. Mit Amendement 6 (27. Mai 2014) wurde das ursprünglich geplante Studienende (wenn 50 % der Patienten gestorben sind) auf einen Zeitraum von fünf Jahren nach der letzten Behandlung des ersten Patienten oder wenn alle Patienten die Studie abgebrochen haben, verändert. Unklar ist, warum mit Einreichung des Dossiers kein aktuellerer Datenschnitt vorlag.

Die supportive **Studie CPKC412A2213** wurde 2005 in den USA als „Investigator-Initiated-Trial“ gestartet und läuft noch. Die Studie ist eine einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie bei 26 Patienten mit fortgeschrittener SM. Midostaurin wurde in Dosen von 100 mg zweimal täglich in bis zu 12 Zyklen von 28 Tagen eingenommen. Das Fehlen eines guten Ansprechens (major response, MR) oder eines partiellen Ansprechens (partial response, PR) am Ende des zweiten Zyklus bedingte den Abbruch der Studienbehandlung. Die Studie startete am 27. Juni 2005 (erster Patient, erste Visite). Die Studie läuft noch. Anschließend bestand die Möglichkeit, die Patienten auf Basis eines Extensionsprotokolls weiterzubehandeln. Zum Datenschnitt für die vorliegende NB (03. Dezember 2012) wurden noch sieben Patienten mit Midostaurin weiterbehandelt. Alle Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wurden hinsichtlich des Gesamtüberlebens alle drei Monate für ein Jahr nachbeobachtet.

Gemäß den Einschlusskriterien musste in beiden Studien eine fortgeschrittene SM, gemäß Zulassung von Midostaurin, vorliegen. Dabei unterschied sich die Diagnosefeststellung in beiden Studien. Während in der **Studie CPKC412A2213** eine ASM oder MCL (jeweils mit oder ohne AHN) histologisch dokumentiert sein musste und Transfusionen bei der Beurteilung von C-Findings bei Anämie und Thrombozytopenie nicht berücksichtigt wurden, wurde die Diagnose in der

Zulassungsstudie CPKC412D2201 differenzierter festgestellt. Gemäß Einschlusskriterien mussten die Patienten die SM-Diagnosekriterien gemäß WHO erfüllen und mindestens ein messbares C-Finding oder eine transfusionsabhängige Anämie aufweisen. Patienten mit MCL mussten mindestens 20 % unausgereifte Mastzellen im Knochenmarksaspirat 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. Darüber hinaus wurde mit Amendement 2 (23. November 2010) ein Study Steering Committee (SSC) etabliert, da festgestellt wurde, dass einige Patienten in die aktuelle Studie aufgenommen wurden, obwohl diese keine Diagnose einer aggressiven systemischen Mastozytose (ASM) oder einer Mastzellenleukämie (MCL) aufwiesen und nicht mindestens ein messbares klinisches C-Finding zu Baseline hatten. Somit erfolgte die Änderung etwa 22 Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die Studie (6. Januar 2009). Unter diesen Gesichtspunkten wurde ebenfalls mit Amendement 2 die PEP-Population eingeführt. Diese umfasst alle Patienten des FAS, die die diagnostischen Kriterien für ASM oder MCL erfüllen und mindestens ein messbares C-Finding und/oder eine transfusionsabhängige Anämie, bestätigt durch das SSC, aufweisen. Somit wurden gemäß Studienbericht 27 Patienten (23,3 %) aus der FAS-Population ausgeschlossen, da diese gemäß SSC-Urteil nicht die Kriterien für eine ASM/MCL-Erkrankung erfüllten. Zusammenfassend kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit die FAS-Population den zentralen Diagnoseeinschlusskriterien entspricht und die PEP- und FAS-Population der Zulassungsstudie CPKC412D2201 als vergleichbar zu bewerten sind.

3.2 Design und Methodik der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213

Bei beiden Studien handelt es sich um unkontrollierte Studien.

In die **Zulassungsstudie CPKC412D2201** wurden insgesamt 116 Patienten eingeschlossen. Das Vorhandensein von mindestens einem C-Finding zu Studieneinschluss wurde vom leitenden Prüfarzt und vom Study Steering Committee (SSC), welches mit Amendement 2 implementiert wurde, nachträglich bewertet und dokumentiert (Gründe siehe oben). Im Gegensatz dazu wurde in der supportiven **Studie CPKC412A2213** kein SSC implementiert, die Bewertung der C-Findings basierte ausschließlich auf einer histologisch dokumentierten ASM oder MCL. Im Gegensatz zu der Zulassungsstudie CPKC412D2201 wurden Transfusionen bei der Beurteilung von C-Findings bei Anämie und Thrombozytopenie nicht berücksichtigt. Folglich unterschied sich auch die Definition der PEP-Population. Diese umfasste alle Patienten des FAS, die mindestens 14 Tage die Studienmedikation erhalten hatten und keine wesentlichen Protokollabweichungen aufwiesen, die die Bewertung des primären Endpunkts beeinflussten.

Die Mehrzahl der Patienten in der **Zulassungsstudie CPKC412D2201** wurde in Europa (71 Patienten aus 15 Zentren) und in Nordamerika (37 Patienten aus 11 Zentren) rekrutiert. Von den 95 Patienten in der FAS-Population und 74 Patienten der PEP-Population wurde die Behandlung mit Midostaurin primär aufgrund einer Progression beendet (37,9 % und 39,3 %). Das mediane Alter lag in der FAS-Population bei 63 Jahren und in der PEP-Population bei 65 Jahren (Spanne jeweils: 25 bis 82 Jahre). Zwei Drittel der Patienten waren Männer (FAS: 65,5 %; PEP: 64 %). In der FAS-Population wiesen zu Baseline gemäß der Histopathologie 83 Patienten (71,6 %) eine SM-AHN und 21 Patienten (18,1 %) eine MCL auf, von denen 10 Patienten (8,6 %) eine MCL-AHN aufwiesen. Gemäß den Angaben durch die Prüfer zeigte sich bei 86,2 % der Patienten eine ASM, bei 63,8 % eine SM-AHN und bei 13,8 % eine MCL. Sowohl die Angaben gemäß der

Histopathologie als auch die Angaben durch den Prüfer decken sich nicht mit den Angaben im Herstellerdossier Modul 4 (siehe Tabelle 12). Zu Baseline liegen für die FAS-Population keine Angaben zu den C-Findings vor, obwohl diese als zentrales Einschlusskriterium definiert waren. In die unterstützende **Studie CPKC412A2213** wurden 26 Patienten eingeschlossen. In der PEP-Population wiesen zu Baseline gemäß der Histopathologie 63 Patienten (70,8 %) eine SM-AHN und 16 Patienten (18 %) eine MCL auf, von denen 6 Patienten (6,7 %) eine MCL-AHN aufwiesen. Gemäß den Angaben durch die Prüfer zeigte sich bei 85,4 % der Patienten eine ASM, bei 61,8 % eine SM-AHN und bei 14,6 % eine MCL. Auch diese Angaben decken sich nicht mit den Angaben im Herstellerdossier Modul 4 (siehe Tabelle 12). Das mediane Alter betrug 64,5 Jahre, die Hälfte der Patienten war ≥ 65 Jahre. Bei Baseline hatten 88,5 % mindestens ein C-Finding und 69,2 % zuvor mindestens eine antineoplastische Behandlung erhalten.

Insgesamt wurden sechs Änderungen am Studienprotokoll (Originalprotokoll vom 17. April 2008) der **Zulassungsstudie CPKC412D2201** vorgenommen. Das finale Protokoll (Version 6) wurde am 27. Mai 2014 angefertigt, während der erste Patient am 6. Januar 2009 in die Studie aufgenommen wurde. Wichtige Änderungen umfassten u. a. das Hinzufügen der mediatorbedingten Symptome als Endpunkt, die vorgeschriebene Gabe von antiemetischen und antidiarrhetischen Arzneimitteln während der Studienbehandlung, die Etablierung des Study Steering Committee (SSC) und das damit verbundene Hinzufügen der PEP-Population als primäre Wirksamkeitspopulation (Amendement 2 vom 23. November 2010) sowie die Festlegung vom Ende der Studie, welches mit Amendement 4 vom 08. Februar 2012 sowie nochmals im finalen Amendement 6 vom 27. Mai 2014 angepasst wurde. Die Fallzahlplanung und statistischen Auswertungen sind im SAP beschrieben, dieser liegt in der finalen Version 2.0 vom 08. Juli 2009 vor, folglich finden sich keine Angaben zur PEP-Population, die als Auswertungspopulation für die Wirksamkeitsendpunkte gemäß Amendement 2 hinzugefügt wurde.

Der primäre Endpunkt in beiden Studien war die Gesamtansprechrate (ORR, Overall Response Rate). In der **Zulassungsstudie CPKC412D2201** wurde das Ansprechen basierend auf modifizierten Kriterien nach Valent et al. 2003 [21] bzw. Cheson et al. 2003 und 2006 [6] [7] durch den jeweiligen Prüfarzt ermittelt und zusätzlich von einem Study Steering Committee (SSC) beurteilt. 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. 2003 [21]. Um gewertet zu werden, musste das Ansprechen in den ersten zwei Therapiezyklen erreicht werden.

Vergleich der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213

In beiden Studien zeigen sich Gemeinsamkeiten hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation, der Dosierung von Midostaurin sowie dem a priori definierten Wirksamkeitsendpunkt (ORR). Dennoch zeigen sich signifikante Unterschiede, die ein Poolen für eine metaanalytische Zusammenfassung nicht zulassen. Die zentralen Unterschiede sind: C-Findings, die für das Therapieansprechen herangezogen wurden (modifizierte Valent- und Cheson-Kriterien [CPKC412D2201] vs. Valent-Kriterien [CPKC412A2213]); Zeitpunkt der Bewertung des primären Endpunkts (während der ersten 6 Zyklen [CPKC412D2201] vs. während der ersten 2 Zyklen [CPKC412A2213]); Bestätigung des Therapieansprechens mittels SSC (erforderlich [CPKC412D2201] vs. nicht erforderlich [CPKC412A2213]); Art der C-Findings, die beim Ansprechen verwendet wurden (ausschließlich messbar [CPKC412D2201] vs. messbar und nicht-messbar [CPKC412A2213]). Darüber hinaus unterschieden sich die beiden Studien hinsichtlich der verwendeten Studiendesigns: Die Studie CPKC412D2201 verwendete ein zweistufiges

Fleming-Design und Studie CPKC412A2213 verwendete ein zweistufiges Design nach Simon, um die Wirksamkeit von Midostaurin zu bestimmen. Die Patienten in der Studie CPKC412D2201 konnten bis zum Fortschreiten der Krankheit in Behandlung bleiben. In der Studie CPKC412A2213 sollten die Patienten jedoch die Behandlung nach 2 Monaten abbrechen, wenn sie kein Ansprechen zeigten. Der Überlebens-Follow-up wurde auf ein Jahr nach Beendigung der Behandlung in der Studie CPKC412A2213 begrenzt, während in der Studie CPKC412D2201 Patienten bis 5 Jahre nach der letzten Behandlung des Patienten behandelt werden konnten, oder wenn alle Patienten die Studienbehandlung abbrachen, je nachdem, was zuerst eintrat.

Zusammenfassende Beurteilung des historischen Vergleichs

Aufgrund des Fehlens einer Vergleichstherapie führt der pU einen historischen Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens von Midostaurin durch, allerdings nur für das Gesamtüberleben. Hierfür legte der pU auf Nachfrage die erforderlichen Unterlagen für die Bewertung vor. Der pU adressiert im Modul 4, dass „die gepoolten Daten der beiden Studien mit Daten aus einem deutschen Register verglichen wurden. Hierzu wurden Patienten ausgewertet, die nicht mit Midostaurin behandelt worden waren“. Weiter heißt es, „die Aussagekraft dieses Vergleichs ist jedoch wegen des geringen Evidenzgrads von Vergleichen mit historischen Kontrollen gering“. Zu derselben Einschätzung kommt auch die EMA: „[…] it is considered that these analyses are methodologically unsound, and severely biased in favour of the midostaurin group (data not shown)“ [8]. Auch die FDA adressiert, dass „The analysis of OS relative to historical outcomes is discounted because of its multiple flaws, which include but are not limited to selection bias, the heterogeneity and small number of patients, the single-arm study data, and lack of matching for key patient and disease characteristics” [18].

Zentrale Voraussetzungen für einen historischen Vergleich sind sowohl Vollständigkeit als auch möglichst gleiche Erfassungsmethoden der zugrundeliegenden Daten, vor allem hinsichtlich prognostischer Faktoren, ebenso wie Repräsentativität des Registers und Selektion der möglichen Kontrollen für den historischen Vergleich. Es bleibt unklar, ob die Grundgesamtheit des deutschen Registers in Heidelberg und auch die Auswahl der möglichen Kontrollen repräsentativ für die „fortgeschrittene systemische Mastozytose“ ist oder welche Verzerrungen aufgrund von Selektionseffekten aufgetreten sein können. Für die Ergebnissicherheit eines historischen Vergleichs ist neben oben genannten Aspekten die hinreichende Übereinstimmung der Charakteristika der betrachteten Studienpopulationen mit der Zielpopulation, vor allem hinsichtlich Risiko- bzw. prognostischen Faktoren, Vortherapie(n) und möglichen Therapien und deren Dauer, ganz wesentlich. Da für die historische Kontrollgruppe keine Informationen zu früheren Therapien (außer zur Anzahl), Begleitmedikationen oder Vorerkrankungen vorliegen, ist eine Beurteilung der Vergleichbarkeit der beiden Gruppen hierzu nicht möglich. Weiterhin konnte nur für wenige vorhandene Charakteristika der Studienpopulationen adjustiert werden, so dass für relevante Patienten- und Erkrankungscharakteristika keine Adjustierung zwischen den gepoolten Daten der Studien CPKC412D2201 und CPKC412A2213 und denen der historischen Kontrollkohorte möglich war. Zudem bleibt die Auswahl der Patienten aus den beiden Interventionsstudien für den Vergleich unklar. Darüber hinaus liegen nur begrenzte Daten zum Register vor, so fehlen u. a. Angaben, seit wann das Register existiert, seit wann Patienten in das Register eingeschlossen werden konnten, der Diagnosezeitpunkt und welche diagnostischen Kriterien für die Diagnosestellung herangezogen wurden. Diese fehlenden Angaben lassen auch keine Beurteilung der historischen-zeitlichen Parallelität der beiden Vergleichsgruppen zu.

3.3 Wirksamkeit

Zur Wirksamkeit werden für die **Zulassungsstudie CPKC412D2201** und die **supportive Studie CPKC412A2213** das Gesamtüberleben berichtet. Darüber hinaus werden ausschließlich für die **Zulassungsstudie CPKC412D2201** die mediatorbedingten Symptome und die Ergebnisse der Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS) berichtet. Diese wurden in der supportiven Studie nicht erhoben.

Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das mediane Gesamtüberleben der PEP-Population in der **Studie CPKC412D2201** betrug 26,8 Monate und in der FAS-Population 28,7 Monate. In der **Studie CPKC412A2213** lag das mediane Gesamtüberleben bei 40 Monaten bei längerem medianen Beobachtungszeitraum (43 versus 73 Monate).

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns legt der pU einen historischen Vergleich für das Gesamtüberleben vor. Die gepoolten Daten zum Gesamtüberleben aus den beiden einarmigen Studien wurden mit historischen Kontrollen verglichen. Die Definition des Endpunkts Gesamtüberleben in dem historischen Vergleich differiert von der Definition des Gesamtüberlebens in den einarmigen Studien CPKC412D2201/CPKC412A2213. Während in der Analyse der einarmigen Studien das Gesamtüberleben definiert war als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten, war das Gesamtüberleben für den historischen Vergleich definiert als Zeitpunkt von der Diagnose bis zum Tod des Patienten. Die Überlebenszeiten für die einarmigen Studien unterscheiden sich im Vergleich zum historischen Vergleich (26,8 [PEP-Population] und 28,7 Monate [FAS-Population] vs. 42,6 Monate [gepoolte Studienpopulation CPKC412D2201/ CPKC412A2213 (N=89)]. Das mediane Gesamtüberleben in der Registerkohorte (N=46) lag bei 24 Monaten. Das nicht-adjustierte Hazard Ratio für Midostaurin vs. Register betrug 0,62 (95%-KI: 0,39; 0,98; p=0,0204 [einseitig]). Das adjustierte Hazard Ratio für Midostaurin vs. Register betrug 0,512 (95%-KI: 0,299; 0,9877; p=0,0147 [zweiseitig]). Berücksichtigte Adjustierungsfaktoren waren hierbei: ASM vs. MCL, AHN ja vs. nein vs. unbekannt; KIT-D816V-Mutationsstatus ja vs. nein vs. unbekannt; Anzahl der Therapien ≤ 1 vs. > 1; Alter bei Diagnose ≤ 65 vs. > 65. Die Effekte sind jedoch nicht so groß, dass sie nicht auch allein auf einer systematischen Verzerrung beruhen könnten.

Die mediatorbedingten Symptome wurden ausschließlich in der **Zulassungsstudie CPKC412D2201** und auf Basis der PEP-Population (N=89) berichtet. Die mediatorbedingten Symptome wurden erst mit Amendement 2 (23. November 2010) eingeführt. Somit liegen nicht für alle Patienten Daten zu Studienbeginn vor, sodass nicht für alle Patienten eine Veränderung zu Baseline zur Verfügung stand. Weiterhin erfolgte die Auswertung der Ergebnisse ausschließlich auf Basis der PEP-Population. Unklar ist, warum die FAS-Population nicht als mögliche Auswertungspopulation herangezogen wurde. Am häufigsten traten zu Baseline und damit vor Beginn der Studienbehandlung Aszites, Diarrhö, Bauchschmerzen bzw. -krämpfe, Urtikaria pigmentosa und Übelkeit auf (jeweils ≥ 30 %). Nach 12 Zyklen verringerte sich um mehr als 5 % die Häufigkeit von Aszites, Urtikaria pigmentosa, Diarrhö, Bauchkrämpfen, Hitzewallungen, neurologischen Symptomen und schwerer Osteopenie/ Osteoporose. Ein Anstieg in der Häufigkeit nach 12 und 24 Zyklen um über 5 % wurde beim Symptom Übelkeit und Pruritus bzw. Quaddelbildung beobachtet. Allerdings liegen Daten über die Zeiträume von 12 bzw. 24 Zyklen nur von einem geringen Teil der Patienten vor, so dass diese Angaben keine Aussagen über den Verlauf zulassen.

Die Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS) wurde ausschließlich in der **Zulassungsstudie CPKC412D2201** erhoben. In der FAS- und PEP-Population lag die mittlere Veränderung in den einzelnen Skalen bei -0,4 bis -0,5 Punkten, was eine lediglich geringfügige Verbesserung auf der Vier-Punkte-Skala anzeigt, sowohl nach 6 bzw. 12 Zyklen. Zu beachten ist hierbei, dass die Patienten im Durchschnitt schon zu Baseline sehr geringe Symptomwerte aufwiesen. Wie für die mediatorbedingten Symptome sinken die Fallzahlen der Patienten mit verfügbaren Daten nach 12 Zyklen auf unter 50 % der bei Baseline eingeschlossenen Patienten. Neben der fehlenden Vergleichsgruppe liegen keine Angaben vor, welches Ausmaß der Veränderungen der einzelnen Skalen klinisch relevant ist. Vor diesem Hintergrund und auch aufgrund der nur für die PEP-Population zusätzlich vorliegenden Daten einer 50-prozentigen Verbesserung über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen sind auch diese Angaben nicht aussagekräftig. Insgesamt lassen die vorgelegten Daten zur MSAS keine validen Aussagen zu.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Das unkontrollierte Design beider Studien erlaubt keine Berechnung vergleichender Therapieeffekte, die eine valide und unverzerrte Einschätzung der Behandlung mit Midostaurin ermöglichen würden. Eine abschließende Aussage über die Wirksamkeit der Intervention kann deshalb allein anhand der Daten aus den Studien nicht getroffen werden.

Der pU legt zusätzlich einen Vergleich mit historischen Kontrollen aus einem Register vor. Die Datenbasis und die Auswahl der historischen Kontrollen weisen vielfältige Limitationen auf (siehe „Zusammenfassende Beurteilung des historischen Vergleichs“ in Abschnitt 3.2), die die Validität der Ergebnisse einschränken. Die Ergebnisse des historischen Vergleichs (Studienpool [N=89] vs. Register [N=46]) zeigen für den nicht-adjustierten und adjustierten Vergleich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Midostaurin. Die Effekte sind jedoch nicht so groß, dass sie nicht auch allein auf einer systematischen Verzerrung beruhen könnten. Zudem bleibt die Auswahl der für den historischen Vergleich in Frage kommenden Patientenpopulation der zwei einarmigen Interventionsstudien und der Registerstudie unklar.

Darüber hinaus wurde der Endpunkt mediatorbedingte Symptome für die **Zulassungsstudie CPKC412D2201** erst mit Amendement 2 (23. November 2010) eingeführt. Gleiches gilt für die verwendete PEP-Population für diesen Endpunkt. Die Studie startete allerdings bereits am 15. Oktober 2008, wobei der erste Patient am 6. Januar 2009 in die Studie aufgenommen wurde. Unklar bleibt, ob mit den Änderungen im Amendement 2 die Daten für die mediatorbedingten Symptome nachträglich für alle Patienten (FAS-Population) festgelegt und diese für die PEP-Population genutzt wurden oder die Erhebung der mediatorbedingten Symptome nachträglich für die PEP-Population erhoben wurden.

Der pU legt zusätzlich einen Vergleich mit historischen Kontrollen aus einem Register vor. Die Datenbasis und die Auswahl der historischen Kontrollen weisen vielfältige Limitationen auf (siehe „Zusammenfassende Beurteilung des historischen Vergleichs“ in Abschnitt 3.2), weshalb diese für die vorliegende NB nicht herangezogen wurden.

3.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität mittels SF-12 wurde ausschließlich in der **Zulassungsstudie CPKC412D2201** erhoben. Die Patienten zeigten insgesamt eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität zu Studienbeginn (mittlerer Wert < 50). In der PEP-Population beantworteten bei Baseline 92 % den

PCS-Summenscore und 91 % den MCS-Summenscore und in der FAS-Population jeweils 93 %. Es konnten nur jeweils 53 Patienten der 116 in die FAS- und 89 in die PEP-Population eingeschlossenen Patienten hinsichtlich der Entwicklung ihres SF-12-Werts über einen Zeitraum von mindestens 168 Tagen ausgewertet werden. Von diesen Patienten zeigten 18,9 % der Patienten in der PEP-Population und 5,7 % der Patienten in der FAS-Population eine mindestens 50-prozentige Verbesserung im PCS, während für den MCS nur Daten für die PEP-Population vorliegen (18,9 %). Die mittlere Veränderung von Studienbeginn bis zum Zyklus 12 lag für den PCS bei 6,7 (PEP-Population) bzw. 5,7 Punkten (FAS-Population) und bei 3,6 (PEP-Population) bzw. 4,5 Punkten (FAS-Population) für den MCS.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Die Veränderung der Lebensqualität wurde in der Studie anhand des generischen SF-12 erhoben. 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). Der SF-12 wurde in verschiedenen Populationen validiert, eine Validierung für Patienten mit systemischer Mastozytose liegt jedoch nicht vor.

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten über den Erhebungszeitraum ist von einer hohen Verzerrung der berichteten Ergebnisse auszugehen.

Der eingesetzte SF-12 ist kein krankheitsspezifisches Instrument und kann keine spezifischen Aspekte adressieren, die die Lebensqualität bei Erwachsenen mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) beeinflussen. Da keine vergleichenden Daten und keine Informationen zur klinischen Relevanz einer Veränderung vorliegen, können für die Bewertung des Zusatznutzens keine validen und abschließenden Aussagen getroffen werden.

3.5 Sicherheit

Zur Beurteilung von sicherheitsrelevanten Endpunkten diente die Sicherheitspopulation, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (CPKC412D2201: N=116; CPKC412A2213: N=26). Die berichteten Ergebnisse der pivotalen **Studie CPKC412D2201** bilden den Datenschnitt vom 01. Dezember 2014 ab. Zu diesem Zeitpunkt lag die mediane Behandlungsdauer von Midostaurin bei 11,4 Monaten (Spanne: 0,3–68,3 Monate). So erhielten etwa 49 % der Patienten für mindestens 12 Monate und etwa 33 % der Patienten für mindestens zwei Jahre Midostaurin. Die mediane Dauer des Follow-up lag bei 43 Monaten (Spanne: 29–70 Monate). Für die supportive **Studie CPKC412A2213** wird der aktuelle Datenschnitt vom 03. Dezember 2012 herangezogen. Zu diesem Zeitpunkt lag die mediane Behandlungsdauer von Midostaurin bei 9,8 Monaten (Spanne: 0,8–80,1 Monate). So erhielten etwa 46 % der Patienten für mindestens 12 Monate Midostaurin. Die mediane Dauer des Follow-up lag bei 73 Monaten (Spanne: 31–89 Monate).

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten bei allen Studienteilnehmern in beiden Studien unerwünschte Ereignisse auf. In der **Studie CPKC412D2201** mussten 30 Patienten (25,9 %) die Studienbehandlung aufgrund eines UE abbrechen. In der **Studie CPKC412A2213** waren dies 4 Patienten (15,4 %). Die am häufigsten berichteten UE (Inzidenz > 30 %) in der **Studie CPKC412D2201** waren: Übelkeit (93

Patienten [80,2 %], Erbrechen (77 Patienten [66,4 %], Diarrhö (65 Patienten [56 %], Anämie (38 Patienten [32,8 %] und periphere Ödeme (40 Patienten [34,5 %].

Die am häufigsten berichteten UE (Inzidenz > 30 %) in der **Studie CPKC412A2213** waren: Übelkeit (24 Patienten [92,3 %], Erbrechen (19 Patienten [73,1 %], Diarrhö (8 Patienten [30,8 %], Verstopfung (12 Patienten [46,2 %], Anämie (9 Patienten [34,6 %], Thrombozytopenie (8 Patienten [30,8 %], Kopfschmerzen (9 Patienten [34,6 %], periphere Ödeme (11 Patienten [42,3 %] und Fatique (13 Patienten [50 %].

Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE-Grades 3 und höher

Die häufigsten UE mit einem Grad 3 und/oder 4 (Inzidenz > 10 %) waren Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie. Nach Angaben des Herstellers brach ein Patient aufgrund von einer Thrombozytopenie, ein Patient aufgrund einer Neutropenie sowie zwei Patienten aufgrund einer fieberhaften Neutropenie die Studie ab. Inwieweit diese Ereignisse auch Symptome der Grunderkrankung abbilden, kann nicht beurteilt werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der **Studie CPKC412A2213** wurden insgesamt bei 46,2 % der Patienten SUE berichtet. Die häufigsten SUE, die berichtet wurden, waren Pneumonie (2 Patienten) und Sepsis (2 Patienten).

In der **Studie CPKC412D2201** wurden insgesamt bei 73,3 % der Patienten SUE berichtet. Die häufigsten SUE waren Pneumonie (6,9 %), Sepsis (6,9 %), Pyrexie (6,0 %), Durchfall (6,0 %), gastrointestinale Blutung (5,2 %), Anämie (5,2 %), febrile Neutropenie (5,2 %) und Pleuraerguss (5,2 %).

Relevante UE

Zusätzlich wurden vom Hersteller sowohl im Dossier als auch im Studienbericht nicht a priori festgelegte „relevante UE“ dargestellt. Nach Angaben des Herstellers erfolgte die Auswahl der relevanten UE gemäß der im Studienbericht diskutierten bedeutsamen UE (‚clinically notable adverse events‘). Bedeutsame UE waren demnach die identifizierten und potenziellen Risiken von Midostaurin (kardiale Ereignisse; gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall; gastrointestinale Blutungen, hämatologische Ereignisse, hepatische Ereignisse, Infektionen, pulmonale Ereignisse, QT-Verlängerungen und renale Ereignisse).

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Die Zulassung von Midostaurin ist ohne Auflage zu weiteren Sicherheitsdaten verknüpft. Die am häufigsten berichteten UE in beiden Studien sind Übelkeit und Erbrechen. Gemäß den Angaben in der Fachinformation zu Midostaurin bestehen besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. Diese betreffen *Neutropenien und Infektionen, kardiale Dysfunktion, Lungentoxizität, schwere Leberfunktionsstörung, embryofetale Toxizität und Stillzeit sowie schwere Nierenfunktionsstörung*.

Zusammenfassend sind Veränderungen im Auftreten unerwünschter Ereignisse durch Midostaurin aufgrund fehlender paralleler Kontrollgruppen nicht abschätzbar.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rydapt® (Wirkstoff: Midostaurin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Dezember 2017):

- http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit agressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und Mastzellleukämie (MCL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Midostaurin (Rydapt®) ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) als Monotherapie. Die Nutzenbewertung von Midostaurin basiert auf der pivotalen **Zulassungsstudie CPKC412D2201** und einer **supportiven Studie CPKC412A2213**.

Da es sich bei den vorgelegten Studien um Phase-II-Studien ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 29 zusammengefasst.

Tabelle 29: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu der Zulassungsstudie CPKC412D2201 und der supportiven Studie CPKC412A2213

Endpunkt	**CPKC412D2201 (pivotal)**			**CPKC412A2213 (supportiv)**
Mortalität	**FAS (N=116)**	**PEP (N=89)**		**FAS (N=26)**
Gesamtüberleben[1)]				
Ereignisse, n (%)	67 (57,8)	54 (60,7)		11 (42,3)
Medianes Überleben in Monaten [95%-KI]	28,7 [20,3; 38,0]	26,8 [17,6; 34,7]		40 [19,2; n.b.]
Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)[2)]	Veränderung gegenüber Baseline nach 6 bzw. 12 Zyklen, MW (SD)			nicht erhoben
Total MSAS				
6 Monate	-0,4 (0,6) [N=70]	-0,4 (0,6) [N=53]		
12 Monate	-0,4 (0,5) [N=56]	-0,4 (0,5) [N=41]		
Morbidität	**PEP (N=89)**			**FAS (N=26)**
	Baseline (N=53)	*Nach 12 Zyklen (N=31)*	*nach 24 Zyklen (N=24)*	nicht erhoben
Mediatorbedingte Symptome[3)], *n (%)*				
Aszites	21 (39,6)	3 (9,7)	3 (12,5)	
Diarrhö	19 (35,8)	8 (25,8)	10 (41,7)	
Bauchschmerzen/-krämpfe	18 (34)	3 (9,7)	5 (20,8)	
Urtikaria pigmentosa	18 (34)	6 (19,4)	7 (29,2)	
Übelkeit	16 (30,2)	17 (54,8)	12 (50)	
Schmerzen im Bewegungsapparat	12 (22,6)	7 (22,6)	9 (37,5)	
Erbrechen	12 (22,6)	8 (25,8)	6 (25)	
Hitzewallungen	12 (22,6)	5 (16,1)	4 (16,7)	
Neurologische Symptome	10 (18,9)	2 (6,5)	5 (20,8)	
Pruritis/Quaddelbildung	9 (17,0)	7 (22,6)	8 (33,3)	
Schwere Osteopenie/Osteoporose	8 (15,1)	2 (6,5)	4 (16,7)	
Psychiatrische/psychologische Symptome	7 (13,2)	4 (12,9)	6 (25)	
Schmerzen	6 (11,3)	3 (9,7)	3 (12,5)	
Peptische Ulzera mit und ohne Blutungen	4 (7,5)	1 (3,2)	2 (8,3)	
Episodische Anaphylaxie/ (Beinahe-) Ohnmacht mit Hitzewallungen und Tachykardie	4 (7,5)	1 (3,2)	3 (12,5)	

Endpunkt	CPKC412D2201 (pivotal)		CPKC412A2213 (supportiv)
Lebensqualität	**FAS (N=116)**	**PEP (N=89)**	nicht erhoben
SF-12[4], n (%)	*Veränderung gegenüber Baseline nach 6 bzw. 12 Zyklen, MW (SD)*		nicht erhoben
PCS			
6 Monate	6,6 (9,5) [N=69]	6,4 (10,4) [N=52]	
12 Monate	5,7 (11) [N=54]	6,7 (12,1) [N=39]	
MSC			
6 Monate	4,9 (9,6) [N=69]	4,7 (9,5) [N=52]	
12 Monate	4,5 (9,0) [N=54]	3,6 (9,6) [N=39]	
Sicherheit	**Safety-Population (N=116)**		**Safety-Population (N=26)**
Sicherheit, n (%)			
Unerwünschte Ereignisse (UE)	116 (100)		26 (100)
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	103 (88,8)		16 (61,5)
Schwerwiegende UE (SUE)	85 (73,3)		12 (46,2)
UE, die zum Studienabbruch führten	30 (25,9)		4 (15,4)

[1] Gesamtüberleben ist in beiden Studien definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Ergebnisse beziehen sich in der **Studie CPKC412D2201** auf den Datenschnitt vom 01. Dezember 2014 und in der **Studie CPKC412A2213** auf den Datenschnitt vom 03. Dezember 2012 bei unterschiedlichem medianem Beobachtungszeitraum (43 versus 73 Monate). In der **Studie CPKC412D2201** lag die mediane Dauer des Follow-up bei 43 Monaten (Bereich: 29–70 Monate). Für die supportive Studie **CPKC412A2213** lag die mediane Dauer des Follow-up bei 73 Monaten (Bereich: 31–89 Monate).

[2] Der MSAS erfasst 32 physische und psychische Symptome und bewertet die dadurch bedingte Belastung für den Patienten. 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 Vier-Punkte-Skala bewertet, die Belastung auf einer Fünf-Punkte-Skala. Höhere Werte zeigen eine stärkere Belastung bzw. ein häufigeres Auftreten an.

[3] Die Erfassung der mediatorbedingten Symptome wurde erst mit Amendement 2 eingeführt. Angaben zu Studienbeginn liegen daher nur für einen Teil der Studienpopulation vor. Die Auswahl der mediatorbedingten Symptome erfolgte in Anlehnung an die von Valent et al. 2007 [19] veröffentlichten Standards zur Bewertung der Mastozytose.

[4] SF-12 besteht aus physischen Domänen (physische Funktionsfähigkeit, Rollenfunktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand) und psychischen Domänen (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale und mentale Gesundheit). Die Summenwerte für die physische Gesundheit (PCS, Physical Component Summary) und die psychische Gesundheit (MCS, Mental Component Summary) können Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet.

Abkürzungen: k. A: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population; n. b.: nicht bestimmbar

Die Ergebnisse für den historischen Vergleich (Studienpool [N=89] vs. Register [N=46]) werden in der folgenden Tabelle 30 unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Midostaurin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 30: Historischer Vergleich der Studien CPKC412D2201/ CPKC412A2213 vs. Registerstudie

CPKC412D2201/CPKC412A2213 vs. Register	CPKC412D2201/ CPKC412A2213 (N=89)	Register (N=46)	Effekt
Ereignisse, n (%)	47 (52,8)	29 (63)	-
Medianes Überleben in Monaten [95%-KI]	42,6 [31; 53,9]	24 [13; 39,5]	-
Nicht-adjustiertes HR [95%-KI][1]; p-Wert[3]	0,62 [0,39; 0,98]; p=0,0204		↑
adjustiertes HR [95%-KI][1)2)]; p-Wert[4]	0,512 [0,299; 0,9877]; p=0,0147		↑

[1] Cox Proportional Hazards Models
[2] Berücksichtigte Adjustierungsfaktoren: ASM vs. MCL, AHN ja vs. nein vs. unbekannt; KIT-D816V-Mutationsstatus ja vs. nein vs. unbekannt; Anzahl der Therapien ≤ 1 vs. > 1; Alter bei Diagnose ≤ 65 vs. > 65
[3] Log-Rank-Test (einseitig)
[4] Log-Rank-Test (zweiseitig)

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k. A: keine Angabe; n: Anzahl der Ereignisse; N: Anzahl der Patienten in der Population; n. b.: nicht bestimmbar

Referenzen

1. **Arock M.** Mastozytose, systemische [online]. 2008. [Zugriff: 09.01.2018]. URL: http://www.orpha.net/.
2. **Arock M.** Mastozytose, systemische, agressive Form [online]. 2008. [Zugriff: 09.01.2018]. URL: http://www.orpha.net/.
3. **Arock M.** Mastzell-Leukämie [online]. 2008. [Zugriff: 09.01.2018]. URL: http://www.orpha.net/.
4. **Arock M, Valent P.** Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. Expert Rev Hematol 2010;3(4):497-516.
5. **Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH.** Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36) and Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of Well-Being Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(Suppl 11):S383-412.
6. **Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al.** Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. Blood 2000;96(12):3671-3674.
7. **Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al.** Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006;108(2):419-425.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Rydapt (midostaurin): European public assessment report EMEA/H/C/004095/0000 [online]. 20.07.2017. London (GBR): EMA. [Zugriff: 18.12.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf.
9. **Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al.** Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol 1998;51(11):1171-1178.
10. **Gandhi SK, Salmon JW, Zhao SZ, Lambert BL, Gore PR, Conrad K.** Psychometric evaluation of the 12-item short-form health survey (SF-12) in osteoarthritis and rheumatoid arthritis clinical trials. Clin Ther 2001;23(7):1080-1098.
11. **Koyamangalath K.** Systemic Mastocytosis [online]. In: Emedicine. 09.2017. [Zugriff: 18.12.2017]. URL: https://emedicine.medscape.com/article/203948-overview#showall.
12. **Lenert LA.** The reliability and internal consistency of an Internet-capable computer program for measuring utilities. Qual Life Res 2000;9(7):811-817.
13. **Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al.** Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. Blood 2009;113(23):5727-5736.

14. **Lim LL, Fisher JD.** Use of the 12-item short-form (SF-12) Health Survey in an Australian heart and stroke population. Qual Life Res 1999;8(1-2):1-8.

15. **Novartis.** Rydapt 25 mg Weichkapseln [online]. 09.2017. 2017. [Zugriff: 18.12.2017]. URL: www.fachinfo.de.

16. **Pardanani A.** Systemic mastocytosis in adults: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2016;91(11):1146-1159.

17. **Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Kiyasu E, et al.** The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. Eur J Cancer 1994;30A(9):1326-1336.

18. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Rydapt (midostaurin) Capsules: application number 207997Orig1s000, 207997Orig2s000: medical review(s) [online]. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/207997Orig1Orig2s000MedR.pdf.

19. **Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, et al.** Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. Eur J Clin Invest 2007;37(6):435-453.

20. **Valent P, Akin C, Sperr WR, Escribano L, Arock M, Horny HP, et al.** Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. Leuk Res 2003;27(7):635-641.

21. **Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Lechner K, et al.** Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. Br J Haematol 2003;122(5):695-717.

22. **Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD.** A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care 1996;34(3):220-233.