

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ripretinib (QINLOCK[®])

Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Modul 4A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis (Anhang 4-G)	9
Abbildungsverzeichnis	12
Abbildungsverzeichnis (Anhang 4-G)	15
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	22
4.2 Methodik	37
4.2.1 Fragestellung	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	38
4.2.3 Informationsbeschaffung	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	47
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	47
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	47
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	67
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	74
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	74
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	76
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	91
4.3.1.3.1 Mortalität – INVICTUS	92

4.3.1.3.1.1	Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) – INVICTUS	95
4.3.1.3.2	Morbidität – INVICTUS	103
4.3.1.3.2.1	Ansprechen – INVICTUS	103
4.3.1.3.2.2	Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS	115
4.3.1.3.2.3	EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)	120
4.3.1.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – INVICTUS	142
4.3.1.3.3.1	EORTC-QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus)	142
4.3.1.3.4	Sicherheit – INVICTUS	157
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT	211
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT	214
4.3.2	Weitere Unterlagen	214
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	214
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	214
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	214
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	215
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	215
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	217
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	217
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	217
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	217
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	218
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	219
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	219
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	220
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	220
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	221
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	221
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	221
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	222
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	222
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	222
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	224
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	235
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	235
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	235
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	235

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	235
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	236
4.6 Referenzliste.....	237
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	241
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	244
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	246
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	247
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	251
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	271
Anhang 4-G : Tabellen-Anhang.....	291
G.1 : Charakterisierung der Studienpopulation und Krankheitsgeschichte und vorheriger systemischer Therapien.....	292
G.2 : Darstellung der Raten für die Endpunkte OS, PFS und TTP	297
G.3 : Veränderung zu Baseline Analysen (EQ-5D-5L VAS und EORTC-QLQ-C30) inkl. Abbildungen der Verlaufskurven.....	303
G.4 : EORTC-QLC-C30 (Symptomskalen) Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %.....	447
G.5 : EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %	465
G.6 : Ereigniszeitanalysen der Sicherheit des 1. Datenschnitts (31.05.2019).....	477
G.7 : Ereigniszeitanalysen der Sicherheit des 2. Datenschnitts (10.08.2020).....	491

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	23
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Studienergebnisse	31
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	38
Tabelle 4-4: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte mit Operationalisierungen	49
Tabelle 4-5: Übersicht der einzelnen Faktoren des Gesamtansprechens gemäß mRECIST....	54
Tabelle 4-6: mRECIST-Kriterien hinsichtlich der Krankheitsprogression für Patienten mit GIST	55
Tabelle 4-7: Übersicht der Bewertungsskalen des EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)	57
Tabelle 4-8: Übersicht der Bewertungsskalen des EORTC-QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus).....	59
Tabelle 4-9: NCI-CTCAE Kriterien Version 4.03	61
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – INVICTUS.....	79
Tabelle 4-17: Demographische Charakteristika der Studienpopulationen – INVICTUS (ITT Population).....	79
Tabelle 4-18: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika – INVICTUS (ITT Population).....	81
Tabelle 4-19: Charakterisierung vorheriger systemischer Therapien – INVICTUS (ITT Population).....	82
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-22: Operationalisierung des OS	95
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96

Tabelle 4-24: OS (Gesamte Studiendauer; ITT Population).....	97
Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalyse OS (Gesamte Studiendauer; ITT Population; Zensurierung der Patienten, welche nach einer Progression Ripretinib 150 mg BID erhalten haben).....	100
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Ansprechens.....	103
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-28: PFS (IRR; doppelblinde Phase; ITT Population)	105
Tabelle 4-29: TTP (1. Datenschnitt; IRR; doppelblinde Phase; ITT Population).....	108
Tabelle 4-30: Zusammenfassung des Gesamtansprechens (IRR; doppelblinde Phase; ITT Population).....	112
Tabelle 4-31: Anzahl und Anteil der Patienten mit einem ORP (IRR; doppelblinde Phase; ITT Population).....	113
Tabelle 4-32: Anzahl und Anteil der Patienten mit einer DC (IRR; doppelblinde Phase; ITT Population).....	114
Tabelle 4-33: Operationalisierung der EQ-5D-5L VAS	115
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) für die EQ-5D-5L VAS (ITT Population; doppelblinde Phase)	117
Tabelle 4-36: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EQ-5D VAS (doppelblinde Phase; ITT Population).....	118
Tabelle 4-37: Operationalisierung des EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)	120
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials des EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) für die EORTC-QLQ-C30 (ITT Population; doppelblinde Phase)	123
Tabelle 4-40: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Fatigue) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	124
Tabelle 4-41: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	126
Tabelle 4-42: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	128
Tabelle 4-43: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	130
Tabelle 4-44: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	132
Tabelle 4-45: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	134

Tabelle 4-46: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	136
Tabelle 4-47: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	138
Tabelle 4-48: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) (Doppelblinde Phase; ITT Population) ..	140
Tabelle 4-49: Operationalisierung des EORTC-QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus).....	142
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials des EORTC-QLQ-C30 (Funktionskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-51: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) (Doppelblinde Phase; ITT Population) ...	145
Tabelle 4-52: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	147
Tabelle 4-53: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	149
Tabelle 4-54: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Emotionale Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	151
Tabelle 4-55: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	153
Tabelle 4-56: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	155
Tabelle 4-57: Operationalisierung der Sicherheit	157
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-59: Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE (Sicherheitspopulation)	159
Tabelle 4-60: Zeit bis zum Auftreten von UE (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	160
Tabelle 4-61: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	162
Tabelle 4-62: Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE nach Schweregrad (Grad 1; Grad 2; Grad ≥ 3) (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	170
Tabelle 4-63: Zeit bis zum Auftreten von UE nach Schweregrad (Grad ≥ 3) (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	170
Tabelle 4-64: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	172
Tabelle 4-65: Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE (Sicherheitspopulation)	179
Tabelle 4-66: Zeit bis zum Auftreten von SUE (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	179

Tabelle 4-67: Zeit bis zum Auftreten eines SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	181
Tabelle 4-68: Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 AESI (1. Datenschnitt [31.05.2019]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	186
Tabelle 4-69: Zeit bis zum Auftreten von AESI (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation) in Wochen	189
Tabelle 4-70: Zeit bis zum Auftreten eines AESI (Grad ≥ 3) (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	197
Tabelle 4-71: Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE (1. Datenschnitt [31.05.2019]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	205
Tabelle 4-72: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE (1. Datenschnitt [31.05.2019]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	205
Tabelle 4-73: Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE nach SOC und PT (Doppelblinde Phase, Sicherheitspopulation).....	207
Tabelle 4 -74 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	212
Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	213
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	215
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	215
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	216
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	216
Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	216
Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	218
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	219
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	219
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	219
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	221
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Studienergebnisse	225
Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	235
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie INVICTUS (DCC-2618-03-001).....	251

Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INVICTUS 272

Tabellenverzeichnis (Anhang 4-G)

Anhang 4-G-Tabelle 4-1: Demographische Patientencharakteristika – INVICTUS (Sicherheitspopulation, doppelblinde Phase)	292
Anhang 4-G-Tabelle 4-2: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika – INVICTUS (Sicherheitspopulation)	294
Anhang 4-G-Tabelle 4-3: Charakterisierung vorheriger systemischer Therapien – INVICTUS (Sicherheitspopulation)	295
Anhang 4-G-Tabelle 4-4: Geschätzte Rate des OS (ITT Population).....	297
Anhang 4-G-Tabelle 4-5: Geschätzte Rate des OS (Zensierung der Patienten, welche nach einer Progression Ripretinib 150 mg BID erhalten haben; 1. Datenschnitt [31.05.2019])	298
Anhang 4-G-Tabelle 4-6: Geschätzte Rate des PFS (IRR; doppelblinde Phase).....	300
Anhang 4-G-Tabelle 4-7: Geschätzte Rate der TTP (IRR; doppelblinde Phase)	301
Anhang 4-G-Tabelle 4-8: Veränderung von Baseline der EQ-5D-5L VAS (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase, ITT Population)	303
Anhang 4-G-Tabelle 4-9: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Fatigue) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)	312
Anhang 4-G-Tabelle 4-10: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population).....	321
Anhang 4-G-Tabelle 4-11: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)	329
Anhang 4-G-Tabelle 4-12: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)	338
Anhang 4-G-Tabelle 4-13: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population).....	347
Anhang 4-G-Tabelle 4-14: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population).....	356
Anhang 4-G-Tabelle 4-15: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)	365
Anhang 4-G-Tabelle 4-16: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)	374
Anhang 4-G-Tabelle 4-17: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population).....	383
Anhang 4-G-Tabelle 4-18: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)	392
Anhang 4-G-Tabelle 4-19: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population).....	401
Anhang 4-G-Tabelle 4-20: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)	410
Anhang 4-G-Tabelle 4-21: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Emotionale Funktion) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population).....	419

Anhang 4-G-Tabelle 4-22: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population).....	428
Anhang 4-G-Tabelle 4-23: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population).....	437
Anhang 4-G-Tabelle 4-24: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Fatigue) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	447
Anhang 4-G-Tabelle 4-25: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	449
Anhang 4-G-Tabelle 4-26: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	451
Anhang 4-G-Tabelle 4-27: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	453
Anhang 4-G-Tabelle 4-28: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	455
Anhang 4-G-Tabelle 4-29: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	457
Anhang 4-G-Tabelle 4-30: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung) (Doppelblinde Phase; ITT Population).....	459
Anhang 4-G-Tabelle 4-31: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	461
Anhang 4-G-Tabelle 4-32: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	463
Anhang 4-G-Tabelle 4-33: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	465
Anhang 4-G-Tabelle 4-34: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	467
Anhang 4-G-Tabelle 4-35: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	469
Anhang 4-G-Tabelle 4-36: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Emotionale Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	471
Anhang 4-G-Tabelle 4-37: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	473
Anhang 4-G-Tabelle 4-38: Zeit bis zu einer Erhöhung oder Verringerung um ≥ 15 Punkte; EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)	475

Anhang 4-G-Tabelle 4-39: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten (1. Datenschnitt [31.05.2019]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	477
Anhang 4-G-Tabelle 4-40: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten (1. Datenschnitt [31.05.2019]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	487
Anhang 4-G-Tabelle 4-41: Zeit bis zum Auftreten eines SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten (1. Datenschnitt [31.05.2019]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	490
Anhang 4-G-Tabelle 4-42: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten (2. Datenschnitt [10.08.2020]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	491
Anhang 4-G-Tabelle 4-43: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten (2. Datenschnitt [10.08.2020]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	503
Anhang 4-G-Tabelle 4-44: Zeit bis zum Auftreten eines SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten (2. Datenschnitt [10.08.2020]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	506

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4-2: Studiendesign INVICTUS	86
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurven OS (Gesamte Studiendauer; ITT Population)	99
Abbildung 4-4: Sensitivitätsanalyse OS (ITT Population; Zensierung der Patienten, welche nach einer Progression Ripretinib 150 mg BID erhalten haben)	102
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurven PFS (IRR; doppelblinde Phase; ITT Population).....	108
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurven TTP (IRR; doppelblinde Phase; ITT Population)	111
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EQ-5D-5L VAS (Doppelblinde Phase, ITT Population) ...	119
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Fatigue) (Doppelblinde Phase, ITT Population)	125
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) um ≥ 15 Punkte (Doppelblinde Phase, ITT Population)	127
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen) (Doppelblinde Phase, ITT Population)	129
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe) (Doppelblinde Phase, ITT Population)	131
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	133
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	135
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung) (Doppelblinde Phase, ITT Population)	137
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö) (Doppelblinde Phase, ITT Population)	139
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	141
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	146

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	148
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	150
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Emotionale Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	152
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	154
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	156
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve Zeit bis zum Auftreten von UE (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	161
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE des PT Bauch aufgetrieben (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	165
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	166
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	167
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	168
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE des PT Alopezie (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	169
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE (Grad ≥ 3) (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	172
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE (Grad ≥ 3) der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	175
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE (Grad ≥ 3) des PT Tod (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	176
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE (Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	177
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE (Grad ≥ 3) des PT Akute Nierenschädigung (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	178
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von SUE (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	180

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von SUE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	183
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von SUE des PT Tod (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	184
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	185
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI Plattenepithelkarzinom (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	192
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI Aktinische Keratose (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	193
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI Keratoakanthom (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	194
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI Hyperkeratose (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	195
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI Melanozytennävus (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	196
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI (Grad ≥ 3) der Plattenepithelkarzinom (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	200
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI (Grad ≥ 3) Aktinische Keratose (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	201
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI (Grad ≥ 3) Keratoakanthom (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	202
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI (Grad ≥ 3) Hyperkeratose (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	203
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI (Grad ≥ 3) Melanozytennävus (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation).....	204
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Therapieabbruch durch ein UE (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)	207
Abbildung 4-49: Patientenfluss der Studie INVICTUS	270

Abbildungsverzeichnis (Anhang 4-G)

Anhang 4-G-Abbildung 4-1: Abbildung der Verlaufskurven EQ-5D-5L VAS (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	311
Anhang 4-G-Abbildung 4-2: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Fatigue) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	320
Anhang 4-G-Abbildung 4-3 Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	329
Anhang 4-G-Abbildung 4-4: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen) (Doppelblinde Phase, ITT Population)	338
Anhang 4-G-Abbildung 4-5: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	347
Anhang 4-G-Abbildung 4-6: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	356
Anhang 4-G-Abbildung 4-7: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust) (Doppelblinde Phase, ITT Population)	365
Anhang 4-G-Abbildung 4-8: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	374
Anhang 4-G-Abbildung 4-9: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	383
Anhang 4-G-Abbildung 4-10: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) (Doppelblinde Phase, ITT Population)	392
Anhang 4-G-Abbildung 4-11: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	401
Anhang 4-G-Abbildung 4-12: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)	410
Anhang 4-G-Abbildung 4-13: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	419
Anhang 4-G-Abbildung 4-14: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Emotionale Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	428
Anhang 4-G-Abbildung 4-15: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)	437
Anhang 4-G-Abbildung 4-16: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	446
Anhang 4-G-Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Erhöhung bzw. Verringerung des EORTC-QLQ-C30 (Fatigue) um ≥ 15 Punkte (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	448
Anhang 4-G-Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	450

Anhang 4-G-Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	452
Anhang 4-G-Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	454
Anhang 4-G-Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	456
Anhang 4-G-Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	458
Anhang 4-G-Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	460
Anhang 4-G-Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	462
Anhang 4-G-Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	464
Anhang 4-G-Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	466
Anhang 4-G-Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	468
Anhang 4-G-Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	470
Anhang 4-G-Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Emotionale Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	472
Anhang 4-G-Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	474
Anhang 4-G-Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population).....	476

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALT	Alanin-Transaminase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl)
AST	Aspartat-Transaminase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenzprotein)
BID	<i>Bis In Die</i> (zweimal täglich)
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best Supportive Care (bestmögliche unterstützende Behandlung)
cfDNA	Cell-free Desoxyribonucleic Acid (zellfreie DNA)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom P450
DC	Disease Control (Krankheitskontrolle)
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	elektronisches Case Report Form (elektronischer Fallberichtsbogen)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30
EOT	End-of-Treatment (Behandlungsende)

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D-3L	EuroQoL Five-Dimension Three-Level
EQ-5D-5L	EuroQoL Five-Dimension Five-Level
ESMO	European Society for Medical Oncology
EUCTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HDPE	High-Density Polyethylene
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HR	Hazard Ratio
i. v.	Intravenös
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Komitee zur Datenkontrolle)
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Independent Radiologic Review (unabhängiges radiologisches Gutachten)
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LS (MD)	Least Squares (Mean Difference)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MID	Minimal Important Difference (minimaler relevanter Unterschied)
Min	Minimum
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1-GIST-specific (modifizierte Kriterien für die

Abkürzung	Bedeutung
	Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren Version 1.1 GIST-spezifisch)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NA	Not available (nicht verfügbar)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (Nationales Krebsinstitut Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
OR	Odds Ratio
ORP	Objective Response (objektives Ansprechen)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive Disease (progrediente Erkrankung)
PDGFRA	Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha (Thrombozytenwachstumsfaktor-Rezeptor Alpha)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetisch
PP	Per Protokoll
PPES	Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PT	Preferred Term
PTT	Prothrombin Time (Prothrombinzeit)
QD	<i>Quaque Die</i> (einmal täglich)
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
QTcF	QT Intervall mittels Fridericia's Formel korrigiert
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SE	Standardfehler
SEM	Standardfehler des Mittelwerts

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-emergent adverse event (behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	Time to Progression (Zeit bis zur Progression)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normbereich)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization
wt	Wildtyp
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel dieser frühen Nutzenbewertung ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ripretinib (QINLOCK®) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben [1]. Ripretinib erhielt am 12.10.2017 den Orphan Drug Status durch die Europäische Kommission [2]. Am 07.10.2021 erfolgte die Bestätigung der Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Der Zusatznutzen von Ripretinib gilt dadurch bereits durch die erfolgreiche Zulassung als belegt [3]. Infolgedessen müssen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V keine Nachweise über einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erbracht werden. Allein das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patientenpopulation, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, zu belegen (Verfahrensordnung [VerfO] des Gemeinsamen Bundesausschusses [G-BA] 5. Kap. § 12 [4]).

Datenquellen

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der interventionellen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3 pivotalen Zulassungsstudie INVICTUS. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ripretinib + Best Supportive Care (BSC) (im Folgenden als „Ripretinib“ bezeichnet) im Vergleich zu Placebo + BSC (im Folgenden als „Placebo“ bezeichnet) bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, welche vorher mindestens drei Kinase-Hemmer (Imatinib, Sunitinib und Regorafenib) erhalten haben.

Die dargestellte Evidenz beruht auf den Ergebnissen der interventionellen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase 3 pivotalen Zulassungsstudie INVICTUS. Die Studie besteht aus einer doppelblinden Phase gefolgt von einer Open-Label Extensionsphase. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme 150 mg Ripretinib einmal täglich (*Quaque Die*, QD) oder Placebo randomisiert. Die Primäranalyse der Studie wurde anhand der GIST-spezifischen Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1-GIST-specific (mRECIST)-Kriterien (siehe Tabelle 4-6) basierend auf einem unabhängigen radiologischen Gutachten (Independent Radiologic Review, IRR) bestimmt. Nach einer Krankheitsprogression gemäß mRECIST-Kriterien basierend auf einem IRR werden Patienten und Prüfarzte bezüglich der Behandlung entblindet (Beginn der Open-Label Phase) und die zuvor auf Ripretinib randomisierten Patienten konnten entweder ihre Dosierung auf Ripretinib 150 mg zweimal täglich (*Bis In Die*, BID) erhöhen, ihre aktuelle Dosierung weiter anwenden oder die Studie abbrechen. Patienten, die zuvor auf Placebo randomisiert wurden, konnten entweder zu Ripretinib 150 mg QD wechseln oder die Studie abbrechen. Vormals auf Placebo randomisierte Patienten, die zu Ripretinib wechselten, konnten bei einer weiteren Krankheitsprogression auf Ripretinib 150 mg BID erhöhen, ihre aktuelle Dosierung weiter anwenden oder die Studie abbrechen (Abbildung 4-2).

Als Datenquelle für dieses Nutzenbewertungsdossier dienen zum einen der Studienbericht des 1. Datenschnitts (31.05.2019) sowie ergänzende Analysen dieses Datenschnitts. Dieser Datenschnitt erfolgte wie *a priori* definiert ereignisgesteuert basierend auf der Anzahl der auftretenden Ereignisse bezüglich des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS). Gemäß Studienprotokoll war kein weiterer Datenschnitt *a priori* definiert. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde auf Wunsch der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ein weiterer Datenschnitt durchgeführt (2. Datenschnitt; 10.08.2020). Da es sich hierbei um einen behördlich geforderten Datenschnitt handelt, wird dieser ebenfalls für die Quantifizierung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ripretinib herangezogen. Sowohl der 1. als auch der 2. Datenschnitt sind Bestandteil der Fachinformation von Ripretinib [1]. Ein weiterer *ad hoc* durchgeführter Datenschnitt (3. Datenschnitt; 15.01.2021) war weder *a priori* definiert noch wurde er auf Wunsch der EMA durchgeführt, sondern für einen aktuellen Bericht der Studienergebnisse im Rahmen des Kongresses der European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021. Für ausgewählte Endpunkte werden Ergebnisse des 3. Datenschnitts daher nur deskriptiv ergänzt, aber nicht für die Quantifizierung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ripretinib herangezogen. Die Studie INVICTUS ließ sich im Rahmen einer systematischen Suche in den relevanten Studienregistern identifizieren.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Kriterien für den Ein-/Ausschluss von Studien basieren auf der Zulassung von Ripretinib (Tabelle 4-1, sowie in Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-3).

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen stromalen Tumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Ripretinib nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Ripretinib muss zulassungskonform erfolgen
3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie [5].

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen von AM-NutzenV [6] und IQWiG Methodenpapier [7]
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerFO [4]
6	Studiendauer	Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	Nicht zutreffend	Die Überlebenswahrscheinlichkeit in der vorliegenden Indikation ist sehr gering, es wird daher ein ereignisgesteuerter Ansatz verfolgt ohne festgelegte Studiendauer.
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short-Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Anforderung gemäß VerFO des G-BA [4]
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	Für die Nutzenbewertung sind Studienergebnisse zwingend erforderlich.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GIST: Gastrointestinaler stromaler Tumor; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie); VerFO: Verfahrensordnung

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier dargestellten Studie INVICTUS wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Hierzu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch aus dem Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) sowie dem Studienprotokoll extrahiert und bewertet (Anhang 4-F). Die Methodik orientierte sich hierzu entsprechend an den methodischen Empfehlungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [7] sowie der VerFO des G-BA [4].

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5 (6) im 5. Kapitel der VerFO des G-BA entspricht die Studie INVICTUS der Evidenzstufe Ib. Insgesamt ist von einem endpunktübergreifenden niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen. Eine Bewertung der Studie INVICTUS nach den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT Flow Chart) ist in Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Auf Basis der Studie INVICTUS wird nachfolgend der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Ripretinib mit Hilfe von Ergebnissen aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit abgeleitet.

Allgemeiner Hinweis

Aufgrund der deutlich unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern während der doppelblinden Phase in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: Ripretinib: 26,1 Wochen, Placebo: 9,6 Wochen; 2. Datenschnitt: 39,2 Wochen, Placebo: 9,9 Wochen) werden nachfolgend für die Ableitung des Zusatznutzens – soweit relevant – die Überlebenszeitanalysen basierend auf dem Hazard Ratio (HR) herangezogen.

Mortalität

Als Endpunkt für die Kategorie „Mortalität“ stehen aus der Studie INVICTUS Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zur Verfügung. Für diesen Endpunkt zeigt sich über alle Datenschnitte hinweg konsistent ein deutlicher, statistisch signifikanter (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$) und in dieser Größenordnung bisher nicht erreichter Vorteil für Ripretinib gegenüber der Kontrollgruppe. Bereits zum 1. Datenschnitt weisen Patienten unter Ripretinib ein erheblich niedrigeres Sterberisiko auf als Patienten unter Placebo (HR: 0,36; 95 % Konfidenzintervall [KI]: 0,21; 0,62; $p = 0,0003$). Die reiferen Daten des 2. Datenschnitts bestätigen den bereits im Rahmen der primären Analyse beobachteten wesentlichen Vorteil von Ripretinib (HR: 0,42; 95 %-KI: 0,27; 0,67; $p = 0,0002$), obwohl ein Cross-over der Kontrollpatienten auf Ripretinib erlaubt war. Ergänzend dazu zeigt auch der *ad hoc* durchgeführte 3. Datenschnitt die idente Effektrichtung und bestätigt die schon erreichte Maturität der Daten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (HR: 0,41; 95 %-KI: 0,26; 0,65; $p = 0,0001$).

Damit leben die Patienten im Ripretinib-Arm im Median etwa dreimal länger als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (Ripretinib: 79,1 Wochen = 18,2 Monate; Placebo: 27,4 Wochen = 6,3 Monate; Differenz der Mediane = 11,9 Monate).

Die Mortalität ist gemäß der VerFO des G-BA ein patientenrelevanter und direkt messbarer Endpunkt [4]. Gerade bei schwersten Erkrankungen wie fortgeschrittenem GIST mit einer hohen Sterblichkeitsrate ist diese Patientenrelevanz evident. Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [6].

Da es sich beim Gesamtüberleben um einen der Zielgrößenkategorie „Gesamtmortalität“ zuzuordnenden Endpunkt handelt, ergibt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ripretinib.

Morbidität

Unter dem Oberbegriff „Ansprechen“ werden für die Kategorie „Morbidität“ Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt: PFS, Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP), Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR). Alle Endpunkte werden jeweils in Bezug auf die Bewertung mittels IRR dargestellt.

Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Progression

Die für das PFS beobachteten Ergebnisse bestätigen den bereits im Rahmen des OS beobachteten deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil für Ripretinib. Das Risiko einer Krankheitsprogression ist über alle Datenschnitte hinweg erheblich niedriger für mit Ripretinib behandelte Patienten. Dies zeigt sich schon im 1. Datenschnitt mit einem HR von 0,15 (95 %-KI: 0,09; 0,25; $p < 0,0001$) und festigt sich mit zunehmender Maturität der Daten (2. bzw. 3. Datenschnitt: HR: 0,17 bzw. 0,16; 95 %-KI: 0,10; 0,27; $p < 0,0001$). Ergänzend zu den Daten des PFS wurde ebenfalls die TTP ausgewertet, bei welcher im Gegensatz zum PFS der Tod nicht als Ereignis berücksichtigt wird. Diese bestätigt vollumfänglich die im Rahmen des PFS beobachteten Ergebnisse (1. Datenschnitt: HR: 0,16; 95 %-KI: 0,09; 0,27; $p < 0,0001$; 2. & 3. Datenschnitt: HR: 0,17; 95 %-KI: 0,10; 0,29; $p < 0,0001$).

Für Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, standen bis zur Zulassung von Ripretinib keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Deshalb waren die Patienten nach Progression unter der Drittlinien-Therapie mit einer sehr belastenden End-of-Life Situation konfrontiert. Ripretinib wurde aufgrund des neuen Wirkmechanismus bereits vor der Zulassung in Europa in der Leitlinie der ESMO als die einzige Therapiemöglichkeit für Patienten der Viertlinie aufgenommen worden, um die Therapielücke nach einem Scheitern der Drittlinien-Therapie zu schließen [8-10].

Die Feststellung einer Progression ist für den Patienten dennoch weiterhin mit einer hohen psychischen wie auch körperlichen Belastung verbunden. Diese Krankheitsprogression zu einem sehr späten Zeitpunkt der Erkrankung wirkt sich oft auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wie auch auf die kognitive und soziale Funktion aus [11; 12]. Darüber hinaus zeigten GIST-Patienten mit einer hohen Angst vor einer Progression auch funktionale Einschränkungen [11-13]. Es können im späteren Verlauf der Erkrankung starke Blutungen, Tumorrupturen oder auch ein Darmverschluss auftreten, die Notfalloperationen und anschließend eine Hospitalisierung nach sich ziehen. Blutungen in den Darm, in die Bauchhöhle oder in den Tumor können zudem zu einer akuten oder chronischen Anämie führen [14]. Ein fortgeschrittenes GIST führt so im schlimmsten Fall dazu, dass die Symptome es unmöglich machen, das Haus zu verlassen. Somit ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV die Verbesserung der Symptome und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch das Ansprechen, einschließlich der Verhinderung bzw. dem Hinauszögern einer Progression der Erkrankung, als patientenrelevant zu bewerten [6].

Die Krankheitsprogression stellt für die Patienten somit ein direkt patientenrelevantes und einschneidendes Ereignis dar. Daher wird das PFS der Zielgrößenkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ripretinib.

Krankheitskontrollrate

Sowohl zum 1. als zum 2. Datenschnitt zeigte sich das identische Ergebnis bezüglich der DCR und somit ein sehr deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Ripretinib: Mehr als dreimal so viele Patienten erreichten unter der Behandlung mit Ripretinib im Vergleich zu Placebo mindestens eine Stabilisierung ihrer Erkrankung. Insgesamt wiesen 64 Patienten (75,29 %) unter Ripretinib und lediglich 9 Patienten (20,45 %) unter Placebo eine Krankheitskontrolle auf. Das zugehörige relative Risiko (RR) beträgt 3,68 (95 %-KI: 2,03; 6,68) mit einem dazugehörigen p-Wert von < 0,0001.

Das Hinauszögern einer Progression, einschließlich der Stabilisierung der Erkrankung (Stopp des Progresses), ist bei gleichzeitig guter Verträglichkeit das primäre Ziel im Anwendungsgebiet. Das Wissen, dass ein Medikament in der Lage ist, dieses Hinauszögern/Stabilisieren zu verursachen, ist für einen Patienten von hohem Wert und so werden das PFS und die Ansprechraten von den europäischen wie amerikanischen Richtlinien der Zulassungsbehörden als patientenrelevante Endpunkte anerkannt [15; 16]. Neben einem partiellen Ansprechen stellt selbst das Stabilisieren der Erkrankung einen bedeutenden Erfolg innerhalb dieser Therapielinie mit schwerkranken Patienten dar und geht mit einer hohen Patientenzufriedenheit und -relevanz einher. Somit ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV die Verbesserung der Symptome und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch das Ansprechen, einschließlich der Stabilisierung der Erkrankung, auf eine Therapie mit Ripretinib, als patientenrelevant zu bewerten [6].

Das Ansprechen, einschließlich der Stabilisierung der Erkrankung, stellt für die Patienten somit ein direkt patientenrelevantes und einschneidendes Ereignis dar. Daher wird die DCR der Zielgrößenkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ripretinib.

EQ-5D VAS

Einen weiteren patientenrelevanten Endpunkt für die Kategorie „Morbidität“ stellt die Auswertung der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL Five-Dimension Five-Level (EQ-5D-5L) Fragebogens dar. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine Überlebenszeitanalyse mittels Responder-Schwelle von 15 % der Skalenspannweite (das entspricht einer Veränderung um 15 mm) in Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verwendet [7]. Auf der EQ-5D VAS bedeutet ein Anstieg des Scores eine Verbesserung, eine Verringerung des Scores dementsprechend eine Verschlechterung des Gesundheitszustands.

Ripretinib erreicht hinsichtlich der Verschlechterung des Gesundheitszustands statistisch signifikante Vorteile gegenüber der Kontrollgruppe: Der Gesundheitszustand verschlechtert sich in relevantem Maße unter Placebo deutlich früher und deutlich häufiger als unter Ripretinib (1. Datenschnitt: HR: 0,40; 95 %-KI: 0,21; 0,77; $p = 0,0062$; 2. Datenschnitt: HR: 0,41; 95 %-KI: 0,21; 0,78; $p = 0,0065$).

Die EQ-5D-5L VAS wird vom Patienten selbst berichtet und spiegelt unmittelbar dessen Einschätzung zum Gesundheitsstatus wider. Die EQ-5D-5L VAS wird in diesem Nutzenbewertungsdossier wie vom G-BA anerkannt als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität berücksichtigt [17].

Die Beurteilung des eigenen Gesundheitszustandes durch den Patienten selbst ist von äußerster Wichtigkeit für die Selbstwahrnehmung des Patienten und der Beeinflussung seines Gesundheitszustandes durch seine Erkrankung und die gewählte Therapie. Daher wird die EQ-5D VAS der Zielgrößenkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ripretinib.

Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30

Als weitere Komponente für die Kategorie „Morbidität“ stehen Ergebnisse der Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC-QLQ-C30) zur Verfügung. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine Responderanalyse basierend auf einem minimalen relevanten Unterschied (Minimal Important Difference, MID) von 10 Punkten in Übereinstimmung mit den Angaben auf der Webseite des G-BA verwendet [18]. Bezüglich der Symptomskalen bedeutet ein Anstieg des Scores eine Verschlechterung (d. h. eine Intensivierung), eine Verringerung des Scores hingegen eine Verbesserung (d. h. eine Linderung) des jeweiligen Symptoms.

Für die Symptomskalen zeigen sich für die beiden bewertungsrelevanten Datenschnitte keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen. Statistisch signifikante Vorteile für Ripretinib werden in beiden Datenschnitten hinsichtlich der Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ mittels einer Verringerung des Scores und somit zugunsten von Ripretinib erreicht (beide Datenschnitte: HR: 0,43; 95 %-KI: 0,22; 0,85; $p = 0,0151$).

Krankheitsspezifische Symptome sind vom Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen der Erkrankung. Die Reduktion der Symptomatik wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt [6].

Aufgrund der für die einzelnen Symptomskalen beobachteten Ergebnisse leitet Deciphera für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Ripretinib ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Funktionsskalen sowie die Auswertung des globalen Gesundheitsstatus des bereits erwähnten EORTC-QLQ-C30 werden der Kategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet. Auch hier wird für die Ableitung des Zusatznutzens eine Überlebenszeitanalyse auf Basis der MID von 10 Punkten in Übereinstimmung mit den Angaben auf der Webseite des G-BA verwendet [18]. Bezüglich der Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus bedeutet ein Anstieg des Scores eine Verbesserung, eine Verringerung des Scores hingegen eine Verschlechterung der jeweiligen Funktion bzw. des globalen Gesundheitsstatus.

Für einen Teil der Funktionsskalen zeigen sich für die beiden bewertungsrelevanten Datenschnitte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Ripretinib ergeben sich für die beiden bewertungsrelevanten Datenschnitte hinsichtlich der Verschlechterung der Funktionsskalen im Sinne einer relevanten Vermeidung bzw. Verzögerung der entsprechenden Ereignisse für die Skalen „Kognitive Funktion“, „Physische Funktion“ sowie „Rollenfunktion“ (1. Datenschnitt: HR: 0,52; 95 %-KI: 0,29; 0,94; $p = 0,0297$; HR: 0,48; 95 %-KI: 0,27; 0,87; $p = 0,0156$; HR: 0,57; 95 %-KI: 0,33; 0,97; $p = 0,0368$; 2. Datenschnitt: HR: 0,53; 95 %-KI: 0,30; 0,96; $p = 0,0362$; HR: 0,49; 95 %-KI: 0,27; 0,88; $p = 0,0174$; HR: 0,56; 95 %-KI: 0,33; 0,96; $p = 0,0341$).

Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, sind in ihrer Lebensqualität auf Grund von vielseitigen physischen und psychischen Auswirkungen der Erkrankung eingeschränkt. Die Lebensqualität wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt [6].

Insgesamt ist festzuhalten, dass in der vorliegenden Therapiesituation und dem Vergleich einer aktiven Behandlung mit Placebo bereits die Aufrechterhaltung der Lebensqualität einen wesentlichen Therapieerfolg darstellt.

Aufgrund der für die einzelnen Funktionsskalen beobachteten Ergebnisse leitet Deciphera für die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Ripretinib ab.

Sicherheit

Bezüglich der Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ wird nachfolgend ausschließlich der 2. Datenschnitt näher beschrieben, da es sich hierbei um die reiferen Daten bezüglich der Sicherheit von Ripretinib handelt. Ein statistisch signifikanter Vorteil trat für Ripretinib im Vergleich zu Placebo für unerwünschte Ereignisse (UE) vom Grad ≥ 3 sowie für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Bei beiden Auswertungen war der Tod eines der wesentlichen Ereignisse, so dass diese Ergebnisse diejenigen für das OS bestätigen. Ohne statistische Signifikanz blieben die Auswertungen für Therapieabbruch aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) jeglichen Grades sowie schwere AESI (Grad ≥ 3).

Auf Ebene der Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Preferred Terms (PT) jeglichen Schweregrades trat in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ ein statistisch signifikanter Nachteil auf (HR: 2,50; 95 %-KI: 1,27; 4,94; $p = 0,0082$, primär getrieben durch den ebenfalls statistisch signifikanten Nachteil für Ripretinib für den zugehörigen PT „Alopezie“). Derartige statistisch signifikante Unterschiede sind bei einem Vergleich einer hoch potenten, aktiven Behandlung mit Placebo erwartbar, so dass hier die qualitative Betrachtung der aufgetretenen Ereignisse im Vordergrund steht.

Auf der anderen Seite zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ripretinib für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR: 0,29; 95 %-KI: 0,11; 0,75; $p = 0,0111$) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR: 0,30; 95 %-KI: 0,15; 0,58; $p = 0,0004$) sowie für den PT „Bauch aufgetrieben“ (HR: 0,12; 95 %-KI: 0,03; 0,61; $p = 0,0101$). Bei den UE vom Grad ≥ 3 zeigen sich ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Ripretinib. Dabei zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR: 0,28; 95 %-KI: 0,11; 0,74; $p = 0,0096$), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR: 0,23; 95 %-KI: 0,05; 0,99; $p = 0,0492$) und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR: 0,11; 95 %-KI: 0,01; 0,97; $p = 0,0464$).

Gleiches gilt für das Auftreten der SUE mit signifikanten Vorteilen in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR: 0,10; 95 %-KI: 0,02; 0,60; $p = 0,0114$). Hinsichtlich der AESI zeigt sich für keinen der relevanten PT ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von Ripretinib sind Alopezie, Müdigkeit, Übelkeit, Verstopfung, Myalgie, Diarrhö, verminderter Appetit, Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom (PPES), Gewichtsabnahme und Erbrechen [1]. Die Inzidenz von PPES ist wesentlich geringer als bei der Behandlung mit Regorafenib; Alopezie in dieser Form ist eine Neuerscheinung unter den UE der TKI-Therapien, weist jedoch keine lebensbedrohlichen Folgen für den Patienten auf und trat im Rahmen der Studie INVICTUS nur mit leichtem Schweregrad auf.

Die mit statistischer Signifikanz zuungunsten von Ripretinib aufgetretenen Ergebnisse stehen im Einklang mit dem im Rahmen der Zulassung von Ripretinib beurteilten und in Form des Abschnitts 4.8 (Fachinformation) dargestellten Sicherheitsprofils, welches durch die EMA auch als aus klinischer Sicht akzeptabel und günstig mit beherrschbaren Nebenwirkungen eingestuft wurde [1]. Insgesamt haben nur wenige Patienten die Studie aufgrund von UE abgebrochen – 7 Patienten (8,24 %) unter Ripretinib und 5 Patienten (11,63 %) unter Placebo.

Sicherheitsendpunkte, z. B. in Form von UE, SUE sowie der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE, haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten, womit diese als direkt patientenrelevant anzusehen sind. Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich von Nebenwirkungen vorliegt [6].

Unter Berücksichtigung des Schweregrades der aufgetretenen Ereignisse und der Tatsache, dass es sich hierbei um den Vergleich einer aktiven Behandlung mit Placebo handelt, leitet Deciphera einen **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** für den Endpunkt Sicherheit ab. Unterstützt werden die Ergebnisse der Sicherheit durch die beobachteten Vorteile für Ripretinib für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, obwohl hier eine hoch potente, aktive Therapie gegen Placebo verglichen wird.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die nachfolgende Tabelle 4-2 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen:

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Studienergebnisse

Endpunkt	Ripretinib vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Mortalität		
<i>OS</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,423; [0,270; 0,670]; p = 0,0002 2. Datenschnitt: HR = 0,357; [0,210; 0,620]; p = 0,0003	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Fazit zur Mortalität		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
<i>PFS</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,152; [0,090; 0,250]; p < 0,0001 2. Datenschnitt: HR = 0,165; [0,100; 0,270]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Ripretinib vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
<i>TTP</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,159; [0,090; 0,270]; p < 0,0001 2. Datenschnitt: HR = 0,171; [0,100; 0,290]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>ORR</i>	1. Datenschnitt: RR = 8,90; [0,53; 150,63]; p = 0,1300 2. Datenschnitt: RR = 10,99; [0,66; 183,25]; p = 0,0950	Kein statistisch signifikanter Unterschied
<i>DCR</i>	1. Datenschnitt: RR = 3,68; [2,03; 6,68]; p < 0,0001 2. Datenschnitt: RR = 3,68; [2,03; 6,68]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um eine Responderschwelle von ≥ 15 mm^c		
<i>EQ-5D-5L VAS</i>	1. Datenschnitt HR = 0,402; [0,210; 0,772]; p = 0,0062 2. Datenschnitt: HR = 0,405; [0,210; 0,776]; p = 0,0065	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Symptomskalen Scores um eine MID von ≥ 10 Punkten^c		
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,428; [0,220; 0,849]; p = 0,0151 2. Datenschnitt: HR = 0,428; [0,220; 0,849]; p = 0,0151	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Fazit zur Morbidität		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Funktionsskalen Scores um eine MID von ≥ 10 Punkten^c		
<i>Physische Funktion</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,484; [0,270; 0,871]; p = 0,0156 2. Datenschnitt: HR = 0,492; [0,270; 0,883]; p = 0,0174	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Rollenfunktion</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,568; [0,330; 0,966]; p = 0,0368 2. Datenschnitt: HR = 0,563; [0,330; 0,958]; p = 0,0341	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<i>Kognitive Funktion</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,517; [0,290; 0,937]; p = 0,0297 2. Datenschnitt: HR = 0,534; [0,300; 0,961]; p = 0,0362	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Endpunkt	Ripretinib vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Fazit zur Lebensqualität		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit		
UE (Gesamtraten)		
≥ 1 UE	2. Datenschnitt: HR = 1,487; [1,020; 2,170]; p = 0,0396	Rein deskriptive Darstellung, da auch nicht patientenrelevante Komponenten enthalten sind.
≥ 1 UE (Grad ≥ 3)	2. Datenschnitt: HR = 0,554; [0,320; 0,950]; p = 0,0312	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
≥ 1 SUE	2. Datenschnitt: HR = 0,336; [0,180; 0,630]; p = 0,0007	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
UE nach SOC und PT ^d		
<i>Bauch aufgetrieben (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,125; [0,030; 0,610]; p = 0,0101	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,297; [0,150; 0,580]; p = 0,0004	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,288; [0,110; 0,750]; p = 0,0111	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 2,503; [1,270; 4,940]; p = 0,0082	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<i>Alopezie (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 7,053; [1,700; 29,340]; p = 0,0072	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwere UE nach SOC und PT ^d		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,283; [0,110; 0,740]; p = 0,0096	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Tod (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,118; [0,030; 0,530]; p = 0,0054	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Ripretinib vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,229; [0,050; 0,990]; p = 0,0492	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,112; [0,010; 0,970]; p = 0,0464	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Akute Nierenschädigung (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,112; [0,010; 0,970]; p = 0,0464	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
SUE nach SOC und PT^d		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,134; [0,040; 0,490]; p = 0,0026	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Tod (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,118; [0,030; 0,530]; p = 0,0054	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,101; [0,020; 0,600]; p = 0,0114	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
UE von besonderem Interesse		
In der Studie INVICTUS sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>UE von besonderem Interesse</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
Therapieabbrüche aufgrund von UE		
In der Studie INVICTUS sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
Fazit zur Sicherheit		Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
Hinweis: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden für die Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Datenschnitte vom 31.05.2019 und vom 10.08.2020 herangezogen. Für die Endpunktkategorie Sicherheit wird der Datenschnitt vom 10.08.2020 herangezogen.		
^a Die Berechnung des RR beruhte auf der Vierfeldertafel. In dem Fall, dass in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde gemäß den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 für jede der entsprechenden Zellen vorgenommen. Der p-Wert wird über einen 2-seitigen statistischen Test aus dem jeweiligen statistischen Modell (logistisch für das RR) mit einem Signifikanzlevel von 0,05 für die Auswertung der Therapieunterschiede berechnet.		
^b Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, für die Endpunkte OS, PFS und TTP adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren und der Behandlung, für die weiteren Ereigniszeitanalysen ohne Adjustierung nach den Stratifizierungsfaktoren. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.		

Endpunkt	Ripretinib vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
<p>^c Für die Ableitung des Zusatznutzens werden nur die Skalen des Fragebogens herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde und eine Verschlechterung im Sinne eines Nachteils für den Patienten auftrat.</p> <p>^d Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden UE nach SOC und PT herangezogenen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference (minimaler relevanter Unterschied); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTP: Time to Progression (Zeit bis zur Progression); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Die von der Zulassung von Ripretinib umfasste Patientenpopulation befindet sich in einem fortgeschrittenen Stadium einer sehr seltenen, schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Erkrankung. Fortgeschrittenes GIST ist aufgrund der Symptome und dem Einfluss auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden. Initial werden die Patienten nach chirurgischer Resektion (sofern möglich) mit Imatinib in der Erstlinie behandelt. Wenn Imatinib infolge von Progression oder seltenen Unverträglichkeiten abgesetzt wird, empfinden die Patienten die Erkrankung häufig als vorherrschender aufgrund der unerwünschten Ereignisse der Zweit- und Drittlinien-Therapien mit Sunitinib und Regorafenib. Sunitinib und Regorafenib haben ein weniger günstiges Sicherheitsprofil als Imatinib. Sunitinib wird mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen in Mund und Rachen in Verbindung gebracht; als besonders belastend werden Mukositis und Stomatitis empfunden. Das PPES tritt bei Regorafenib tendenziell früher auf als bei Sunitinib und ist im Allgemeinen schwerwiegender ausgeprägt. Dieses Syndrom ist für Patienten sehr belastend, da es sie darin beeinträchtigt, alltägliche Aktivitäten auszuführen. Das Auftreten von Sekundärmutationen, die zu Resistenzen gegenüber der bestehenden Therapie und somit zu einer Krankheitsprogression führen, ist der limitierende Faktor der derzeitigen TKI-Therapie.

Ab der Viertlinien-Therapie (d. h. nach Versagen auf mindestens drei Kinase-Hemmer), für die Ripretinib eingesetzt wird, standen vor der Zulassung von Ripretinib keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Dementsprechend war eine Progression nach den zugelassenen Therapien Imatinib, Sunitinib und Regorafenib für die Patienten gleichzusetzen mit einer belastenden End-of-Life Situation. Durch die Etablierung von Ripretinib im deutschen Versorgungskontext ist eine relevante Verbesserung der Therapieoptionen für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, zu erwarten und die existierende Behandlungslücke, durch das Fehlen von zugelassenen Therapieoptionen, kann geschlossen werden.

In der Gesamtschau leitet Deciphera für Ripretinib einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ab. Dieser begründet sich zum einen in den robusten klinischen Studienergebnissen über alle Datenschnitte hinweg, zum anderen in der Schließung einer vor der Zulassung von Ripretinib existierenden, gravierenden Therapielücke für Patienten mit fortgeschrittenem GIST ab der Viertlinien-Therapie. Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Anwendungsgebiet, hier insbesondere hinsichtlich der großen, deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens und des PFS sowie der Vorteile in der Krankheitskontrolle und der Aufrechterhaltung der Lebensqualität in Kombination mit einem akzeptablen, gut beherrschbaren und – im Vergleich zur Kontrollgruppe – vorteilhaften Sicherheitsprofil, ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet von Ripretinib ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ripretinib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.

Ripretinib ist der erste zur Behandlung des fortgeschrittenen GIST ab der Viertlinien-Therapie zugelassene Wirkstoff und erhielt am 12.10.2017 den Orphan Drug Status durch die Europäische Kommission [2]. Am 07.10.2021 erfolgte die Bestätigung der Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Der Zusatznutzen von Ripretinib gilt dadurch bereits durch die erfolgreiche Zulassung als belegt [3]. Infolgedessen müssen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V keine Nachweise über einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zVT erbracht werden. Allein das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patientenpopulation, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, zu belegen (VerfO des G-BA 5. Kap. § 12 [4]).

Dies erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Hierzu gehören im Einzelnen das OS, das PFS, die TTP, die DCR und die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D-5L VAS und EORTC-QLQ-C30 sowie die Sicherheit.

Die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ripretinib erfolgt gemäß Verfo des GBA auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie. Dementsprechend basiert die Evidenzdarstellung im vorliegenden Dossier auf der zulassungsbegründenden Studie INVICTUS. Zudem wurde eine systematische Literaturrecherche nach Studien mit Ripretinib durchgeführt, um jegliche Evidenz, die zur Beurteilung von Ripretinib verfügbar ist, vollständig zu identifizieren und darzustellen. Dabei wurde aufgrund der geringen Trefferzahlen auf eine Einschränkung der Suche nach Studientyp verzichtet. Zur bestmöglichen Bestimmung des Ausmaßes eines Zusatznutzens wurden jedoch nur randomisiert kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) als Evidenzquellen als relevant betrachtet.

Im folgenden Abschnitt 4.2.2 werden Informationen zu den einzelnen Komponenten Patientenpopulation, Intervention, zVT, Endpunkte, Studientypen und Studiendauer ausführlich dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die systematische Auswahl von Studien für die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 genannten Fragestellung wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien für Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer für die Studien definiert:

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST),	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben		
2	Intervention	Ripretinib nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Ripretinib muss zulassungskonform erfolgen
3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie [5].
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen von AM-NutzenV [6] und IQWiG Methodenpapier [7]
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO [4]
6	Studiendauer	Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	Nicht zutreffend	Die Überlebenswahrscheinlichkeit in der vorliegenden Indikation ist sehr gering, es wird daher ein ereignisgesteuerter Ansatz ohne festgelegte Studiendauer verfolgt.
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [4]

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		Studienergebnisse ermöglicht	Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short-Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	Für die Nutzenbewertung sind Studienergebnisse zwingend erforderlich.
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GIST: Gastrointestinaler stromaler Tumor; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie); SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt, wurde eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 11.10.2021 durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Die Treffer dieser Recherche wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein-/Ausschlusskriterien bewertet.

Die Recherche wurde einzeln in jeder Datenbank und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde auf Suchblöcke bezüglich der Indikation, der Studiendauer, des Publikationszeitraums und der Sprache verzichtet. Es wurden keine weiteren Filter verwendet.

Die entsprechenden Suchstrategien zur bibliografischen Literaturrecherche sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Es wurde am 08.10.2021 eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden. Die Suche wurde in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EUCTR, www.clinicaltrialsregister.eu) sowie dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) der WHO durchgeführt. Über das Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce; ehemals AMIS) wurde am 12.10.2021 nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Suche in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EUCTR, ICTRP wurde einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/die jeweilige Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt, hierbei wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Die Studienergebnisdatenbank Clinical Data der EMA und das AMIce wurden nach Einträgen zu Ergebnisberichten bereits anderweitig identifizierter Studien durchsucht. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte nicht.

Die entsprechenden Suchstrategien zu der Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 12.10.2021 durchsucht, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen der relevanten Studien in die Bewertung einfließen. Zur Identifizierung aller möglichen relevanten Treffer wurde hierzu auf der Internetseite des G-BA neben dem Wirkstoff auch nach dem Anwendungsgebiet von Ripretinib gesucht. Dafür wurde über die Suchmaske nach den Begriffen „Ripretinib“, „Qinlock“, „GIST“ und „gastrointestinaler Stromatumor“ gesucht. Es wurde zudem nach Einträgen zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suche erfolgte nicht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche wurde zunächst mittels der verwendeten Literaturverwaltungssoftware (EndNote X8) um Dubletten bereinigt, anschließend erfolgte noch eine manuelle Aussortierung von Dubletten.

Bei der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken erfolgte keine vorgeschaltete Bereinigung um Dubletten.

Die verbliebenen Treffer wurden anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien selektiert.

Die Selektion erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier dargestellten Studie INVICTUS wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) sowie im Anschluss separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Für die Bewertung auf Studienebene wurden folgende endpunktübergreifende Aspekte berücksichtigt und auf Grundlage des CSR sowie des Studienprotokolls extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- sonstige Aspekte

Im Anschluss an die Bewertung erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials in die Kategorie „niedrig“ oder „hoch“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt hierbei vor, wenn sich bei der Behebung von ggf. verzerrenden Aspekten die Ergebnisse nicht in ihrer Grundaussage verändern würden, d. h. die Ergebnisse nicht relevant verzerrt sind.

Auf Endpunktebene wurden folgende Verzerrungsaspekte auf Grundlage des CSR extrahiert und bewertet:

- Verblindung des Endpunkterhebers,
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- sonstige Aspekte.

Auch im Falle der einzelnen Endpunkte erfolgte jeweils eine Bewertung des Verzerrungspotenzials und eine Einstufung in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“.

Die Vorgehensweise richtet sich zudem nach den Vorgaben und Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F und sind dort auch entsprechend im Bewertungsbogen dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Studie INVICTUS konnte als relevant für die Bewertung identifiziert werden. Die Darstellung des Designs und der Methodik der Studie INVICTUS erfolgt im Abschnitt 4.3.1 im entsprechenden Unterabschnitt 4.3.1.2 sowie den entsprechenden Anhängen. Eine Bewertung der Studie INVICTUS nach den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) ist in Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der bewertungsrelevanten Studie INVICTUS wurden anhand folgender Merkmale beschrieben:

Demographische Patientencharakteristika (Tabelle 4-17):

- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Alter zum Studieneinschluss (Jahre)
- Alterskategorie (18 – 64 Jahre; 65 – 74 Jahre; ≥ 75 Jahre)
- Abstammung (asiatisch; schwarz oder afroamerikanisch; kaukasisch; nicht angegeben; andere)
- Abstammungskategorie (kaukasisch; nicht-kaukasisch; nicht angegeben)
- Ethnie (Hispanisch oder Latino; nicht-Hispanisch oder Latino; nicht angegeben)
- Region (USA; Nicht-USA)
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- Body-Mass-Index (BMI) (kg/m^2)
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) zum Zeitpunkt des Screenings (0; 1; 2)

Krankheitsspezifische Patientencharakteristika (Tabelle 4-18)

- Lokalisation des Primärtumors (ösophageal; gastrisch; Duodenum; Jejunum/Ileum; Kolon/Rektum; mesenterisch/omental; andere; unbekannt)
- Mutiertes Gen (Mutationsstatus) (KIT Exon 9; KIT Exon 11; KIT anderes Exon; Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha [PDGFRA]; KIT Wildtyp [wt]/PDGFRA wt; nicht verfügbar; nicht durchgeführt)
- Stadium bei der initialen Diagnose (I; IA; IB; II; IIIA; IIIB; IV; unbekannt)
- Histologie bei der initialen Diagnose (Epitheloid; gemischt [Epitheloid und Spindelzell-Typ]; Spindelzell-Typ; andere; unbekannt)
- Zeit seit der initialen Diagnose (Jahre)

Vorherige systemische Therapien (Tabelle 4-19):

- Jegliche vorherige Krebstherapie von GIST
- Systemische Therapien (nach Einzeltherapien)
- Systemische Therapien (nach Kombinationstherapien)
- Gesamtzahl vorheriger Krebstherapien (3; 4; 5; 6; 7)
- Anzahl vorheriger systemischer Krebstherapien (3; ≥ 4)

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2 des 5. Kapitels der VerFO die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in den Zielgrößen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS basierend auf einem IRR.

Tabelle 4-4: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte mit Operationalisierungen

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
OS	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum OS • OS-Rate (in Woche 4, 8, 12, 26, 39, 52 und 78)
Morbidität	
<i>Ansprechen</i>	
PFS	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum PFS (IRR) • PFS (IRR) Rate (in Woche 4, 8, 12, 26, 39, 52, 78)

Endpunkt	Operationalisierung
TTP	<ul style="list-style-type: none"> • TTP (IRR) • Wahrscheinlichkeit einer Progression in Woche 4, 8, 12, 26, 39, 52, 78)
Gesamtansprechen	<ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung des besten Gesamtansprechens (IRR)
ORR	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten mit einem ORP (IRR)
DCR	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten mit einer DC (IRR)
Symptomatik	
EQ-5D-5L VAS	<ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) • Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %^a • Veränderung von Baseline in der EQ-5D-5L VAS inkl. Abbildungen der Verlaufskurven
EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)	<ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) • Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der jeweiligen Skala um 10 %^b • Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der jeweiligen Skala um 15 %^c • Veränderung von Baseline im EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen) inkl. Abbildungen der Verlaufskurven
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)	<ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) • Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der jeweiligen Skala um 10 %^d • Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der jeweiligen Skala um 15 %^e • Veränderung von Baseline im EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) inkl. Abbildungen der Verlaufskurven
Sicherheit	
UE	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE (jeglicher Schweregrad) • Zeit bis ≥ 1 UE (jeglicher Schweregrad) • Zeit bis UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE (Grad 1; Grad 2; Grad ≥ 3) • Zeit bis ≥ 1 UE (Grad ≥ 3) • Zeit bis UE nach SOC und PT (Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 SUE • Zeit bis ≥ 1 SUE • Zeit bis SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 AESI^f (jeglicher Schweregrad, Grad 1; Grad 2; Grad ≥ 3;))

Endpunkt	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis ≥ 1 AESI ^f (jeglicher Schweregrad) • Zeit bis ≥ 1 AESI ^f (Grad ≥ 3) • Gesamtrate der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE • Zeit bis zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UE • Inzidenz eines Therapieabbruchs aufgrund eines UE nach SOC und PT
<p>^a Dies entspricht einer Verringerung um ≥ 15 mm auf der Skala.</p> <p>^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 10 Punkte.</p> <p>^c Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 15 Punkte.</p> <p>^d Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 10 Punkte.</p> <p>^e Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 15 Punkte.</p> <p>^f Plattenepithelkarzinom, Aktinische Keratose, Keratoakanthom, Hyperkeratose, Melanozytennävus</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); DC: Disease Control (Krankheitskontrolle); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; IRR: Independent Radiologic Review (unabhängiges radiologisches Gutachten); ORP: Objective Response (objektives Ansprechen); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); TTP: Time to Progression (Zeit bis zur Progression); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studie benannt sowie ihre Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz dargestellt.

Mortalität

OS

Operationalisierung

Das OS ist definiert als die Zeitspanne (in Wochen) zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Patienten, welche zum letzten Kontaktzeitpunkt noch am Leben oder Lost to Follow-Up sind, werden zu diesem Zeitpunkt zensiert.

Die Wirksamkeitsanalysen des Placebo-Arms beinhalten auch alle Patienten, welche nach einer Progression (ermittelt durch das IRR) in den Ripretinib-Arm gewechselt sind und umfassen die gesamte Studiendauer. Beide Behandlungsarme beinhalten Patienten, welche nach einer Progression die doppelte Dosis Ripretinib erhalten haben. Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse des OS unter Zensierung der Patienten mit Erhalt einer doppelten Dosis von Ripretinib durchgeführt. Die Erfassung des OS wurde nach der letzten Dosis des Studienpräparats durch Telefonanrufe alle 3 Monate weitergeführt.

Die primäre Analyse war die Zeit bis zum Tod. Zusätzlich wird die OS-Rate in Woche 4, 18, 12, 26, 39, 52 und 78 angegeben. Die Berechnung des OS erfolgte für die ITT Population.

Validität

Das Gesamtüberleben wird in der Studie INVICTUS unabhängig von der Einschätzung der Studienteilnehmer bzw. der behandelnden Personen erhoben. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

Die Mortalität ist gemäß der Verfo des G-BA ein patientenrelevanter und direkt messbarer Endpunkt [4]. Gerade bei schwersten Erkrankungen wie fortgeschrittenem GIST mit einer hohen Sterblichkeitsrate ist diese Patientenrelevanz evident. Mortalitätsendpunkte sind zudem durch die klare Definition ein geeignetes Mittel, um Therapieeffekte zu quantifizieren. Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [6].

Morbidität

Ansprechen

Der übergeordnete Endpunkt des Ansprechens umfasst den primären Endpunkt PFS der INVICTUS-Studie, den wichtigen sekundären Endpunkt der objektiven Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) sowie auch die Endpunkte TTP und DCR.

Operationalisierung

Der primäre Endpunkt PFS wie auch die TTP sind definiert als die Zeitspanne (in Wochen) zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten, basierend auf einem IRR (anhand der mRECIST-Kriterien [siehe Tabelle 4-6]) festgestellten Krankheitsprogression (PFS oder dem Tod jeglicher Ursache), je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt.

In den folgenden Situationen wird das PFS bzw. die TTP anderweitig neu definiert oder zensiert:

- Für Patienten, die keine auswertbare radiologische Beurteilung hatten (einschließlich jener Patienten, die randomisiert wurden, jedoch unbehandelt waren aufgrund von Tod oder eines anderen Grundes), wurde das PFS/die TTP zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert (PFS/TTP = 1 Tag), außer der Patient starb innerhalb von 2 Therapiezyklen (8 Wochen + 3 Tage, was für eine späte radiologische Beurteilung innerhalb des Visiten-Fensters erlaubt war). Wenn ein Patient innerhalb von 2 Therapiezyklen (8 Wochen + 3 Tage) verstarb, wurde für diesen Patienten ein PFS-Ereignis/eine Progression zum Zeitpunkt des Todes gewertet.

- Für Patienten, die nur nicht messbare Läsionen gemäß der mRECIST Version 1.1 (nicht-nodale Läsionen mussten $\geq 1,0$ cm in der Längsachse oder \geq doppelt so dick wie der Objektträger in der Längsachse sein) innerhalb von 21 Tagen vor Erhalt der ersten Dosis des Studienpräparats aufwiesen, wurde das PFS/die TTP zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren progressionsfreien radiologischen Beurteilung zensiert, oder für Patienten wird eine Progression zum Zeitpunkt einer neuen Läsion oder einer eindeutigen Progression in einer Nicht-Zielläsion angenommen.
- Für Patienten, welche vor dem dokumentierten Datum der ersten Progression eine operative Entfernung der Ziel- oder Nicht-Zielläsion hatten, oder welche eine andere Krebsbehandlung als das Studienpräparat erhalten hatten, wurde das PFS/die TTP zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren progressionsfreien radiologischen Beurteilung zensiert.
- Für Patienten, die keinen Progress aufwiesen und nicht verstorben sind, wurde das PFS/die TTP zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren progressionsfreien radiologischen Beurteilung, sofern es maximal eine ausgelassene/nicht-auswertbare Beurteilung vor dieser Beurteilung gab, zensiert.
- Für Patienten, für die eine erste Progression zwischen den geplanten Visiten dokumentiert wurde, wurde das Progressionsdatum definiert als das Datum der neuen Läsion (wenn die Progression aufgrund einer neuen Läsion festgestellt wurde) oder als der früheste Zeitpunkt des Scan-Datums der Komponenten, welche die Progression gemäß IRR ausgelöst haben (wenn die Progression durch eine Erhöhung der Gesamtzahl an Läsionen festgestellt wurde).
- Nur für die Analyse des PFS relevant: Patienten, welche nach zwei oder mehr aufeinanderfolgenden ausgelassenen/nicht-auswertbaren Beurteilungen eine erste Progression hatten oder verstarben, wurden zum Zeitpunkt der auswertbaren Beurteilung unmittelbar vor den zwei oder mehr aufeinanderfolgenden ausgelassenen/nicht-auswertbaren radiologischen Beurteilungen zensiert. Die ausgelassenen/nicht-auswertbaren Beurteilungen beinhalten sowohl die geplanten Beurteilungen, wenn ein Patient unter Behandlung war, sowie die hypothetischen Beurteilungen (die erwarteten Beurteilungen als sei ein Patient noch unter Behandlung), nachdem ein Patient die Behandlung abgebrochen hatte oder die Einverständniserklärungen aus anderen Gründen als der Progression zurückgezogen hatte.

Es wurde die Zeit bis zum PFS, die TTP sowie die PFS-Rate bzw. Wahrscheinlichkeit einer Progression in Woche 4, 8, 12, 26, 39, 52 und 78 berechnet.

Für die Zusammenfassung des besten Gesamtansprechens wurden die einzelnen möglichen Ansprecharten bzw. Zustände – vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR), partielles Ansprechen (Partial Response, PR), stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) und progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD) – betrachtet.

Das Ansprechen wird anhand der mRECIST-Kriterien definiert (siehe hierzu auch Tabelle 4-6):

Tabelle 4-5: Übersicht der einzelnen Faktoren des Gesamtansprechens gemäß mRECIST

Faktor	mRECIST
CR	Verschwinden aller Zielläsionen oder Lymphknoten < 10 mm im Kurzachsendurchmesser
PR	30 % Abnahme der Summe des maximalen Durchmessers der Zielläsionen
SD	Weder PR noch PD trifft zu
PD	≥ 20 % Zunahme der längsten Durchmesser der Zielläsion
CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1-GIST-specific; PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PR: Partial Response (partielleres Ansprechen); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung) Quelle: [19]	

Der jeweilige Status (CR, PR, SD und PD) muss sich in wiederholten Messungen bestätigen, die mindestens 4 Wochen nachdem zum ersten Mal die Kriterien erfüllt waren, durchgeführt wurden. Patienten mit fehlendem oder unbekanntem Ansprechen gelten als Nicht-Ansprecher und sind Bestandteil des Denominators in der Berechnung des Anteils. Die Zeit bis zum jeweiligen Status ist die Spanne (in Wochen) zwischen der ersten Dosis des Studienpräparats und dem ersten dokumentierten bestätigten Status. Patienten ohne einen bestätigten Status wurden zum nächstgeeigneten Zeitpunkt zensiert.

Es wurde zum einen die ORR untersucht, bei der es sich um einen wichtigen sekundären Endpunkt der Studie INVICTUS handelt. Sie ist definiert als der Anteil an Patienten mit einem auf dem IRR basierenden bestätigten CR oder PR. Zum anderen wurde die DCR untersucht die zusätzlich zu den Ansprecharten bzw. Zuständen der ORR noch die für GIST-Patienten relevante SD heranzieht. Dementsprechend ist die DCR definiert als der Anteil an Patienten mit einem auf dem IRR basierenden bestätigten CR, PR oder SD.

Es wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit einem bestätigten Status bzw. in der Kombination ORR (CR + PR) oder DCR (CR + PR + SD) ausgewertet. Sämtliche Endpunkte des Ansprechens wurden für die doppelblinde Phase in der ITT Population ausgewertet.

Validität

Sowohl die EMA als auch die Food and Drug Administration (FDA) sehen das progressionsfreie Überleben und die Ansprechraten neben der Heilungsrate und dem Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte bei onkologischen Studien an [15; 16].

Die Erfassung einer Progression wurde im Verlauf der Studie mittels radiologischer Tumorauswertungen via Computertomographie (CT)-Scans durchgeführt. Wenn CT-Scans nicht möglich waren, konnte eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Diese Aufnahmen wurden an einen vom Sponsor bestimmten unabhängigen radiologischen Gutachter zur Bewertung gesandt.

Dieser Gutachter war gegenüber den Auswertungen des Prüfarztes sowie gegenüber den weiteren Informationen bezüglich des Entblindungsverfahrens verblindet. Er erstellte das IRR anhand der modifizierten RECIST (mRECIST)-Kriterien hinsichtlich der Krankheitsprogression für Patienten mit GIST (Tabelle 4-6), welche erstmals durch Demetri *et al.* 2013 beschrieben wurden [20]. Diese speziell für die Bewertung von radiologischen Aufnahmen von GIST-Patienten entworfenen Kriterien ermöglichen eine objektive Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung. Die Beurteilung des Ansprechens ist daher als valide einzustufen.

Tabelle 4-6: mRECIST-Kriterien hinsichtlich der Krankheitsprogression für Patienten mit GIST

mRECIST-Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Keine Lymphknoten als Zielläsionen; vergrößerte Lymphknoten als Nicht-Zielläsionen verfolgt. • Keine Knochenläsionen als Zielläsionen. • PET ist als radiologische Untersuchung nicht zulässig. • Ein progressiv wachsendes neues Tumorknötchen innerhalb einer bereits existierenden Tumormasse muss die folgenden Kriterien erfüllen, um als eindeutiger Beweis einer Progression gemäß den mRECIST-Kriterien zu gelten: <ol style="list-style-type: none"> a) Die Läsion ist mindestens 2 cm groß und ist definitiv eine neue GIST-Läsion (z. B. verstärkend mit Kontrast oder anderen Kriterien, um Artefakte auszuschließen); oder b) Die Läsion dehnt sich über zwei aufeinanderfolgende Bildgebungsverfahren aus.
<p>mRECIST-Kriterien nach Demetri <i>et al.</i>, 2013 [20] GIST: Gastrointestinaler stromaler Tumor; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1-GIST-specific; PET: Positronen-Emissions-Tomographie</p>

Patientenrelevanz

Bei GIST im fortgeschrittenen Stadium handelt es sich um eine sehr seltene, schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die aufgrund der Symptome und dem Einfluss auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden ist. Für Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, standen bis zur Zulassung von Ripretinib keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Deshalb waren die Patienten nach Progression unter der Drittlinien-Therapie mit einer sehr belastenden End-of-Life Situation konfrontiert. Die Patienten der Zielpopulation sind dementsprechend mit den bereits zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) austherapiert. Sobald Patienten eine Resistenz gegen diese bereits zugelassenen Therapien entwickeln oder diese aufgrund von Toxizität abgesetzt werden müssen, sind experimentelle Wirkstoffe bis zur Einführung von Ripretinib die einzige verbleibende Option nach Versagen der Therapie der Drittlinie gewesen. Patienten der Viertlinie sind somit stark vorbehandelt und profitieren nicht mehr von den bisher auf dem Markt befindlichen TKI der Therapielinien eins bis drei. Mit Ripretinib steht der Zielpopulation ein neuartiger Switch-Control-TKI zur Verfügung, der den KIT- und PDGFRA-Kinase-Signalweg durch einen einzigartigen dualen Wirkmechanismus weitgehend hemmt.

So ist Ripretinib aufgrund des neuen Wirkmechanismus bereits vor der Zulassung in Europa in der Leitlinie der ESMO als die einzige Therapiemöglichkeit für Patienten der Viertlinie aufgenommen worden, um nach Versagen der anderen TKI die Therapielücke nach einem Scheitern der Drittlinien-Therapie zu schließen [8-10].

Die Feststellung einer Progression ist für den Patienten dennoch weiterhin mit einer hohen psychischen wie auch körperlichen Belastung verbunden. Diese Krankheitsprogression zu einem sehr späten Zeitpunkt der Erkrankung wirkt sich oft auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wie auch auf die kognitive und soziale Funktion aus [11; 12]. Patienten einer Phase-III Studie zeigten beim EuroQoL Five-Dimension Three-Level (EQ-5D-3L) nach einer Progression unter Imatinib und Sunitinib eine signifikant reduzierte Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit einer progressionsfreien Zeit [21]. Über die Hälfte der GIST-Patienten hat daher eine hochgradige Angst vor einer Krankheitsprogression, was zu kognitiven und psychosozialen Einschränkungen führt. Diese psychosozialen Belastungen machen es GIST-Patienten schwer, Beziehungen aufrecht zu erhalten, und sie zeigen eine beeinträchtigte Körperwahrnehmung, eine niedergeschlagene Stimmung und Symptome einer depressiven Verstimmung. Darüber hinaus zeigten GIST-Patienten mit einer hohen Angst vor einer Progression auch funktionale Einschränkungen [11-13]. Es können im späteren Verlauf der Erkrankung starke Blutungen, Tumorrupturen oder auch ein Darmverschluss auftreten, die Notfalloperationen und anschließend eine Hospitalisierung nach sich ziehen. Blutungen in den Darm, in die Bauchhöhle oder in den Tumor können zudem zu einer akuten oder chronischen Anämie führen [14]. Ein fortgeschrittenes GIST führt so im schlimmsten Fall dazu, dass die Symptome es unmöglich machen, das Haus zu verlassen. Der soziale Kontakt der Patienten wird somit eingeschränkt und eine Teilnahme am täglichen Leben findet nicht mehr statt. Das Hinauszögern einer Progression, einschließlich der Stabilisierung der Erkrankung (Stopp des Progresses), ist bei gleichzeitig guter Verträglichkeit das primäre Ziel im Anwendungsgebiet. Das Wissen, dass ein Medikament in der Lage ist, dieses Hinauszögern/Stabilisieren zu verursachen, ist für einen Patienten von hohem Wert und so werden das PFS und die Ansprechraten von den europäischen wie amerikanischen Richtlinien der Zulassungsbehörden als patientenrelevante Endpunkte anerkannt [15; 16]. Die Erweiterung der ORR um den Effekt der SD im Rahmen der DCR reflektiert die Schwere der Erkrankung in dieser fortgeschrittenen Therapielinie, d. h. die Patienten haben bereits im Vorfeld auf mehrere Therapien versagt und ein Fortschreiten der Erkrankung ist nahezu unausweichlich. Neben einem partiellen Ansprechen stellt selbst das Stabilisieren der Erkrankung einen bedeutenden Erfolg innerhalb dieser Therapielinie mit schwerkranken Patienten dar und geht mit einer hohen Patientenzufriedenheit und -relevanz einher. Somit ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV die Verbesserung der Symptome und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch das Ansprechen, einschließlich der Stabilisierung der Erkrankung, auf eine Therapie mit Ripretinib, als patientenrelevant zu bewerten [6].

Durch die Verwendung eines IRR wird sichergestellt, dass bei der Beurteilung des Ansprechens keine Verzerrung entsteht und die Bewertung objektiv erfolgt.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L VAS*Operationalisierung und Validität*

Bei der EQ-5D-5L VAS handelt es sich um das 6. Item des validierten, standardisierten, vom Patienten auszufüllenden indikationsübergreifenden Fragebogens der EuroQoL Gruppe zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Die EQ-5D-5L VAS erfasst die vom Patienten selbst berichtete Einschätzung seiner Gesundheit auf einer vertikalen Skala von „schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus (0)“ bis „bester vorstellbarer Gesundheitsstatus (100)“. Der Patient markiert auf der Skala seinen Gesundheitszustand wie er „heute“ ist.

Der Fragebogen wurde zu Baseline sowie zu jedem Zyklus bis zum Ende der initialen Behandlung erhoben. Nach einem Cross-over wurde der Fragebogen nicht weiter erhoben. Die EQ-5D-5L VAS wurde für die ITT Population in der doppelblinden Phase erfasst.

Es wurde die Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % berechnet. Dies entspricht bei der EQ-5D-5L VAS einer Verringerung um ≥ 15 mm. Es erfolgte zudem die Berechnung der Veränderung von Baseline.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D-5L VAS wird vom Patienten selbst berichtet und spiegelt unmittelbar dessen Einschätzung zum Gesundheitsstatus wider. Die EQ-5D-5L VAS wird in diesem Nutzenbewertungsdossier wie vom G-BA anerkannt als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität berücksichtigt [17].

Symptome gemäß EORTC-QLQ-C30*Operationalisierung*

Der EORTC-QLQ-C30 besteht aus insgesamt 30 Fragen, aufgeteilt in die der Morbidität zugeordneten Symptomskalen sowie die für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevanten Funktionsskalen und den globalen Gesundheitszustand (siehe Tabelle 4-7 für die Übersicht der Symptomskalen und Tabelle 4-8 für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitszustand).

Tabelle 4-7: Übersicht der Bewertungsskalen des EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)

EORTC-QLQ-C30
Morbidität – Symptomskalen
<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (3 Fragen) • Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen) • Schmerzen (2 Fragen) • Dyspnoe (Einzelfrage) • Schlaflosigkeit (Einzelfrage) • Appetitverlust (Einzelfrage)

EORTC-QLQ-C30
<ul style="list-style-type: none">• Verstopfung (Einzelfrage)• Diarrhö (Einzelfrage)• Finanzielle Schwierigkeiten (Einzelfrage)
EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30

Der Patient bewertet auf einer Likert Skala für die vergangene Woche für jede der Skalen anhand der folgenden Kategorien: „gar nicht (1)“, „etwas (2)“, „ziemlich (3)“ oder „sehr (4)“.

Auf allen Skalen entspricht ein höherer Wert einer höheren Zustimmung. Dementsprechend handelt es sich bei einer Erhöhung (Anstieg) des Skalenwerts der Symptomskalen um eine Verschlechterung der Symptomatik [22]. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten. Der erste Schritt ist die Berechnung des Durchschnitts der Items, die zu der Skala beitragen. Dies ist der Rohwert für die Skala. Nachdem der Rohwert berechnet wurde, wird im zweiten Schritt eine lineare Regression durchgeführt, um die Rohwerte zu standardisieren, so dass der Skalenwert von 0 bis 100 reicht.

Der Fragebogen wurde zu Baseline sowie zu jedem Zyklus bis zum Ende der initialen Behandlung erhoben. Nach einem Cross-over wurde der Fragebogen nicht weiter erhoben.

Der EORTC-QLQ-C30 wurde für die ITT Population in der doppelblinden Phase erfasst.

Hierbei wurde die Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der jeweiligen Skala um 10 % oder 15 % berechnet. Dies entspricht einer Erhöhung um ≥ 10 oder ≥ 15 Punkten. Für alle Skalen erfolgte zudem die Berechnung der Veränderung von Baseline.

Validität

Der EORTC-QLQ-C30 ist ein validierter, standardisierter, vom Patienten auszufüllender Fragebogen, der flächendeckend in klinischen Studien zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten eingesetzt wird [22-24]. Der Fragebogen wurde von den Teilnehmern der Studie INVICTUS selbstständig bis zum Ende der Erfassung erhoben. Es besteht keine subjektive Interpretation durch eine weitere Person, die Erhebung des EORTC-QLQ-C30 ist daher als valide zu betrachten.

Patientenrelevanz

Krankheitsspezifische Symptome sind vom Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen der Erkrankung. Die Reduktion der Symptomatik wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt [6].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30

Operationalisierung

Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte in der Studie INVICTUS anhand der Funktionsskalen und der Skala bezüglich des globalen Gesundheitsstatus des EORTC-QLQ-C30.

Tabelle 4-8: Übersicht der Bewertungsskalen des EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)

EORTC-QLQ-C30
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus
<ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus (2 Fragen) • Physische Funktion (5 Fragen) • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen)
EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30

Der Patient bewertet auf einer Likert Skala für die vergangene Woche für jede der Skalen mit Ausnahme des globalen Gesundheitsstatus anhand der folgenden Kategorien: „gar nicht (1)“, „etwas (2)“, „ziemlich (3)“ oder „sehr (4)“. Für die Bewertung der Skala des globalen Gesundheitsstatus wird eine numerische Skala von „sehr schlecht (1)“ bis „hervorragend (7)“ verwendet.

Auf allen Skalen entspricht ein höherer Wert einer höheren Zustimmung. Dementsprechend handelt es sich bei einer Verringerung (Reduktion) des Skalenwerts der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus um eine Verschlechterung der Funktion bzw. des globalen Gesundheitsstatus [22]. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten. Der erste Schritt ist die Berechnung des Durchschnitts der Items, die zu der Skala beitragen. Dies ist der Rohwert für die Skala. Nachdem der Rohwert berechnet wurde, wird im zweiten Schritt eine lineare Regression durchgeführt, um die Rohwerte zu standardisieren, so dass der Skalenwert von 0 bis 100 reicht.

Der Fragebogen wurde zu Baseline sowie zu jedem Zyklus bis zum Ende der initialen Behandlung erhoben. Nach einem Cross-over wurde der Fragebogen nicht weiter erhoben.

Der EORTC-QLQ-C30 wurde für die ITT Population in der doppelblinden Phase erfasst.

Hierbei wurde die Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der jeweiligen Skala um 10 % oder 15 % berechnet. Dies entspricht einer Verringerung um ≥ 10 oder ≥ 15 Punkten. Für alle Skalen erfolgte zudem die Berechnung der Veränderung von Baseline.

Validität

Der EORTC-QLQ-C30 ist ein validierter, standardisierter, vom Patienten auszufüllender Fragebogen, der flächendeckend in klinischen Studien zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten eingesetzt wird [22-24]. Der Fragebogen wurde von den Teilnehmern der Studie INVICTUS selbstständig bis zum Ende der Erfassung erhoben. Es besteht keine subjektive Interpretation durch eine weitere Person, die Erhebung des EORTC-QLQ-C30 ist daher als valide zu betrachten.

Patientenrelevanz

Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, sind in ihrer Lebensqualität auf Grund von vielseitigen physischen und psychischen Auswirkungen der Erkrankung eingeschränkt. Die Lebensqualität wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt [6].

Sicherheit

Operationalisierung

Die Erfassung der UE erfolgte in der Studie INVICTUS anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Ein UE ist definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis bei einem Patienten, welcher das Studienpräparat erhalten hat. Ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienpräparat muss hierbei nicht bestehen. Ein UE kann hierbei jegliches unvorteilhaftes oder unabsichtliches Anzeichen (z. B. abnormale Laborbefunde), Symptom oder Krankheit im Zusammenhang mit der Verwendung des Studienpräparats sein, unabhängig davon, ob eine Assoziation mit dem Studienpräparat besteht. Dies schließt alle neu auftretenden Ereignisse wie auch vorherige Zustände ein, die sich nach Studieneinschluss in ihrer Häufigkeit oder Schwere verschlechtert haben.

Geplante Hospitalisierungen oder operative Eingriffe für eine Erkrankung oder ein Leiden, das vor dem Screening des Patienten existierte, oder eine Progression der zugrunde liegenden Erkrankung werden nicht als UE angesehen. Hiervon ausgenommen ist, wenn sich der Zustand unerwartet während der Studie verschlechterte (z. B. wenn ein operativer Eingriff früher als erwartet durchgeführt werden musste).

Diagnostische und nicht-invasive therapeutische Maßnahmen sowie operative Eingriffe dürfen nicht als UE berichtet werden. Wenn der medizinische Zustand, für den der Eingriff durchgeführt wurde, jedoch den Bedingungen für ein UE entspricht, muss dieses entsprechend berichtet werden.

Elektive Operationen oder Eingriffe dürfen nicht als UE berichtet werden, werden aber im elektronischen Case Report Form (eCRF) dokumentiert.

Für jedes UE muss unmittelbar geprüft werden, ob es sich um ein SUE handelt. Sollte dies der Fall sein, müssen entsprechende Maßnahmen gemäß den lokalen und internationalen Bestimmungen folgen. Der Schweregrad der UE wurde gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 4.03 klassifiziert und nach SOC und PT nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.1 kodiert.

Tabelle 4-9: NCI-CTCAE Kriterien Version 4.03

CTCAE Grad	Beschreibung
Grad 1 (mild)	Gering; asymptomatische oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert.
Grad 2 (moderat)	Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten Aktivitäten des täglichen Lebens (Zubereitung von Mahlzeiten, Einkäufe von Lebensmitteln oder Kleidern, Benutzung des Telefons, Umgang mit Geld etc.)
Grad 3 (schwer)	Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens (Baden, An- und Ausziehen, selbständig essen, Toilettenbenutzung, Einnahme von Medikamenten und fehlende Bettlägerigkeit)
Grad 4 (lebensbedrohlich)	Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert
Grad 5 (Tod):	Tod im (zeitlichen) Zusammenhang mit UE
NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Ein UE wurde als SUE eingestuft, wenn es einem der folgenden Kriterien entspricht:

- Führt zum Tod (unabhängig von der Ursache; trat während der Teilnahme an der Studie auf oder nach Teilnahme an der Studie und steht im Verdacht eine verzögerte Toxizität durch die Gabe des Studienpräparats zu sein)
- Ist lebensbedrohend (ein Ereignis, bei dem der Patient das Risiko hatte, während des Ereignisses/der Reaktion zu versterben; hierzu gehören keine Ereignisse/Reaktionen, welche hypothetisch zum Tod führten könnten, wenn sie schwerer ausgeprägt wären)
- Erfordert eine stationäre Hospitalisierung oder die Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu einer angeborenen Anomalie/Geburtsfehler
- Wichtige medizinische Ereignisse, welche nicht zum Tod führen, lebensbedrohend sind oder eine Hospitalisierung notwendig machen, können als schwerwiegend eingestuft werden, wenn sie basierend auf einer angemessenen medizinischen Einschätzung einen Patienten gefährden und einen medizinischen oder operativen Eingriff notwendig machen könnten, um einen der oben genannten Punkte zu verhindern (z. B. ein allergischer Bronchospasmus, welcher eine intensive Behandlung in einer Notaufnahme

oder zu Hause notwendig macht, oder Blutungen, Dyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einer stationären Hospitalisierung führen, oder die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit oder eines Medikamentenmissbrauchs).

Klinische Ereignisse oder Symptome im Zusammenhang mit einer progressiven Erkrankung, die jedoch den Kriterien eines SUE entsprechen und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienpräparats auftreten, werden gemäß der Diagnose oder den Symptomen des Ereignisses als SUE berichtet und nicht als „progrediente Erkrankung“.

Als AESI waren folgenden UE *a priori* definiert:

- Plattenepithelkarzinom
- Aktinische Keratose
- Keratoakanthom

Zusätzlich wurden folgende UE *post hoc* definiert, da diese im Zusammenhang mit dem Studienpräparat stehen könnten:

- Hyperkeratose
- Melanozytennävus

Es werden die Gesamtraten für die Patienten mit ≥ 1 UE (jeglicher Schweregrad, Grad 1, Grad 2 und \geq Grad 3) sowie auch für die Patienten mit ≥ 1 SUE dargestellt. Zusätzlich erfolgt die Darstellung aller Patienten mit einem der AESI (jeglicher Schweregrad, Grad 1, Grad 2 und \geq Grad 3) sowie von Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE (jegliche UE sowie nach SOC und PT) ebenfalls auf Basis der Gesamtraten bzw. der Inzidenz im Fall der Therapieabbrüche aufgrund eines UE nach SOC und PT.

Als primäre Analysen der Sicherheit wird die Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE (jeglicher Schweregrad), die Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE (Grad ≥ 3) und die Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 SUE dargestellt. Für jede der Analysen erfolgt zudem die Analyse der einzelnen SOC und PT, die bei mehr als 10 % (jeglicher Schweregrad) bzw. 5 % (Grad ≥ 3 und SUE) der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten.

Des Weiteren erfolgt die Darstellung der Zeit bis zu einem der AESI (jeglicher Schweregrad und \geq Grad 3) und die Zeit bis zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UE.

Bei allen Ereigniszeitanalysen der Sicherheit wurde nach dem folgenden Algorithmus zensiert:

[Minimum des:

- Letzten Zeitpunkts der doppelblinden Dosis + 30 Tage
- Zeitpunkts des Todes

- Zeitpunkts des Therapieabbruches
 - Zeitpunkts der ersten Dosis in der Open-Label Phase (nach Feststellung einer Progression für den einzelnen Patienten) - 1 Tag
 - Zeitpunkts des Datenschnittes]
- [Zeitpunkt der ersten Dosis in der doppelblinden Phase] + 1 Tag

Die Analysen für alle Sicherheitsendpunkte erfolgte für die doppelblinde Phase in der Sicherheitspopulation.

Validität

Die Erfassung der UE inklusive SOC und PT erfolgte unabhängig von der Einschätzung der Studienteilnehmer gemäß der MedDRA Version 21.1, es ist somit von einer validen Erhebung des Endpunktes Sicherheit auszugehen.

Patientenrelevanz

Sicherheitsendpunkte, z. B. in Form von UE, SUE sowie der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE, haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten, womit diese als direkt patientenrelevant anzusehen sind. Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich von Nebenwirkungen vorliegt [6].

Statistische Analysen

Sämtliche Wirksamkeitsanalysen und Analysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der ITT Population (Ripretinib 150 mg QD, N = 85; Placebo, N = 44) durchgeführt. Analysen der Sicherheit wurden in der Sicherheitspopulation (Ripretinib 150 mg QD, N = 85; Placebo, N = 43) durchgeführt.

Mit Ausnahme des OS wurden sämtliche Analysen für die doppelblinde Phase berechnet. Dabei endete die doppelblinde Phase für den einzelnen Patienten mit der Feststellung der Progression. Das OS wurde über die gesamte Studiendauer analysiert, hierbei wurde für die Berechnung die ursprünglich bei der Randomisierung zugewiesene Zuordnung verwendet.

Der Median der Ereigniszeitanalysen basiert auf einer Kaplan-Meier Schätzung. Für das OS, PFS und TTP wurde hierzu nach den Stratifizierungsfaktoren stratifiziert (vorherige Krebstherapien [3 vs. ≥ 4] und ECOGPS [0 vs. 1 oder 2]).

Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren und der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.

Für das OS, PFS und TTP wurden zusätzlich die Ereignisraten berechnet.

Die Rücklaufquote (Patienten in Analyse) basierte auf dem prozentualen Anteil der Patienten, die zu einer bestimmten Visite beobachtet wurden (Patienten mit Daten des Fragebogens zu einer bestimmten Visite) im Vergleich zur erwarteten Anzahl an Patienten zu einer bestimmten Visite (Patienten, die noch in der doppelblinden Phase sind, minus Patienten, die zu einer bestimmten Visite verstorben oder in die Open-Label Phase gewechselt sind).

Der Median der Ereigniszeitanalysen der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D-5L VAS und EORTC-QLQ-C30 basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, das 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.

Für die patientenberichten Endpunkte werden zusätzlich die zu einer bestimmten Visite beobachteten Werte und die Veränderung zu Baseline dargestellt sowie Abbildungen der Verlaufskurven mit dem Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet.

Die Berechnung der Effektmaße RR, Odds Ratio (OR) und der Risikodifferenz (RD) bei der Anzahl und des Anteils an Patienten mit einem objektiven Ansprechen (Objective Response, ORP) oder einer Krankheitskontrolle (Disease Control, DC) beruhte auf der Vierfeldertafel. In dem Fall, dass in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde gemäß den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 angewendet. Der p-Wert wird über einen 2-seitigen statistischen Test aus dem jeweiligen statistischen Modell (logistisch für das RR, logit für das OR, linear für die RD) mit einem Signifikanzlevel von 0,05 für die Auswertung der Therapieunterschiede berechnet.

Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es liegt für die Bewertung von Ripretinib nur die Studie INVICTUS vor, es wurden dementsprechend keine Meta-Analysen durchgeführt.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Um die Robustheit der Ergebnisse des Endpunktes OS zu bestätigen, wurde *post-hoc* als Sensitivitätsanalyse das OS mit der Zensierung von Patienten, die nach Progression in der Open-Label Phase der Studie eine Dosiserhöhung auf 150 mg BID erhalten haben, durchgeführt. Diese Dosiserhöhung war zwar gemäß Studienprotokoll erlaubt, stellt jedoch keine gemäß Fachinformation zugelassene Dosierung dar.

Auf die Darstellung weiterer Sensitivitätsanalysen wurde verzichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für Orphan Drugs ist gemäß Anlage II.1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig (Abschnitt 3.1) [4]. Auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen wird daher innerhalb dieses Dossiers verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
INVICTUS	ja	ja	laufend	geplantes Studienende: April 2022 1. Datenschnitt (primärer Datenschnitt): 31.05.2019 2. Datenschnitt: 10.08.2020 3. Datenschnitt: 15.01.2021	<u>Doppelblinde Phase:</u> Ripretinib (150 mg QD) Placebo <u>Open-Label Phase:</u> Ripretinib (150 mg QD) Ripretinib (150 mg BID)
INTRIGUE	nein	ja	laufend	geplantes Studienende: März 2022	Ripretinib (150 mg QD) Sunitinib (50 mg QD)
ZL 2307-003	nein	ja	laufend	geplantes Studienende: Dezember 2023	Ripretinib (150 mg QD) Sunitinib (50 mg QD)
BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist vom 08.10.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
INTRIGUE	A1 – Patientenpopulation
ZL 2307-003	A1 – Patientenpopulation
A: Ausschlusskriterium; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

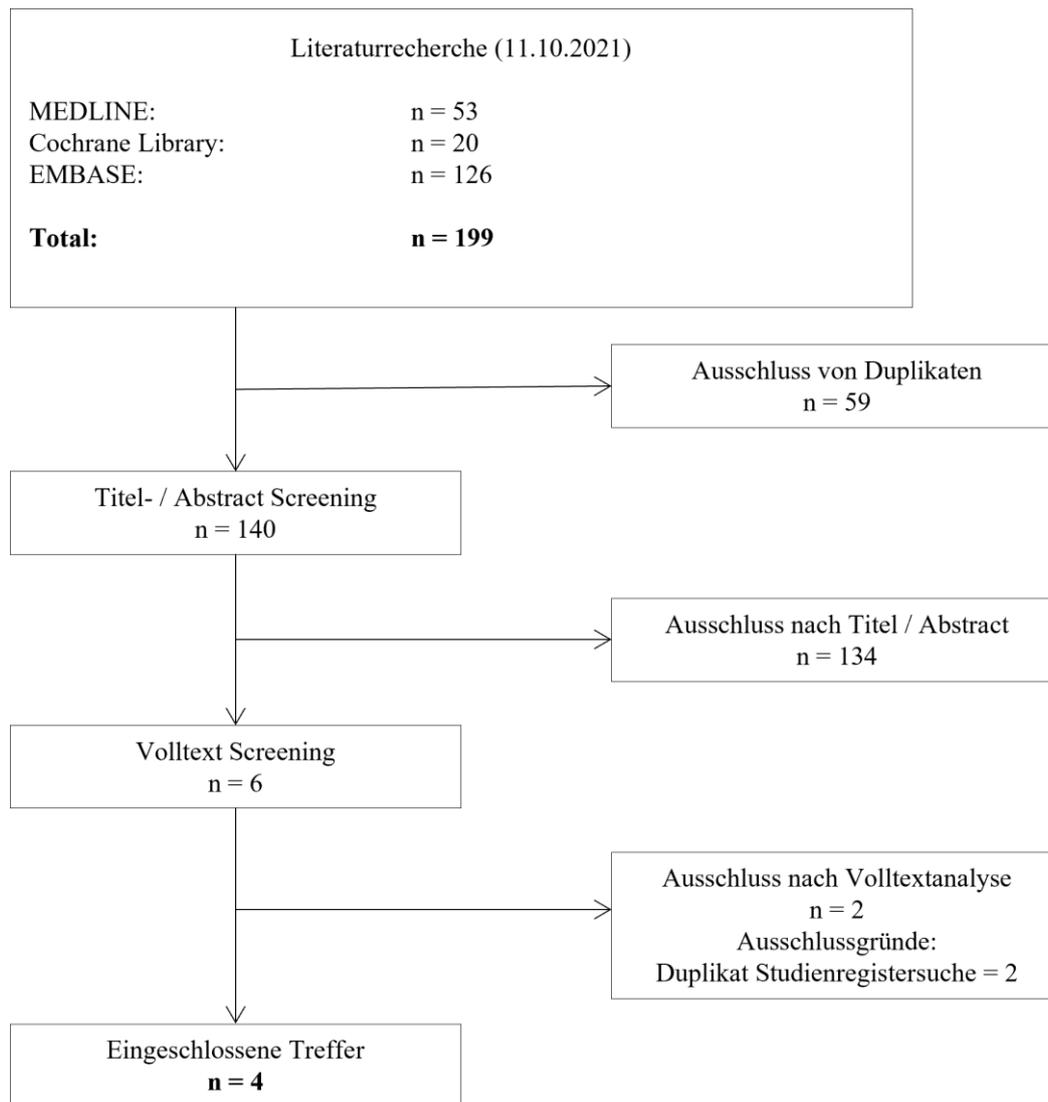


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab 199 Treffer. Nach Ausschluss von 59 Duplikaten wurden 140 Treffer anhand von Titel und – sofern vorhanden – Abstract von 2 Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein-/Ausschlusskriterien überprüft und 134 Treffer ausgeschlossen. Insgesamt 6 Treffer wurden anschließend im Volltext gesichtet, hiervon wurden 4 Treffer als relevant eingeschlossen. Die 4 Treffer beziehen sich hierbei auf die Studie INVICTUS.

1. Blay et al, 2020 [25]
2. Bauer et al, 2021 [26]
3. Zalberg, 2021 [27]
4. Zalberg et al., 2021 [28]

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
INVICTUS	clinicaltrials.gov: NCT03353753 [29] EUCTR: 2017-002446-76 [30] ICTRP: NCT03353753 [31]; 2017-002446-76 [32]	ja	ja [25-28]	laufend
^a Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EUCR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist vom 08.10.2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
^a Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist vom 11.10.2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
INVICTUS	ja	ja	nein	ja [33]	ja [29-32]	ja [25-28; 34]
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^d Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. EUCTR: EU Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
INVICTUS	Phase 3, interventionell, doppelblind, placebokontrolliert	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor bereits mit drei oder mehr Kinaseinhibitoren, einschließlich Imatinib, behandelt wurden	<u>Doppelblinde Phase:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ripretinib (150 mg QD; n = 85) • Placebo (n = 44) <u>Open-Label Phase</u> Ripretinib (150 mg QD oder 150 mg BID; n = 71)	Screening: 28 Tage vor Studienbeginn Behandlungsperiode: 28 Tage Zyklen für bis zu 2 Jahre Nachbeobachtung: 30 Tage nach letzter Dosis des Studienpräparats Nachbeobachtung für OS: alle 3 Monate 1. Datenschnitt ¹ : 31.05.2019 2. Datenschnitt ² : 10.08.2020 3. Datenschnitt ³ : 15.01.2021	Erster Patient (Einverständniser klärung unterschrieben): 30.01.2018 Letzter Patient (Einverständniser klärung unterschrieben): 19.10.2018 Studienstatus: laufend Geplantes Studienende: April 2022 35 Studienzentren aus 13 Ländern: USA, Australien, Belgien, Kanada, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien, UK	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • PFS (basierend auf dem IRR) Patientenrelevante Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • OS • Gesamtansprechen • TTP • ORR • DCR • EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen) • EQ-5D-5L VAS • EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen) • Sicherheit (UE, SUE, AESI, Therapieabbrüche aufgrund von UE)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>¹ Dieser Datenschnitt war <i>a priori</i> definiert und erfolgte ereignisgesteuert basierend auf der Anzahl der auftretenden PFS-Ereignisse. Da die Anzahl der PFS-Ereignisse in der primären Analyse (88 Ereignisse) geringer als die geplanten 90 Ereignisse war, wurde die O’Brian-Fleming-Methode angewendet, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen. Mittels der O’Brian-Fleming-Methode wurde das Alpha-Level auf 0,047 adjustiert und der Hypothesen-Test des PFS blieb weiterhin statistisch hochsignifikant.</p> <p>² Dieser Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Wunsch der EMA durchgeführt.</p> <p>³ Datenschnitt <i>ad hoc</i> durchgeführt.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); EMA: European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur); EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; GIST: Gastrointestinaler stromaler Tumor; IRR: Independent Radiologic Review (unabhängiges radiologisches Gutachten); n: Anzahl Patienten in der Population; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie); QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTP: Time to Progression (Zeit bis zur Progression); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – INVICTUS

Studie	Behandlungsgruppe 1	Behandlungsgruppe 2	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
INVICTUS			
Doppelblinde Phase	Ripretinib (150 mg QD)	Placebo	Die Zyklendauer beträgt 28 Tage.
Open-Label Phase	Ripretinib (150 mg QD)/Ripretinib (150 mg BID)		Die Zyklendauer beträgt 28 Tage.
BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich)			

Tabelle 4-17: Demographische Charakteristika der Studienpopulationen – INVICTUS
(ITT Population)

INVICTUS (ITT Population)		
Charakteristika	Ripretinib (150 mg QD)	Placebo
N	85	44
Geschlecht		
Weiblich; n (%)	38 (44,7)	18 (40,9)
Männlich; n (%)	47 (55,3)	26 (59,1)
Alter (Jahre) zum Studieneinschluss ¹		
MW (STD)	59,1 (10,84)	62,0 (13,50)
Median	59,0	64,5
Min, Max	29; 82	33; 83
Alterskategorie (Jahre)		
18 – 64; n (%)	57 (67,1)	22 (50,0)
65 – 74; n (%)	20 (23,5)	12 (27,3)
≥ 75; n (%)	8 (9,4)	10 (22,7)
Abstammung		
Asiatisch; n (%)	4 (4,7)	5 (11,4)
Schwarz oder afroamerikanisch; n (%)	8 (9,4)	2 (4,5)
Kaukasisch; n (%)	64 (75,3)	33 (75,0)
Nicht angegeben; n (%)	8 (9,4)	4 (9,1)
Andere; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Abstammungskategorie		
Kaukasisch; n (%)	64 (75,3)	33 (75,0)
Nicht-kaukasisch; n (%)	13 (15,3)	7 (15,9)
Nicht angeben; n (%)	8 (9,4)	4 (9,1)

INVICTUS (ITT Population)		
Charakteristika	Ripretinib (150 mg QD)	Placebo
Ethnie		
Hispanisch oder Latino; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Nicht-Hispanisch oder Latino; n (%)	76 (89,4)	38 (86,4)
Nicht angegeben; n (%)	5 (5,9)	5 (11,4)
Andere; n (%)	3 (3,5)	1 (2,3)
Region ²		
USA; n (%)	40 (47,1)	20 (45,5)
Nicht-USA, n (%)	45 (52,9)	24 (54,5)
Größe (cm), n		
	84	42
MW (STD)	169,7 (10,38)	169,7 (11,72)
Median	169,3	170,0
Min, Max	147; 192	151; 190
Gewicht (kg), n		
	85	43
MW (STD)	73,9 (19,02)	71,4 (18,04)
Median	73,0	67,5
Min, Max	39; 133	44; 110
BMI (kg/m²) ³, n		
	84	42
MW (STD)	25,6 (6,22)	24,5 (5,08)
Median	24,4	22,9
Min, Max	13; 47	16; 39
<p>¹ Alter zum Studieneinschluss wird berechnet als: (Zeitpunkt des Studieneinschlusses – Tag der Geburt + 1) : 365,25 wenn nicht im CRF angegeben.</p> <p>² Nicht-USA: Kanada, Australien, Belgien, UK, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien.</p> <p>³ BMI = Gewicht (kg) : Größe (m²).</p> <p>Die Patientengruppen entsprechen der initial zugewiesenen Behandlungsgruppe.</p> <p>Die Gruppe „andere“ bei der Abstammung beinhaltet einen Patienten dessen Abstammung „indisch“ ist.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CRF: Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis/Wert; QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich); STD: Standardabweichung</p>		

Tabelle 4-18: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika – INVICTUS (ITT Population)

INVICTUS (ITT Population)		
Charakteristika	Ripretinib (150 mg QD)	Placebo
N	85	44
ECOG-PS zum Screening ¹		
0; n (%)	37 (43,5)	17 (38,6)
1; n (%)	40 (47,1)	24 (54,5)
2; n (%)	8 (9,4)	3 (6,8)
ECOG-PS zum Screening ²		
0; n (%)	38 (44,7)	19 (43,2)
1 oder 2; n (%)	47 (55,3)	25 (56,8)
Lokalisation des Primärtumors		
Gastrisch; n (%)	40 (47,1)	18 (40,9)
Duodenum; n (%)	2 (2,4)	8 (18,2)
Jejunum/Ileum; n (%)	20 (23,5)	8 (18,2)
Kolon/Rektum; n (%)	9 (10,6)	0 (0)
Mesenterisch/omental; n (%)	6 (7,1)	6 (13,6)
Andere; n (%)	7 (8,2)	4 (9,1)
Unbekannt; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Mutiertes Gen (Mutationsstatus)		
KIT Exon 9; n (%)	14 (16,5)	6 (13,6)
KIT Exon 11; n (%)	47 (55,3)	28 (63,6)
KIT Anderes Exon; n (%)	2 (2,4)	2 (4,5)
PDGFRA; n (%)	3 (3,5)	0 (0)
KIT wt/PDGFRA wt; n (%)	7 (8,2)	3 (6,8)
Nicht verfügbar; n (%)	11 (12,9)	5 (11,4)
Nicht durchgeführt; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Stadium bei der initialen Diagnose		
I; n (%)	2 (2,4)	0 (0)
IA; n (%)	1 (1,2)	1 (2,3)
IB; n (%)	2 (2,4)	0 (0)
II; n (%)	1 (1,2)	1 (2,3)
IIIA; n (%)	7 (8,2)	0 (0)
IIIB; n (%)	7 (8,2)	6 (13,6)
IV; n (%)	56 (65,9)	30 (68,2)
Unbekannt; n (%)	9 (10,6)	6 (13,6)

INVICTUS (ITT Population)		
Charakteristika	Ripretinib (150 mg QD)	Placebo
Histologie bei der initialen Diagnose		
Epitheloid; n (%)	17 (20,0)	3 (6,8)
Gemischt (Epitheloid und Spindelzell-Typ); n (%)	16 (18,8)	4 (9,1)
Spindelzell-Typ; n (%)	37 (43,5)	31 (70,5)
Andere; n (%)	10 (11,8)	4 (9,1)
Unbekannt; n (%)	5 (5,9)	2 (4,5)
Zeit seit der initialen Diagnose (Jahre)		
n	85	44
MW (STD)	7,11 (4,129)	7,16 (4,328)
Median	5,87	5,42
Min, Max	1,5; 16,4	1,4; 17,5
¹ Der ECOG-PS zum Screening wurde im eCRF dokumentiert. ² Der ECOG-PS zum Screening gemäß IRT wurde für die Stratifizierung der Randomisierung verwendet. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: elektronisches Case Report Form; ITT: Intention-to-treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; PDGFRA: Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich); STD: Standardabweichung; wt: Wildtyp		

Tabelle 4-19: Charakterisierung vorheriger systemischer Therapien – INVICTUS (ITT Population)

INVICTUS (ITT Population)		
Charakteristika	Ripretinib (150 mg QD)	Placebo
N	85	44
Jegliche vorherige Krebstherapie von GIST		
Jegliche systemische Therapie von GIST; n (%)	85 (100,0)	44 (100,0)
Jegliche Operation von GIST; n (%)	71(83,5)	36(81,8)
Jegliche Radiotherapie von GIST; n (%)	18 (21,2)	10 (22,7)
Systemische Therapien (nach Einzeltherapien)		
Imatinib; n (%)	85 (100,0)	44 (100,0)
Regorafenib; n (%)	85 (100,0)	44 (100,0)
Sunitinib; n (%)	85 (100,0)	44 (100,0)
Sorafenib; n (%)	9 (10,6)	3 (6,8)
Pazopanib; n (%)	8 (9,4)	5 (11,4)
Nilotinib; n (%)	7 (8,2)	6 (13,6)
Masitinib; n (%)	4 (4,7)	1 (2,3)
Avapritinib; n (%)	3 (3,5)	3 (6,8)

INVICTUS (ITT Population)		
Charakteristika	Ripretinib (150 mg QD)	Placebo
Cabozantinib; n (%)	2 (2,4)	1 (2,3)
Nivolumab; n (%)	2 (2,4)	0 (0)
Dasatinib; n (%)	1 (1,2)	1 (2,3)
Studienmedikament; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Monoklonale Antikörper; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Ponatinib; n (%)	1 (1,2)	2 (4,5)
Protein-Kinaseinhibitoren; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Temozolomid; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
PLX 9486; n (%)	0 (0)	1 (2,3)
Systemische Therapien (nach Kombinationstherapien)		
Imatinib + Binimetinib; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Imatinib + Infigratinib; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Pembrolizumab + Pexidartinib; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Pexidartinib + PLX 9486; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Sunitinib + Sirolimus; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Imatinib + Alpelisib; n (%)	0 (0)	1 (2,3)
Ipilimumab + Nivolumab; n (%)	0 (0)	1 (2,3)
Monoklonale Antikörper + Spartalizumab; n (%)	0 (0)	1 (2,3)
Sunitinib + PLX 9486; n (%)	0 (0)	1 (2,3)
Sunitinib + Regorafenib; n (%)	0 (0)	1 (2,3)
Gesamtzahl vorheriger Krebstherapien		
3; n (%)	54 (63,5)	26 (59,1)
4; n (%)	21 (24,7)	12 (27,3)
5; n (%)	6 (7,1)	4 (9,1)
6; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
7; n (%)	3 (3,5)	2 (4,5)
Anzahl vorheriger systemischer Krebstherapien ¹		
3; n (%)	54 (63,5)	27 (61,4)
≥ 4; n (%)	31 (36,5)	17 (38,6)
¹ Das Stratum nach der Anzahl der vorherigen systemischen Krebstherapien wurde für die Stratifizierung der Randomisierung verwendet. GIST: Gastrointestinaler stromaler Tumor; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Bei der Studie INVICTUS handelt es sich um eine interventionelle, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 pivotale Zulassungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ripretinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, welche vorher mindestens drei Kinase-Hemmer (Imatinib, Sunitinib und Regorafenib) erhalten haben. Es wurden Patienten mit einem ECOG-PS von 0, 1 und 2 aufgenommen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die Behandlungsarme 150 mg Ripretinib QD oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung wurde nach folgenden Faktoren stratifiziert:

- Patienten, die zuvor drei Krebstherapien erhalten haben, versus Patienten, die zuvor mehr als vier Krebstherapien erhalten haben. (Hinweis: Die Anzahl an Patienten, welche zuvor mehr als vier Krebstherapien erhalten haben, ist auf 40 % aller eingeschlossenen Patienten limitiert.)
- ECOG-PS = 0 versus ECOG-PS = 1 oder 2

Die Primäranalyse der Studie wurde anhand der GIST-spezifischen mRECIST-Kriterien (siehe Tabelle 4-6) basierend auf einem IRR bestimmt.

Nach einer Krankheitsprogression gemäß mRECIST-Kriterien basierend auf einem IRR werden Patienten und Prüfer bezügl. der Behandlung entblindet (Beginn der Open-Label Phase). Wurde im Rahmen des IRR keine Krankheitsprogression festgestellt, so haben die Patienten das Studienpräparat weiter erhalten, außer es sprachen medizinische Gründe dagegen (z. B. ein rasches Fortschreiten der Erkrankung oder eine klinische Verschlechterung), die einen Abbruch des Studienpräparats erforderten.

Zu diesem Zeitpunkt haben Patienten welche Ripretinib (150 mg QD) erhalten haben, folgende Optionen:

- Erhöhung ihrer Dosierung auf 150 mg BID oder

- weitere Anwendung ihrer aktuellen Dosierung Ripretinib (150 mg QD), wenn der Prüfarzt der Meinung ist, dass der Patient von der aktuellen Dosierung profitiert, oder eine Erhöhung der Dosierung möglicherweise nicht tolerabel ist oder
- Abbruch der Studie

Patienten, welche zu diesem Zeitpunkt Placebo erhielten, hatten die folgenden Optionen:

- Wechsel zu Ripretinib (150 mg QD) oder
- Abbruch der Studie

Patienten, welche zuvor Placebo erhalten und zu Ripretinib (150 mg QD) gewechselt sind und eine Krankheitsprogression gemäß mRECIST-Kriterien basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes haben, hatten die folgenden Optionen:

- Erhöhung ihrer Dosierung auf 150 mg BID oder
- weitere Anwendung ihrer aktuellen Dosierung (150 mg QD), wenn der Prüfarzt der Meinung ist, dass der Patient von der aktuellen Dosierung profitiert, oder eine Erhöhung der Dosierung möglicherweise nicht tolerabel ist oder
- Abbruch der Studie

Auch während der Extension wurden die Krankheitsprogression mit Hilfe des IRR und des Prüfarztes erfasst.

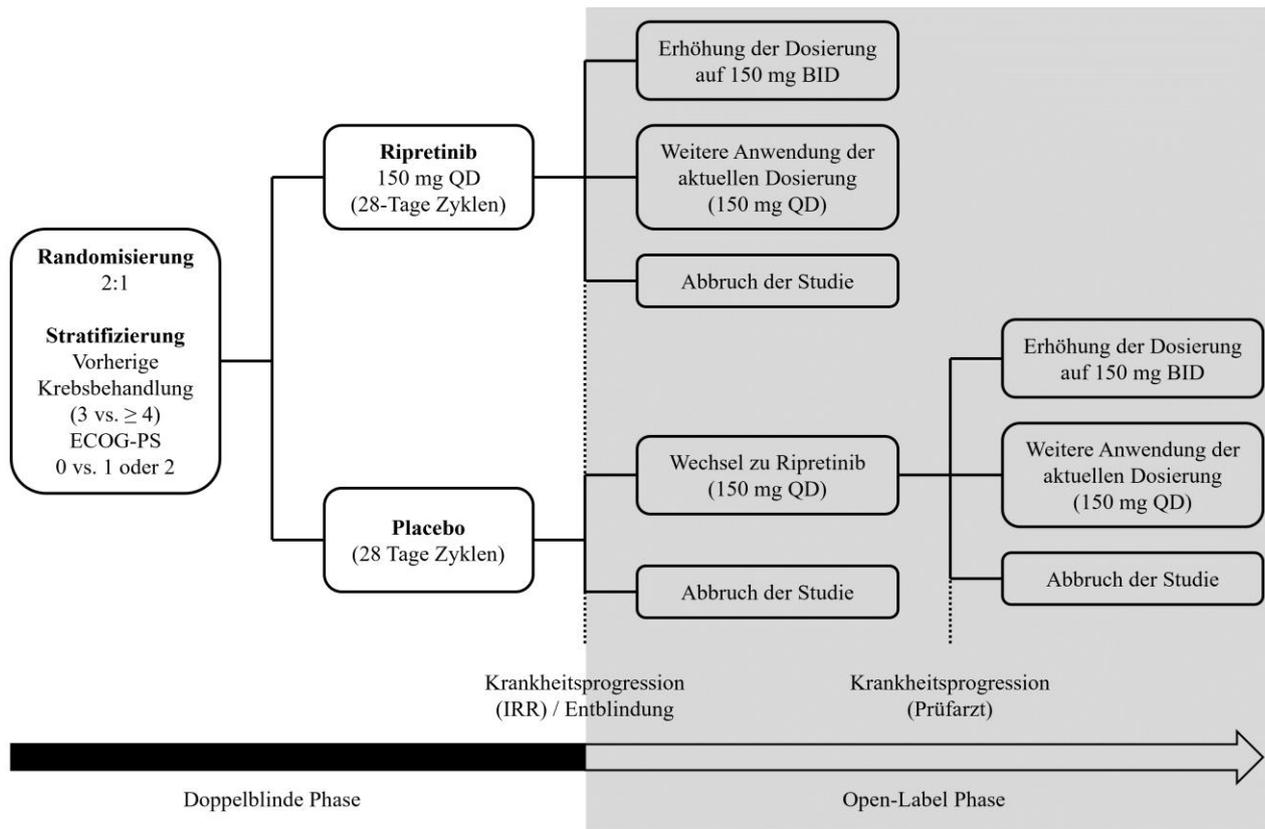


Abbildung 4-2: Studiendesign INVICTUS

Gemäß Protokoll waren folgenden Patientenpopulationen vordefiniert:

- ITT Population: Alle randomisierten Patienten.
- PP Population: Alle randomisierten Patienten, die keine bedeutende Protokollverletzung (Protokollverletzungen von denen erwartet wird, dass diese die Wirksamkeits- oder Sicherheitsanalysen beeinträchtigen, Abweichungen von den Ein-/Ausschlusskriterien, Patienten, welche die falsche Behandlung erhalten, Patienten, die eine inkorrekte Dosierung erhalten, und Patienten, die nicht erlaubte Medikamente einnehmen) aufweisen.
- Sicherheitspopulation: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienpräparats erhalten haben. Ein Patient, welcher auf Placebo randomisiert wurde, wurde niemals behandelt, alle anderen Patienten der ITT Population sind gemäß ihrer ursprünglich zugewiesenen Therapie behandelt worden.

Basierend auf dem Studiendesign lassen sich für die Studie INVICTUS 2 Phasen für die Hauptanalysen definieren.

- Die doppelblinde Phase:

- Von der Randomisierung bis zum letzten Tag des Follow-Ups:
 - wenn ein Patient keine Krankheitsprogression gemäß des IRR hatte oder
 - wenn ein Placebo Patient nicht zur Ripretinib-Behandlung gewechselt ist oder
 - wenn ein Patient initial mit Ripretinib behandelt wurde und nicht weiter Ripretinib 150 mg QD erhalten hat, oder zur höheren Dosis von Ripretinib 150 mg BID wechselte, nach einer Krankheitsprogression gemäß des IRR.
 - Von dem Tag der Randomisierung bis zum ersten Tag einer Krankheitsprogression, wenn ein Patient initial mit Ripretinib behandelt wurde und weiter Ripretinib 150 mg QD nach einer Krankheitsprogression gemäß des IRR erhalten hat.
 - Von dem Tag der Randomisierung bis zum ersten Tag unmittelbar vor der ersten Dosis Ripretinib 150 mg BID, wenn der Patient nach einer Krankheitsprogression gemäß des IRR zur höheren Dosis von Ripretinib 150 mg BID wechselte.
 - Von dem Tag der Randomisierung bis zum ersten Tag unmittelbar vor der ersten Dosis Ripretinib 150 mg QD, wenn der Patient nach einer Krankheitsprogression gemäß des IRR von einer Placebo Behandlung zu einer Ripretinib 150 mg QD wechselte.
- Die Open-Label Phase:
 - Von dem Tag unmittelbar nach der ersten Krankheitsprogression gemäß des IRR bis zum letzten Tag des Follow-Ups, wenn ein Patient initial mit Ripretinib behandelt wurde und weiter Ripretinib 150 mg QD nach einer Krankheitsprogression gemäß des IRR erhalten hat.
 - Von dem Tag der ersten Dosis Ripretinib 150 mg BID bis zum letzten Tag des Follow-Up, wenn der Patient nach einer Krankheitsprogression gemäß des IRR zur höheren Dosis von Ripretinib 150 mg BID wechselte.
 - Von dem Tag der ersten Dosis Ripretinib 150 mg QD bis zum letzten Tag des Follow-Up, wenn ein Patient initial mit Ripretinib behandelt wurde und weiter Ripretinib 150 mg QD nach einer Krankheitsprogression gemäß des IRR erhalten hat.

Der in der Studie als primärer Endpunkt geführte Morbiditätsendpunkt PFS wurde ursprünglich nur für die doppelblinde Phase definiert und ausgewertet. *Post-hoc* fand eine weitere Auswertung für die Open-Label Phase statt.

Der Mortalitätsendpunkt OS wurde für die gesamte Studiendauer ausgewertet.

Die Patienten wurden in 28 Tage Zyklen behandelt. Wirksamkeitsanalysen mittels radiologischer Untersuchungen wurden bis Zyklus 4 jeden Zyklus, dann jeden zweiten Zyklus während der doppelblinden Phase durchgeführt. Wenn vor Zyklus 4 entblindet wurde und der Patient zuvor auf Ripretinib war, kann auch früher nur jeden zweiten Zyklus eine Wirksamkeitsanalyse stattfinden. Wenn ein Patient den Behandlungsarm wechselte, erfolgten die Untersuchungen jeden zweiten Zyklus. Sicherheitsanalysen wurden jeden Zyklus durchgeführt.

Die Studie bestand aus einer Screening-Phase innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Studienpräparats, einer Baseline Visite (Zyklus 1, Tag 1), einer Behandlungsperiode in Form von 28 Tage Zyklen und einer End-of-Treatment (EOT)-Visite (innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Dosis des Studienpräparats) sowie einer Follow-Up Sicherheitsvisite (Telefonanruf) innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienpräparats, gefolgt von Follow-Up Visiten (Telefonanrufe) bezüglich des OS alle 3 Monate. Die Patienten wurden in ihrem zugewiesenen Arm so lange behandelt, bis diese eine progrediente Erkrankung entwickelten, sich eine nicht tolerierbare Toxizität einstellte oder die Einverständniserklärung zurückgezogen wurde. Der erste Patient der Studie wurde am 30.01.2018 eingeschlossen, die Studie läuft aktuell noch. Das geplante Studienende wird zum jetzigen Zeitpunkt mit April 2022 angegeben.

Die Patienten der Studie INVICTUS waren zum Studieneinschluss durchschnittlich 59 (Ripretinib) bis 62 Jahre alt (Placebo), dies entspricht dem medianen Erkrankungsalter von Patienten mit GIST, welches bei 60 – 70 Jahren liegt [8; 35; 36]. Dies kann so auch in den Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V (AWMF) entnommen werden [8; 36]. Ebenfalls lag bei über 70 % der Patienten eine nachgewiesene KIT-Mutation vor, was dem üblichen Anteil der vorliegenden Mutationen bei GIST entspricht. Die Lokalisation des Primärtumor entsprach auch der üblichen Verteilung bei GIST [36]. Am häufigsten war der Primärtumor im Magen lokalisiert (über 40 %) gefolgt vom Dünndarm (Duodenum, Jejunum und Ileum; ca. ein Drittel) während nur ein geringer Teil im Kolon/Rektum lokalisiert war. Dies entspricht einer Verteilung wie sie auch im deutschen Versorgungskontext zu erwarten wäre [36]. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind. Es ist daher von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Datenschnitte

Die Folgend in diesem Modul dargestellten Informationen basieren auf dem 1. Datenschnitt vom 31.05.2019. Dieser Datenschnitt erfolgte wie *a priori* definiert ereignisgesteuert basierend auf der Anzahl der auftretenden PFS-Ereignisse. Gemäß Studienprotokoll war kein weiterer

Datenschnitt *a priori* definiert, im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde auf Wunsch der EMA ein weiterer Datenschnitt durchgeführt (2. Datenschnitt; 10.08.2020). Da es sich hierbei um einen behördlich geforderten Datenschnitt handelt, wird dieser ebenfalls für die Bestimmung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ripretinib herangezogen. Sowohl der 1. als auch der 2. Datenschnitt sind Bestandteil der Fachinformation von Ripretinib [1]. Ein weiterer *ad hoc* durchgeführter Datenschnitt (3. Datenschnitt; 15.01.2021) war weder *a priori* definiert noch wurde er auf Wunsch der EMA durchgeführt, sondern für einen aktuellen Bericht der Studienergebnisse im Rahmen des Kongresses der ESMO 2021. Für ausgewählte Endpunkte werden Ergebnisse des 3. Datenschnitts daher nur deskriptiv ergänzt, aber nicht für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ripretinib herangezogen.

Aufgrund der deutlich unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern während der doppelblinden Phase in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: Ripretinib: 26,1 Wochen, Placebo: 9,6 Wochen; 2. Datenschnitt: 39,2 Wochen, Placebo: 9,9 Wochen) werden nachfolgend für die Ableitung des Zusatznutzens – soweit relevant – die Überlebenszeitanalysen basierend auf dem HR herangezogen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
INVICTUS	ja	ja	ja/nein ¹	ja/nein ¹	ja	nein	niedrig

¹ Die Studie umfasste sowohl eine doppelblinde Phase als auch eine Open-Label Phase.
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie INVICTUS handelt sich um eine interventionelle, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ripretinib bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, welche zuvor andere Krebstherapien erhalten haben.

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet.

Die Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Ripretinib versus Placebo) erfolgte mittels Interactive Response Technology (IRT) und wurde mit folgenden Faktoren stratifiziert:

- Patienten, die zuvor drei Krebstherapien erhalten haben, versus Patienten, die zuvor mehr als vier Krebstherapien erhalten haben. (Hinweis: Die Anzahl an Patienten, welche zuvor \geq vier Krebstherapien erhalten haben, ist auf 40 % der Gesamtpatientenzahl limitiert.)
- ECOG-PS = 0 versus ECOG-PS = 1 oder 2

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene.

Der Prüfarzt, der Patient, das Personal an den Studienzentren, der Standort-Monitor sowie das Studienteam wurden für individuelle Behandlungszuweisungen entblindet, sobald ein Patient einen durch ein IRR bestätigten Krankheitsprogress hatte. Daten dieser Open-Label Phase werden jedoch nur im Rahmen des Endpunktes OS vorgelegt. Da die Erfassung des OS *per se* definitionsgemäß keine Verzerrung aufweisen kann, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig anzusehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Endpunkt untersucht in Studie INVICTUS
Mortalität	
OS	ja
Morbidität	
<i>Ansprechen</i>	
PFS	ja
TTP	ja
Gesamtansprechen	ja
ORR	ja
DCR	ja
<i>Symptomatik</i>	
EQ-5D-5L VAS	ja
EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)	ja
Sicherheit	
UE	ja
SUE	ja
AESI	ja
Therapieabbrüche aufgrund von UE	ja
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTP: Time to Progression (Zeit bis zur Progression); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

4.3.1.3.1 Mortalität – INVICTUS

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) – INVICTUS

Tabelle 4-22: Operationalisierung des OS

Studie	Operationalisierung
INVICTUS	<p>Das OS ist definiert als die Zeitspanne (in Wochen) zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Patienten, welche zum letzten Kontaktzeitpunkt noch am Leben oder Lost to Follow-Up sind, werden zu diesem Zeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Wirksamkeitsanalysen des Placebo-Arms beinhalten auch alle Patienten, welche nach einer Progression (ermittelt durch das IRR) in den Ripretinib-Arm gewechselt sind und umfassen die gesamte Studiendauer. Beide Behandlungsarme beinhalten Patienten, welche nach einer Progression die doppelte Dosis Ripretinib erhalten haben. Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse des OS unter Zensierung der Patienten mit Erhalt einer doppelten Dosis von Ripretinib durchgeführt. Die Erfassung des OS wurde nach der letzten Dosis des Studienpräparats durch Telefonanrufe alle 3 Monate weitergeführt.</p> <p>Die primäre Analyse war die Zeit bis zum Tod. Zusätzlich wird die OS-Rate in Woche 4, 18, 12, 26, 39, 52 und 78 angegeben.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT Population: Alle randomisierten Patienten <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamte Studiendauer (doppelblinde Phase + Open-Label Phase) <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum OS • OS Rate (Anhang 4-G.2) <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (Zensierung der Patienten welche nach einer Progression Ripretinib 150 mg BID erhalten haben) <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Der Median der Ereigniszeitanalysen basiert auf einer Kaplan-Meier Schätzung stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren (vorherige Krebstherapien [3 vs. ≥ 4] und ECOG-PS [0 vs. 1 oder 2]). Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren und der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.</p>
<p>BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; IRR: Independent Radiologic Review (unabhängiges radiologisches Gutachten); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)</p>	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
INVICTUS	niedrig	ja ¹	ja	ja	nein	hoch
¹ Das OS ist ein objektiv messbarer Endpunkt, es resultiert daher kein erhöhtes Verzerrungspotenzial daraus, dass dieser Endpunkt sowohl für die doppelblinde Phase als auch für die Open-Label Phase ausgewertet wurde. ITT: Intention-to-treat; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet. Es fanden sich keine Hinweise in den vorliegenden Quellen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Placebo-Patienten, die einen nachgewiesenen Progress hatten (bestätigt durch ein IRR), hatten unter anderem die Möglichkeit, zu Ripretinib zu wechseln. Ripretinib-Patienten hatten nach einem nachgewiesenen Progress unter anderem die Möglichkeit einer Dosisescalation. Für derartige Patienten verlief die restliche Teilnahme an der Studie unverblindet (Open-Label Phase), hier ist mit einer entsprechenden Verzerrung zu rechnen.

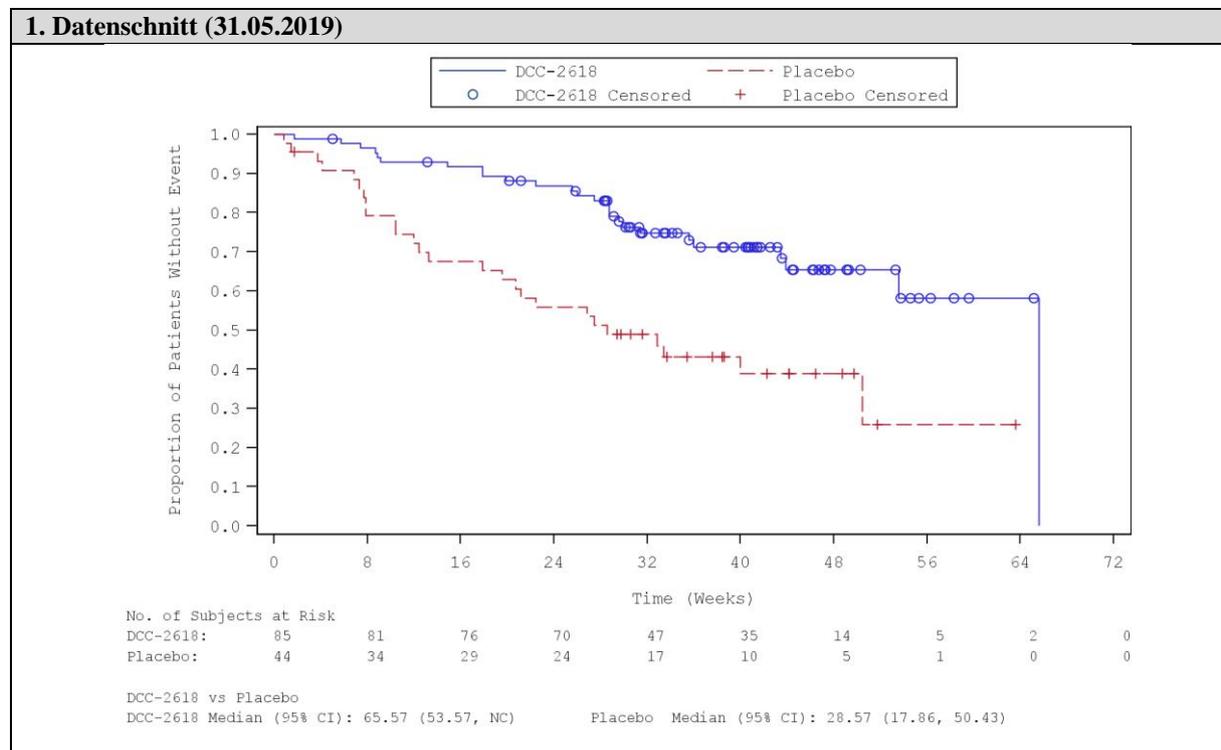
Für die Auswertung des Endpunktes OS wurden für den Placebo-Arm auch jene Patienten weiter betrachtet, die nach einer bestätigten Progression (IRR) in den Ripretinib-Arm wechselten. Es besteht daher die Möglichkeit, dass der Endpunkt OS zuungunsten von Ripretinib verzerrt ist, da auch Placebo-Patienten nach einer Progression die Möglichkeit erhielten, Ripretinib zu erhalten, jedoch für die Auswertung des OS im Rahmen ihrer ursprünglich zugewiesenen Behandlungsgruppe ausgewiesen wurden. Um den möglichen Einfluss einer Dosisescalation auf Ripretinib 150 mg BID zu bewerten, wurde eine ergänzende Sensitivitätsanalyse unter Zensierung der Patienten mit einer derartigen Dosisescalation durchgeführt.

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

Tabelle 4-24: OS (Gesamte Studiendauer; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
ITT: Gesamtüberleben in Wochen			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	26 (30,59)	26 (59,09)	0,357 [0,210; 0,620] 0,0003
25. Perzentil [95 %-KI]	31,429 [26,000; NA]	10,429 [6,857; 20,714]	
Median [95 %-KI]	65,571 [53,571; NA]	28,571 [17,857; 50,429]	
75. Perzentil [95 %-KI]	65,571 [NA; NA]	NA [40,000; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	44 (51,76)	35 (79,55)	0,423 [0,270; 0,670] 0,0002
25. Perzentil [95 %-KI]	35,571 [26,000; NA]	10,429 [6,857; 20,714]	
Median [95 %-KI]	79,143 [57,143; NA]	27,429 [17,857; 43,429]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	88,857 [40,000; NA]	
3. Datenschnitt (15.01.2021)			
Ereignisse (%)	46 (54,12)	36 (81,82)	0,414 [0,260; 0,650] 0,0001
25. Perzentil [95 %-KI]	35,571 [26,000; NA]	10,429 [6,857; 20,714]	
Median [95 %-KI]	79,143 [57,143; 133,571]	27,429 [17,857; 43,429]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [133,571; NA]	88,857 [40,000; NA]	
<p>^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basiert auf einer Kaplan-Meier Schätzung stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren (vorherige Krebstherapien [3 vs. ≥ 4] und ECOG-PS [0 vs. 1 oder 2]). Das HR, 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren und der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich)</p>			

Für diesen Endpunkt zeigt sich über alle Datenschnitte hinweg konsistent ein deutlicher, statistisch signifikanter (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$) und in dieser Größenordnung bisher nicht erreichter Vorteil für Ripretinib gegenüber der Kontrollgruppe. Bereits zum 1. Datenschnitt weisen Patienten unter Ripretinib ein erheblich niedrigeres Sterberisiko auf als Patienten unter Placebo (HR: 0,36; 95 %-KI: 0,21; 0,62; $p = 0,0003$). Die reiferen Daten des 2. Datenschnitts bestätigen den bereits im Rahmen der primären Analyse beobachteten wesentlichen Vorteil von Ripretinib (HR: 0,42; 95 %-KI: 0,27; 0,67; $p = 0,0002$), obwohl ein Cross-over der Kontrollpatienten auf Ripretinib erlaubt war. Ergänzend dazu zeigt auch der *ad hoc* durchgeführte 3. Datenschnitt die idente Effektrichtung und bestätigt die schon erreichte Maturität der Daten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (HR: 0,41; 95 %-KI: 0,26; 0,65; $p = 0,0001$). Damit leben die Patienten im Ripretinib-Arm im Median etwa dreimal länger als Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (Ripretinib: 79,1 Wochen = 18,2 Monate; Placebo: 27,4 Wochen = 6,3 Monate; Differenz der Mediane = 11,9 Monate).



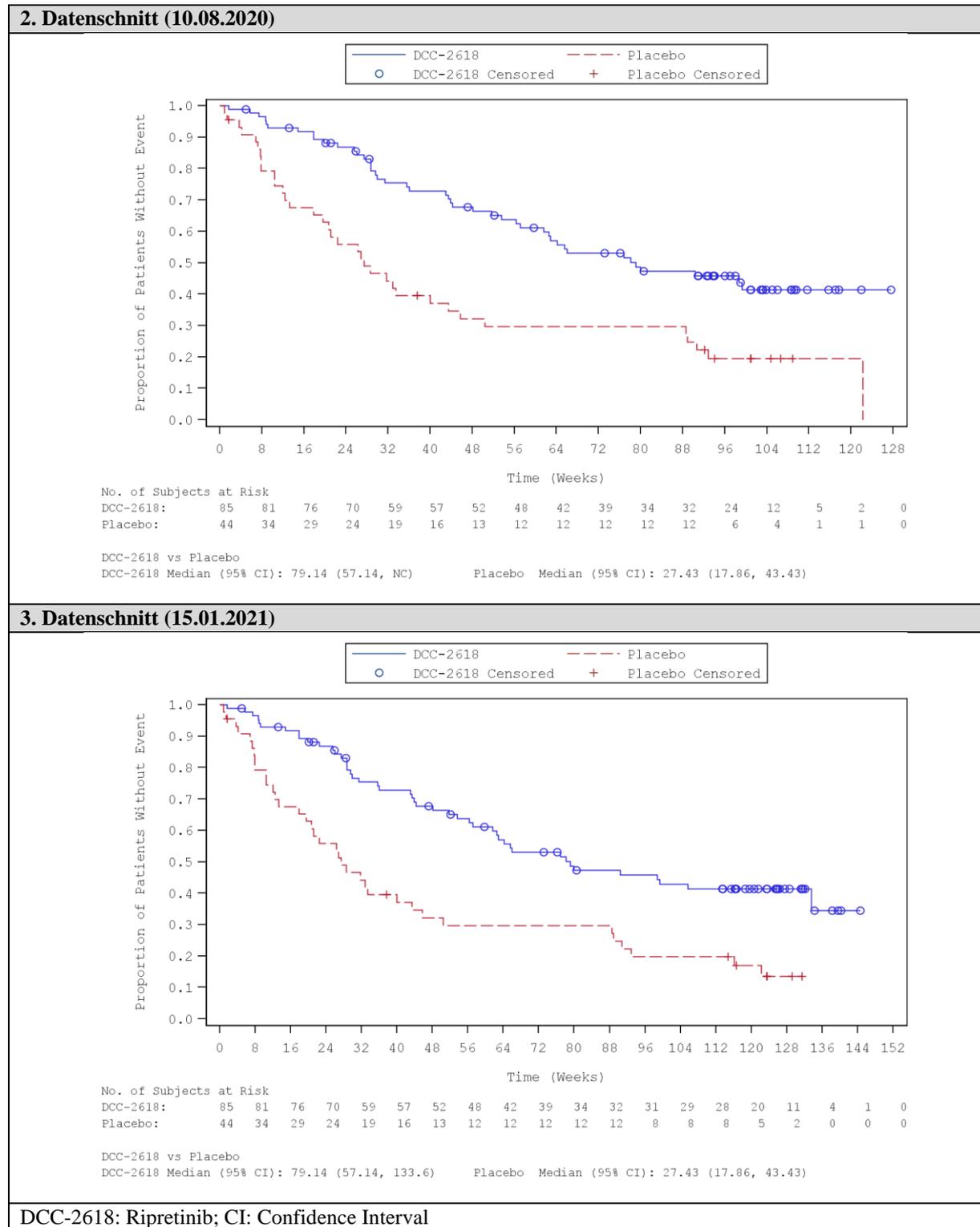


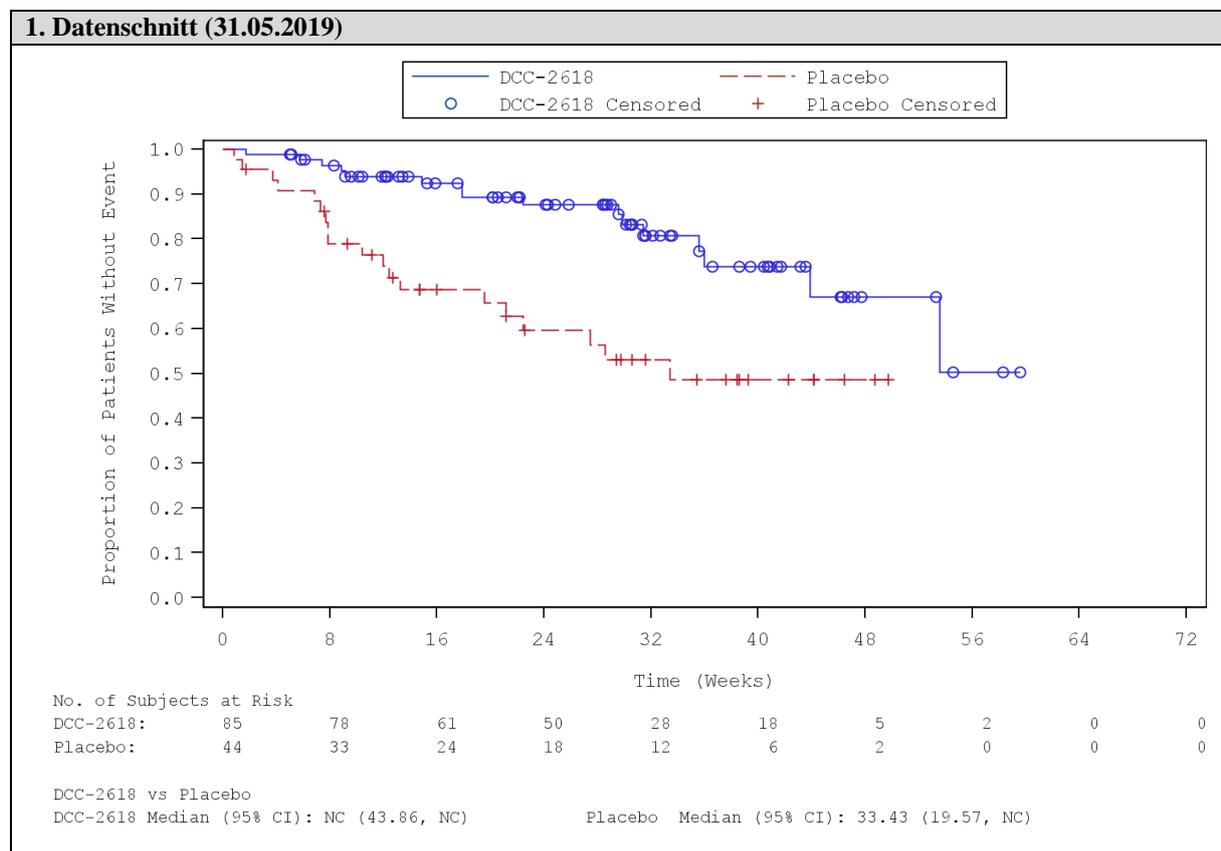
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurven OS (Gesamte Studiendauer; ITT Population)

Es zeigt sich bereits zu Woche 8 eine deutliche Separierung der Kurven. Die Separierung bleibt über die gesamte Studiendauer erhalten. Es bestätigt sich auch in den Kaplan-Meier (KM)-Kurven der signifikante Überlebensvorteil von Patienten unter Ripretinib.

Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalyse OS (Gesamte Studiendauer; ITT Population; Zensierung der Patienten, welche nach einer Progression Ripretinib 150 mg BID erhalten haben)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
ITT: Gesamtüberleben in Wochen (Zensierung der Patienten, welche nach einer Progression Ripretinib 150 mg BID erhalten haben)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	16 (18,82)	19 (43,18)	0,328 [0,170; 0,650] 0,0013
25. Perzentil [95 %-KI]	36,000 [29,571; NA]	12,000 [6,857; 22,429]	
Median [95 %-KI]	NA [43,857; NA]	33,429 [19,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [53,571; NA]	NA [NA; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	21 (24,71)	23 (52,27)	0,326 [0,180; 0,590] 0,0003
25. Perzentil [95 %-KI]	43,000 [29,571; NA]	12,000 [6,857; 22,429]	
Median [95 %-KI]	NA [61,571; NA]	28,571 [19,571; 90,714]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [43,429; NA]	
3. Datenschnitt (15.01.2021)			
Ereignisse (%)	22 (25,88)	23 (52,27)	0,332 [0,180; 0,600] 0,0003
25. Perzentil [95 %-KI]	43,000 [29,571; NA]	12,000 [6,857; 22,429]	
Median [95 %-KI]	NA [61,571; NA]	28,571 [19,571; 90,714]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [43,429; NA]	
<p>^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basiert auf einer Kaplan-Meier Schätzung stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren (vorherige Krebstherapien [3 vs. ≥ 4] und ECOG-PS [0 vs. 1 oder 2]). Das HR, 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren und der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. Patienten, welche nach einer Progression Ripretinib 150 mg BID erhalten hatten, wurden zensiert.</p> <p>BID: <i>Bis In Die</i> (zweimal täglich); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich)</p>			

Um einen Effekt der möglichen Dosisescalation unter Ripretinib (für Placebo-Patienten nach der zweiten bestätigten Progression) auszuschließen, wurde als Sensitivitätsanalyse das Gesamtüberleben über die gesamte Studiendauer analysiert, wobei Patienten, die in ihrer Dosis eskaliert sind, zensiert wurden. Es zeigt sich über alle Datenschnitte hinweg weiterhin konsistent ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Ripretinib. Bereits zum 1. Datenschnitt weisen Patienten unter Ripretinib ein niedrigeres Sterberisiko auf als Patienten unter Placebo (HR: 0,33; 95 %-KI: 0,17; 0,65; $p = 0,0013$). Die reiferen Daten des 2. Datenschnitts bestätigen auch hier den bereits im Rahmen der primären Analyse beobachteten wesentlichen Vorteil von Ripretinib (HR: 0,33; 95 %-KI: 0,18; 0,59 $p = 0,0003$). Ergänzend dazu zeigt auch der *ad hoc* durchgeführte 3. Datenschnitt die idente Effektrichtung und bestätigt die schon erreichte Maturität der Daten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts. Ergänzend ist zu erwähnen, dass Patienten die von Placebo auf Ripretinib gewechselt sind, auch hier nicht zensiert wurden. Es besteht für diese Sensitivitätsanalyse daher ebenfalls die Möglichkeit einer Unterschätzung des Vorteils von Ripretinib.



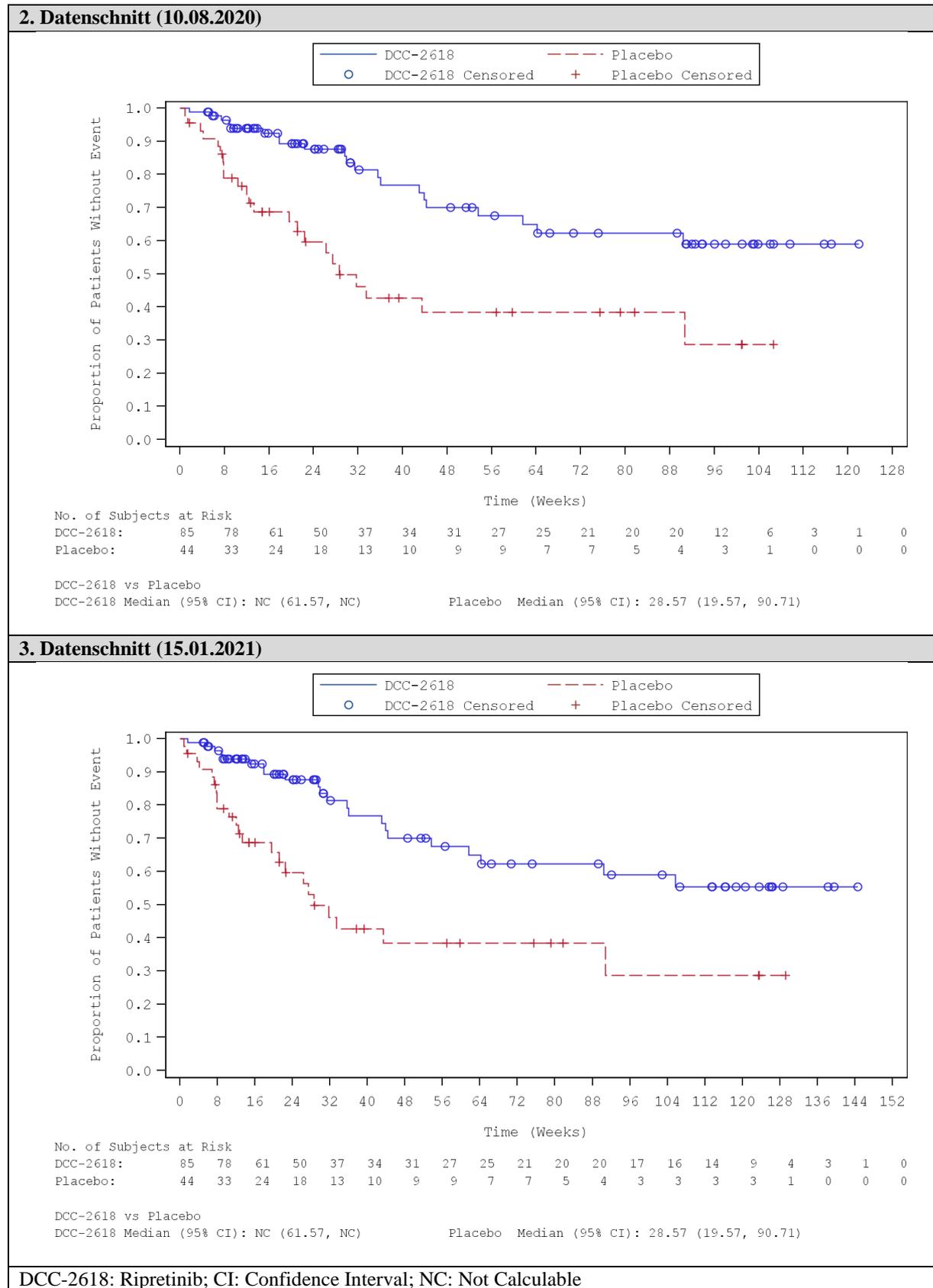


Abbildung 4-4: Sensitivitätsanalyse OS (ITT Population; Zensierung der Patienten, welche nach einer Progression Ripretinib 150 mg BID erhalten haben)

Wie auch schon für die primäre Analyse zeigt sich bereits zu Woche 8 eine deutliche Separierung der Kurven. Die Separierung bleibt über die gesamte Studiendauer erhalten. Es bestätigt sich auch für die Sensitivitätsanalyse in den KM-Kurven der signifikante Überlebensvorteil von Patienten unter Ripretinib.

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

Es liegt für die Bewertung von Ripretinib nur die Studie INVICTUS vor, es wurden dementsprechend keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.2 Morbidität – INVICTUS

4.3.1.3.2.1 Ansprechen – INVICTUS

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Ansprechens

Studie	Operationalisierung
INVICTUS	<p>Der übergeordnete Endpunkt des Ansprechens umfasst den primären Endpunkt PFS der INVICTUS-Studie, den wichtigen sekundären Endpunkt der ORR sowie auch die Endpunkte TTP und DCR.</p> <p>Der primäre Endpunkt PFS wie auch die TTP sind definiert als die Zeitspanne (in Wochen) zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten, basierend auf einem IRR (anhand der mRECIST-Kriterien [siehe Tabelle 4-6]) festgestellten Krankheitsprogression (PFS oder dem Tod jeglicher Ursache), je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt.</p> <p>Erläuterungen zu Situationen in den das PFS bzw. die TTP anderweitig neu definiert oder zensiert wurde finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Es wurde die Zeit bis zum PFS, die TTP sowie die PFS-Rate bzw. Wahrscheinlichkeit einer Progression in Woche 4, 8, 12, 26, 39, 52 und 78 berechnet.</p> <p>Für die Zusammenfassung des besten Gesamtansprechens wurden die einzelnen möglichen Ansprecharten bzw. Zustände – CR, PR, SD und PD – betrachtet.</p> <p>Das Ansprechen wird anhand der mRECIST-Kriterien definiert (siehe hierzu Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6).</p> <p>Der jeweilige Status (CR, PR, SD und PD) muss sich in wiederholten Messungen bestätigen, die mindestens 4 Wochen nachdem zum ersten Mal die Kriterien erfüllt waren, durchgeführt wurden. Patienten mit fehlendem oder unbekanntem Ansprechen gelten als Nicht-Ansprecher und sind Bestandteil des Denominators in der Berechnung des Anteils. Die Zeit bis zum jeweiligen Status ist die Spanne (in Wochen) zwischen der ersten Dosis des Studienpräparats</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>und dem ersten dokumentierten bestätigten Status. Patienten ohne einen bestätigten Status wurden zum nächstgeeigneten Zeitpunkt zensiert.</p> <p>Es wurde zum einen die ORR untersucht, bei der es sich um einen wichtigen sekundären Endpunkt der Studie INVICTUS handelt. Sie ist definiert als der Anteil an Patienten mit einem auf dem IRR basierenden bestätigten CR oder PR. Zum anderen wurde die DCR untersucht die zusätzlich zu den Ansprecharten bzw. Zuständen der ORR noch die für GIST Patienten relevante SD heranzieht. Dementsprechend ist die DCR definiert als der Anteil an Patienten mit einem auf dem IRR basierenden bestätigten CR, PR oder SD.</p> <p>Es wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit einem bestätigten Status bzw. in der Kombination ORR (CR + PR) oder DCR (CR + PR + SD) ausgewertet.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT Population: Alle randomisierten Patienten. <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Phase <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum PFS (IRR) • PFS (IRR) Rate (in Woche 4, 8, 12, 26, 39, 52,78) (Anhang 4-G.2) • TTP (IRR) • Wahrscheinlichkeit einer Progression in Woche 4, 8, 12, 26, 39, 52, 78) (Anhang 4-G.2) • Zusammenfassung des besten Gesamtansprechens (IRR) • Anzahl und Anteil der Patienten mit einer ORP (IRR) • Anzahl und Anteil der Patienten mit einer DC (IRR) <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Der Median der Ereigniszeitanalysen des PFS und TTP basiert auf einer Kaplan-Meier Schätzung stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren (vorherige Krebstherapien [3 vs. ≥ 4] und ECOG-PS [0 vs. 1 oder 2]). Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren und der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.</p> <p>Die Berechnung der Effektmaße RR, OR und der RD bei der Anzahl und des Anteils an Patienten mit einem ORP oder einer DC beruhte auf der Vierfeldertafel. In dem Fall, dass in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde gemäß den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 für jede der entsprechenden Zellen vorgenommen. Der p-Wert wird über einen 2-seitigen statistischen Test aus dem jeweiligen statistischen Modell (logistisch für das RR, logit für das OR, linear für die RD) mit einem Signifikanzlevel von 0,05 für die Auswertung der Therapieunterschiede berechnet.</p>
	<p>DC: Disease Control (Krankheitskontrolle); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GIST: Gastrointestinaler stromaler Tumor; HR: Hazard Ratio; IRR: Independent Radiologic Review (unabhängiges radiologisches Gutachten); ITT: Intention-to-treat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; mRECIST: Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1-GIST-specific; OR: Odds Ratio; ORP: Objective Response (objektives Ansprechen); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); PFS: Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TTP: Time to Progression (Zeit bis zur Progression)</p>

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
INVICTUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüf arztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet. Es fanden sich keine Hinweise in den vorliegenden Quellen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

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

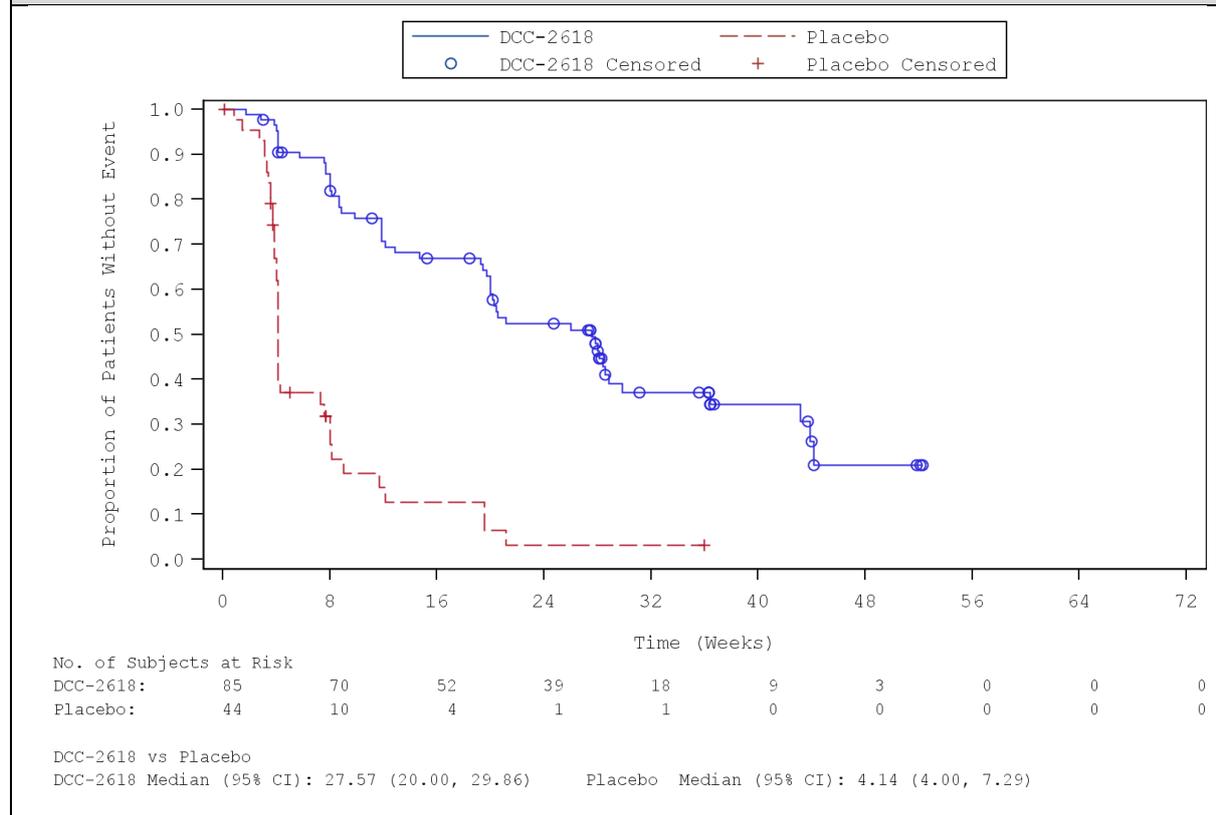
4.3.1.3.2.1 Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Tabelle 4-28: PFS (IRR; doppelblinde Phase; ITT Population)

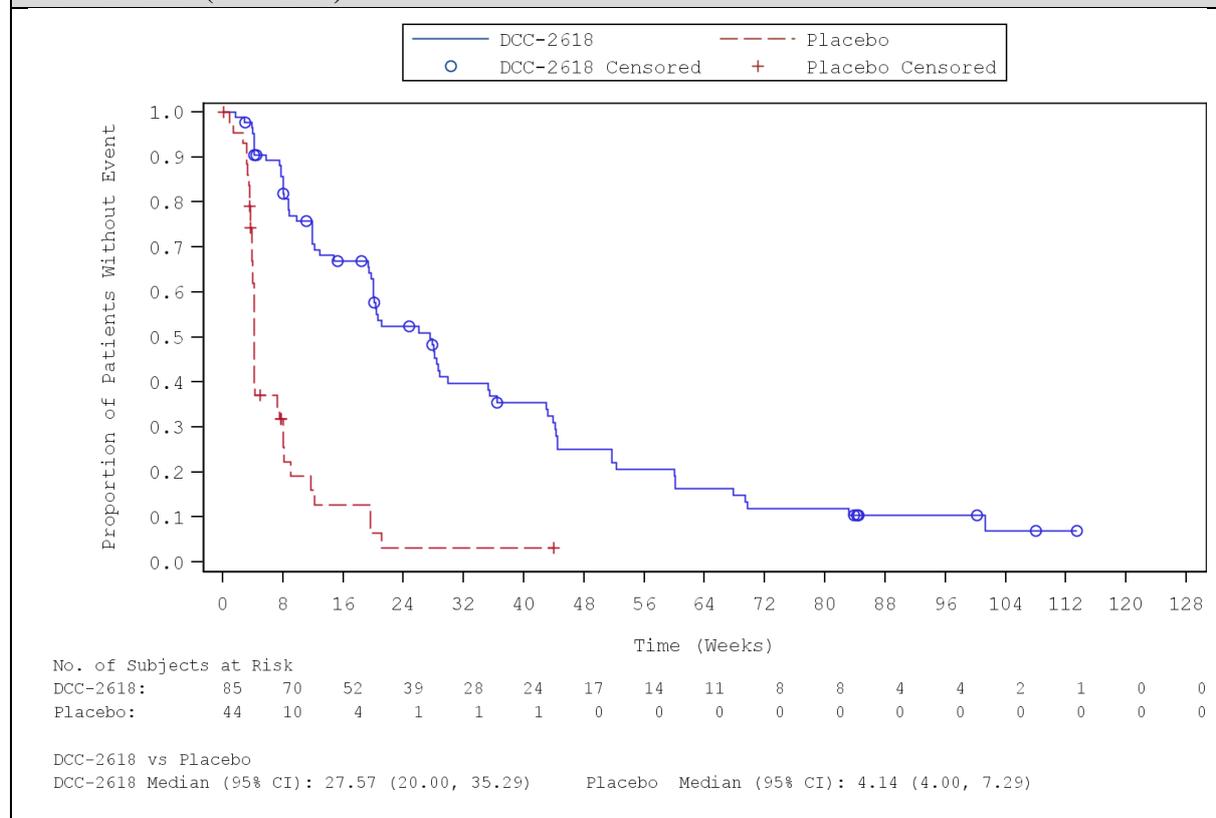
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
ITT: PFS (IRR; doppelblinde Phase) in Wochen			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	51 (60,00)	37 (84,09)	0,152 [0,090; 0,250] < 0,0001
25. Perzentil [95 %-KI]	11,857 [8,000; NA]	3,714 [3,143; 4,000]	
Median [95 %-KI]	27,571 [20,000; 29,857]	4,143 [4,000; 7,286]	
75. Perzentil [95 %-KI]	44,143 [36,429; NA]	8,143 [4,143; 19,571]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	68 (80,00)	37 (84,09)	0,165 [0,100; 0,270] < 0,0001
25. Perzentil [95 %-KI]	11,857 [8,000; NA]	3,714 [3,143; 4,000]	
Median [95 %-KI]	27,571 [20,000; 35,286]	4,143 [4,000; 7,286]	
75. Perzentil [95 %-KI]	51,714 [36,429; 67,857]	8,143 [4,143; 19,571]	
3. Datenschnitt (15.01.2021)			
Ereignisse (%)	71 (83,53)	37 (84,09)	0,164 [0,100; 0,270] < 0,0001
25. Perzentil [95 %-KI]	11,857 [8,000; NA]	3,714 [3,143; 4,000]	
Median [95 %-KI]	27,571 [20,000; 35,286]	4,143 [4,000; 7,286]	
75. Perzentil [95 %-KI]	51,714 [36,429; 67,857]	8,143 [4,143; 19,571]	
<p>^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basiert auf einer Kaplan-Meier Schätzung stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren (vorherige Krebstherapien [3 vs. ≥ 4] und ECOG-PS [0 vs. 1 oder 2]). Das HR, 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren und der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; IRR: Independent Radiologic Review (unabhängiges radiologisches Gutachten); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); PFS: Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich)</p>			

1. Datenschnitt (31.05.2019)



2. Datenschnitt (10.08.2020)



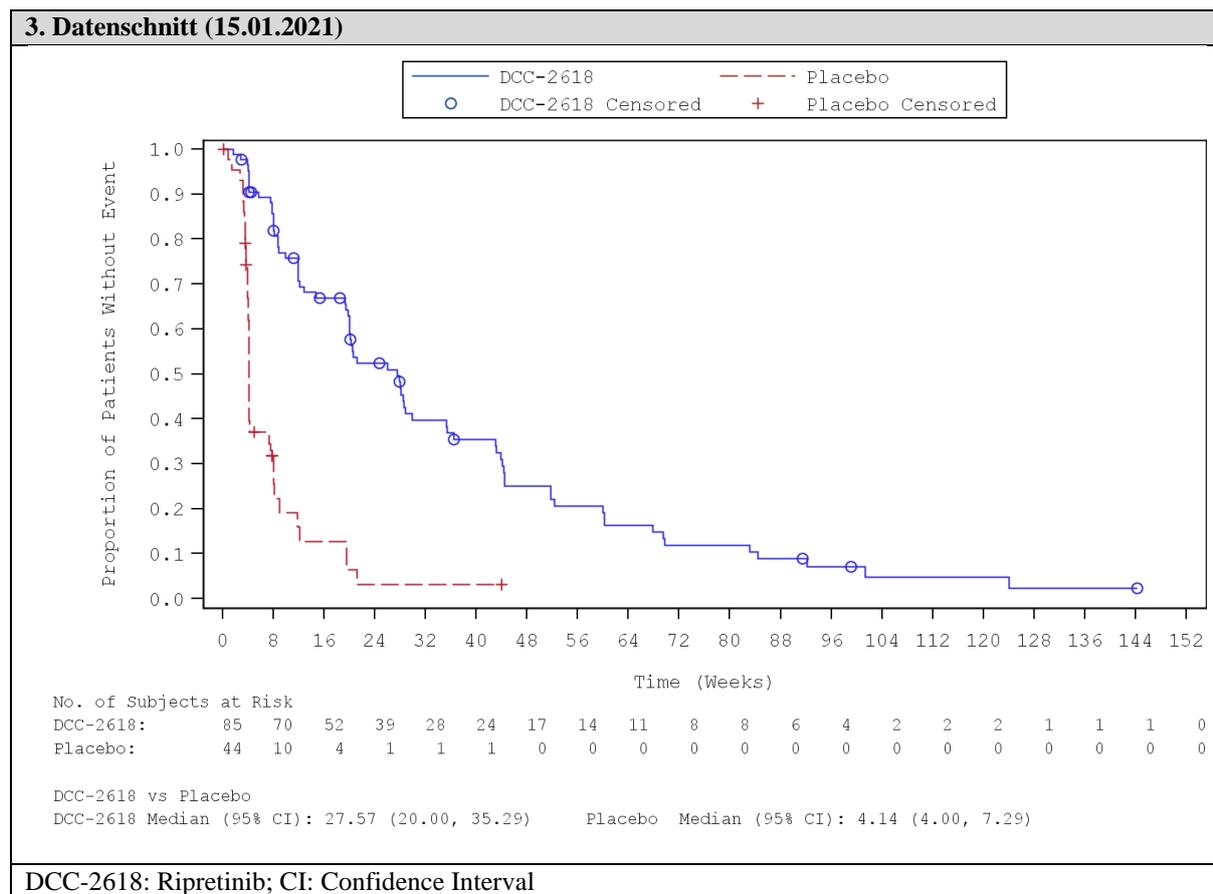


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurven PFS (IRR; doppelblinde Phase; ITT Population)

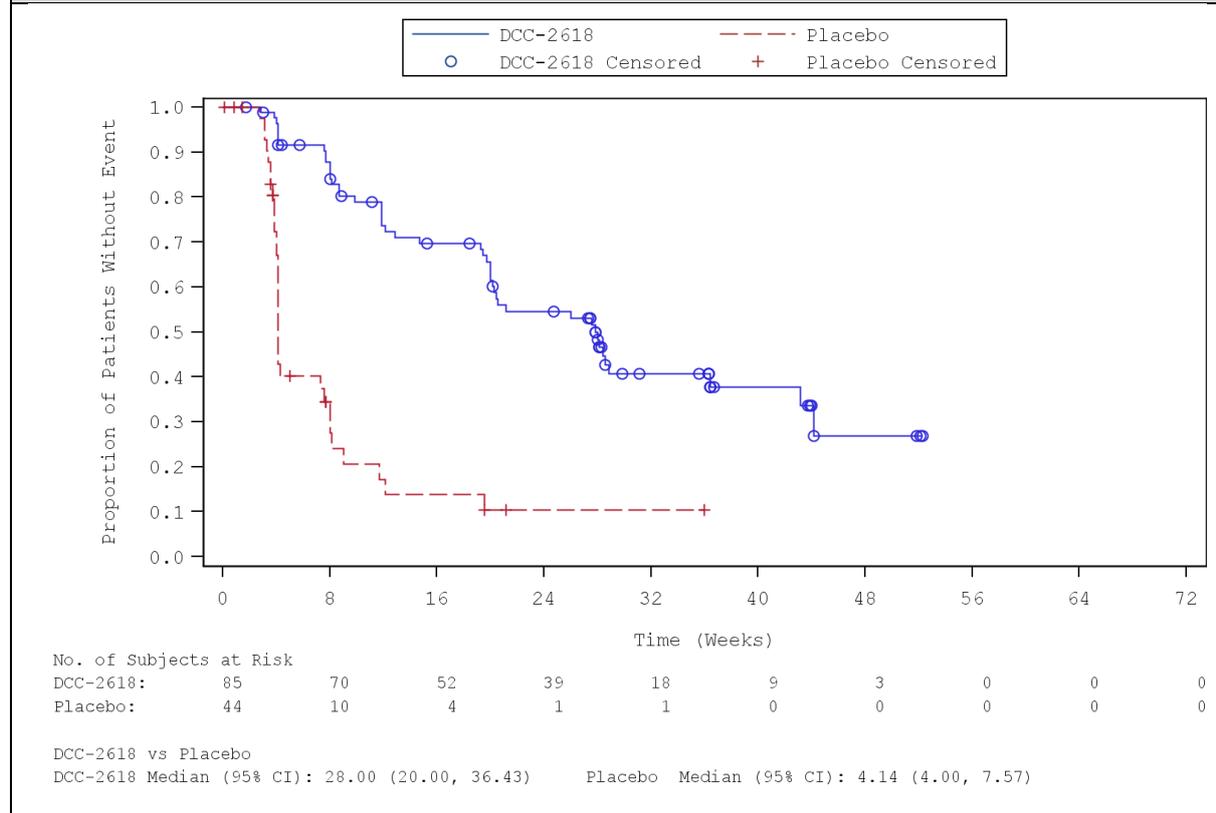
4.3.1.3.2.1.2 Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP)

Tabelle 4-29: TTP (1. Datenschnitt; IRR; doppelblinde Phase; ITT Population)

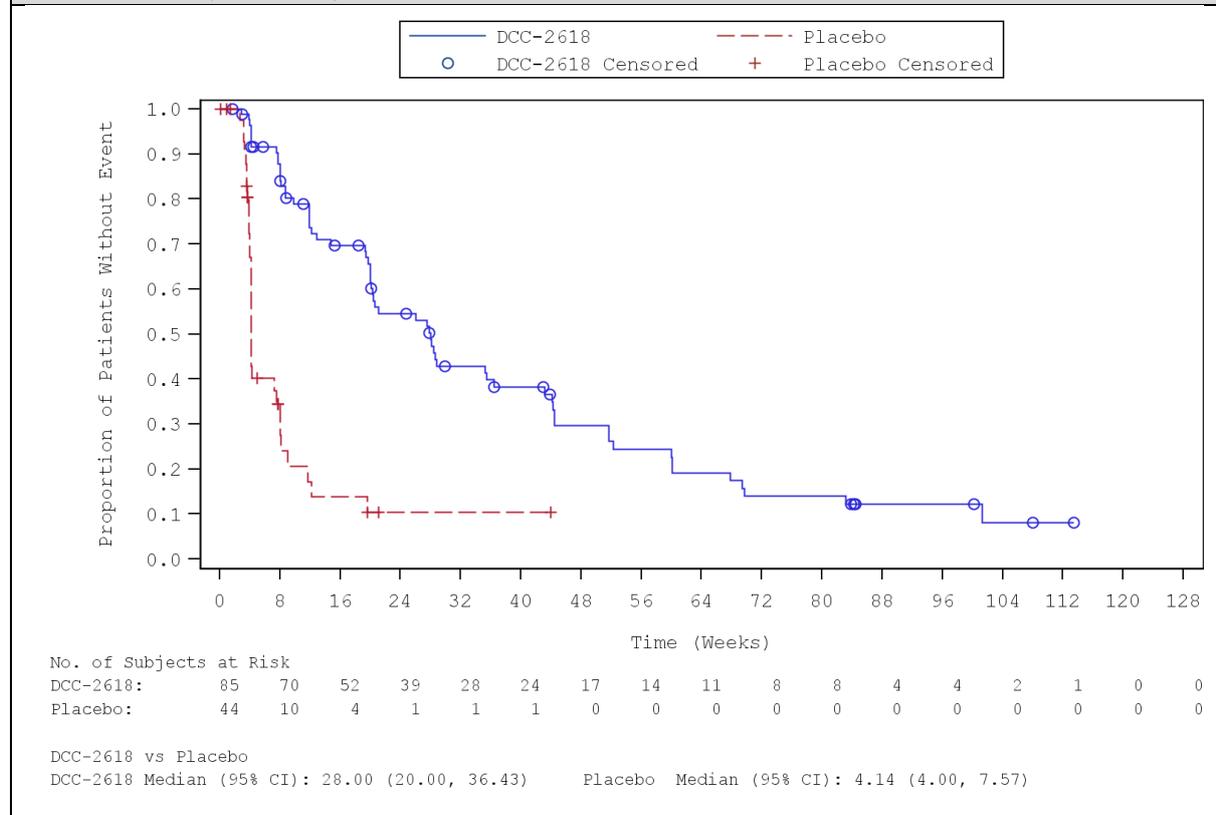
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
ITT: TTP (IRR; Doppelblinde Phase) in Wochen			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	46 (54,12)	32 (72,73)	0,159 [0,090; 0,270] < 0,0001
25. Perzentil [95 %-KI]	11,857 [8,000; NA]	3,857 [3,429; 4,143]	
Median [95 %-KI]	28,000 [20,000; 36,429]	4,143 [4,000; 7,571]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [43,143; NA]	8,143 [4,286; 19,571]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	62 (72,94)	32 (72,73)	0,171 [0,100; 0,290] < 0,0001
25. Perzentil [95 %-KI]	11,857 [8,000; NA]	3,857 [3,429; 4,143]	
Median [95 %-KI]	28,000 [20,000; 36,429]	4,143 [4,000; 7,571]	
75. Perzentil [95 %-KI]	52,286 [44,143; 69,714]	8,143 [4,286; 19,571]	
3. Datenschnitt (15.01.2021)			
Ereignisse (%)	65 (76,47)	32 (72,73)	0,170 [0,100; 0,290] < 0,0001
25. Perzentil [95 %-KI]	11,857 [8,000; NA]	3,857 [3,429; 4,143]	
Median [95 %-KI]	28,000 [20,000; 36,429]	4,143 [4,000; 7,571]	
75. Perzentil [95 %-KI]	52,286 [44,143; 69,714]	8,143 [4,286; 19,571]	
<p>^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basiert auf einer Kaplan-Meier Schätzung stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren (vorherige Krebstherapien [3 vs. ≥ 4] und ECOG-PS [0 vs. 1 oder 2]). Das HR, 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren und der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; IRR: Independent Radiologic Review (unabhängiges radiologisches Gutachten); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich); TTP: Time To Progression (Zeit bis zur Progression)</p>			

1. Datenschnitt (31.05.2019)



2. Datenschnitt (10.08.2020)



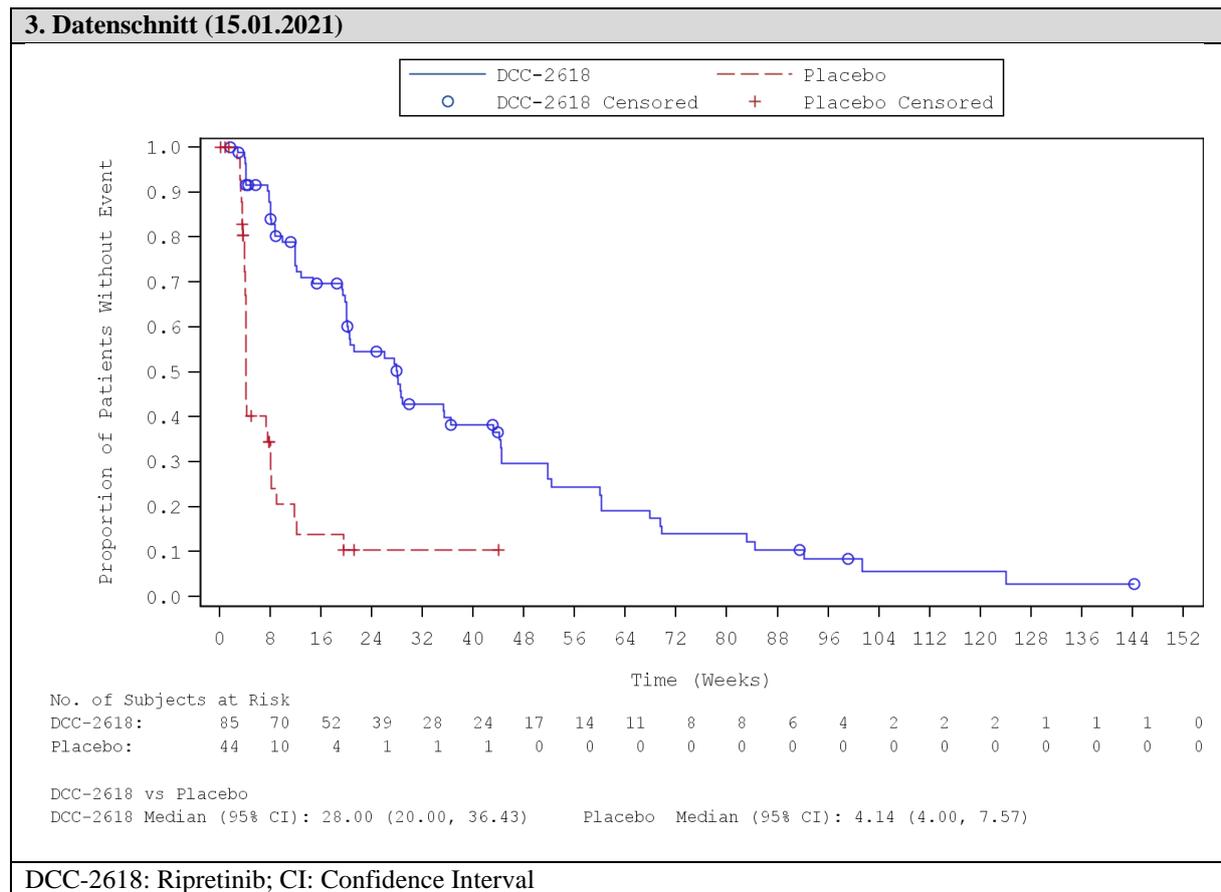


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurven TTP (IRR; doppelblinde Phase; ITT Population)

Die für das PFS beobachteten Ergebnisse bestätigen den bereits im Rahmen des OS beobachteten deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil für Ripretinib. Das Risiko einer Krankheitsprogression ist über alle Datenschnitte hinweg erheblich niedriger für mit Ripretinib behandelte Patienten. Dies zeigt sich schon im 1. Datenschnitt mit einem HR von 0,15 (95 %-KI: 0,09; 0,25; $p < 0,0001$) und festigt sich mit zunehmender Maturität der Daten (2. bzw. 3. Datenschnitt: HR: 0,17 bzw. 0,16; 95 %-KI: 0,10; 0,27; $p < 0,0001$). Ergänzend zu den Daten des PFS wurde ebenfalls die TTP ausgewertet, bei welcher im Gegensatz zum PFS der Tod nicht als Ereignis berücksichtigt wird. Diese bestätigt vollumfänglich die im Rahmen des PFS beobachteten Ergebnisse (1. Datenschnitt: HR: 0,16; 95 %-KI: 0,09; 0,27; $p < 0,0001$; 2. & 3. Datenschnitt: HR: 0,17; 95 %-KI: 0,10; 0,29; $p < 0,0001$). Bei den KM-Kurven des PFS und der TTP zeigt sich wie auch beim OS eine deutliche Separierung der Kurven bereits zu Woche 8. Es kommt während des gesamten Erfassungszeitraumes zu keiner Überschneidung der Kurven, die Separierung bleibt bestehen.

4.3.1.3.2.1.3 Gesamtansprechen

Tabelle 4-30: Zusammenfassung des Gesamtansprechens (IRR; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Ripretinib 150 mg	Placebo
N	85	44
1. Datenschnitt (31.05.2019)		
Vollständiges Ansprechen, n (%)	0 (0)	0 (0)
Partielles Ansprechen, n (%)	8 (9,41)	0 (0)
Stabile Erkrankung (≥ 6 Wochen), n (%)	56 (65,88)	9 (20,45)
Progrediente Erkrankung, n (%)	16 (18,82)	28 (63,64)
Nicht auswertbar, n (%)	4 (4,71)	3 (6,82)
Keine Bewertung des Ansprechens, n (%)	1 (1,18)	4 (9,09)
2. Datenschnitt (10.08.2020)		
Vollständiges Ansprechen, n (%)	0 (0)	0 (0)
Partielles Ansprechen, n (%)	10 (11,76)	0 (0)
Stabile Erkrankung (≥ 6 Wochen), n (%)	54 (63,53)	9 (20,45)
Progrediente Erkrankung, n (%)	16 (18,82)	28 (63,64)
Nicht auswertbar, n (%)	4 (4,71)	3 (6,82)
Keine Bewertung des Ansprechens, n (%)	1 (1,18)	4 (9,09)
IRR: Independent Radiologic Review (unabhängiges radiologisches Gutachten); ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis		

In der Zusammenfassung des Gesamtansprechens bestätigt sich der Vorteil von Ripretinib gegenüber Placebo. Während es zum 1. Datenschnitt unter Ripretinib bei etwa 10 % der Patienten zu einem partiellen Ansprechen kam, konnte im Placebo-Arm kein einziges partielles Ansprechen beobachtet werden. Eine stabile Erkrankung über mindestens 6 Wochen konnte bei zwei Drittel der Ripretinib Patienten beobachtet werden, während es unter Placebo nur etwa ein Fünftel der Patienten war. Dies zeigt sich auch in der Erfassung einer progredienten Erkrankung, hier sind es nur ein Fünftel aus dem Ripretinib-Arm, die ein Voranschreiten der Erkrankung aufweisen, während es beim Placebo-Arm nahezu zwei Drittel sind. Der 2. Datenschnitt bestätigt diese Ergebnisse, es zeigen sogar zwei Patienten des Ripretinib-Arms nun ein partielles Ansprechen, welche eine stabile Erkrankung aufwiesen.

4.3.1.3.2.1.4 Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR)

Tabelle 4-31: Anzahl und Anteil der Patienten mit einem ORP (IRR; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Ripretinib 150 mg	Placebo	RD [95 %-KI] p-Wert ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
N	85	44			
ITT: Anzahl und Anteil der Patienten mit einem ORP					
1. Datenschnitt (31.05.2019)					
Anzahl Patienten; n (%)	8 (9,41)	0 (0,00)	0,09 [0,02; 0,16] 0,0142	9,76 [0,55; 173,18] 0,1205	8,90 [0,53; 150,63] 0,1300
2. Datenschnitt (10.08.2020)					
Anzahl Patienten; n (%)	10 (11,76)	0 (0,00)	0,11 [0,04; 0,19] 0,0040	12,38 [0,71; 216,37] 0,0848	10,99 [0,66; 183,25] 0,0950
^a Die Berechnung der Effektmaße RR, OR und der RD bei der Anzahl und des Anteils an Patienten mit einem ORP beruhte auf der Vierfeldertafel. In dem Fall, dass in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde gemäß den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 für jede der entsprechenden Zellen vorgenommen. Der p-Wert wird über einen 2-seitigen statistischen Test aus dem jeweiligen statistischen Modell (logistisch für das RR, logit für das OR, linear für die RD) mit einem Signifikanzlevel von 0,05 für die Auswertung der Therapieunterschiede berechnet. ITT: Intention-to-treat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORP: Objective Response (objektives Ansprechen); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Sowohl im 1. als auch im 2. Datenschnitt weisen numerisch mehr Patienten des Ripretinib-Arms ein CR oder PR auf. Im Placebo-Arm konnte kein CR oder PR beobachtet werden. Das RR beträgt 8,90 (1. Datenschnitt) bzw. 10,99 (2. Datenschnitt) für Patienten des Ripretinib-Arms, statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht.

4.3.1.3.2.1.5 Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR)

Tabelle 4-32: Anzahl und Anteil der Patienten mit einer DC (IRR; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Ripretinib 150 mg	Placebo	RD [95 %-KI] p-Wert ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
N	85	44			
ITT: Anzahl und Anteil der Patienten mit einer DC					
1. Datenschnitt (31.05.2019)					
Anzahl Patienten; n (%)	64 (75,29)	9 (20,45)	0,55 [0,40; 0,70] < 0,0001	11,85 [4,90; 28,66] < 0,0001	3,68 [2,03; 6,68] < 0,0001
2. Datenschnitt (10.08.2020)					
Anzahl Patienten; n (%)	64 (75,29)	9 (20,45)	0,55 [0,40; 0,70] < 0,0001	11,85 [4,90; 28,66] < 0,0001	3,68 [2,03; 6,68] < 0,0001
^a Die Berechnung der Effektmaße RR, OR und der RD bei der Anzahl und des Anteils an Patienten mit einer DC beruhte auf der Vierfeldertafel. In dem Fall, dass in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde gemäß den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 für jede der entsprechenden Zellen vorgenommen. Der p-Wert wird über einen 2-seitigen statistischen Test aus dem jeweiligen statistischen Modell (logistisch für das RR, logit für das OR, linear für die RD) mit einem Signifikanzlevel von 0,05 für die Auswertung der Therapieunterschiede berechnet. DC: Disease Control (Krankheitskontrolle); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Für GIST-Patienten ist ab der Viertlinien-Therapie insbesondere die Verhinderung einer Krankheitsprogression und somit eine Stabilisierung der Erkrankung ein relevanter Aspekt der Behandlung. Für die DC, die neben einem CR und PR auch die SD über mindestens 6 Wochen beinhaltet, zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Ripretinib in der Anzahl und dem Anteil der Patienten, die eine DC haben. Sowohl zum 1. als auch zum 2. Datenschnitt hatten 75,29 % der Patienten des Ripretinib-Arms eine DC, während es mit 20,45 % der Patienten des Placebo-Arms nur rund ein Drittel des unter Ripretinib beobachteten Anteils war (RR: 3,68; 95 %-KI: 2,03; 6,68; $p < 0,0001$).

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

Es liegt für die Bewertung von Ripretinib nur die Studie INVICTUS vor, es wurden dementsprechend keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.2 Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-5L VAS

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung der EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
INVICTUS	<p>Bei der EQ-5D-5L VAS handelt es sich um das 6. Item des validierten, standardisierten, vom Patienten auszufüllenden indikationsübergreifenden Fragebogens der EuroQoL Gruppe zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Die EQ-5D-5L VAS erfasst die vom Patienten selbst berichtete Einschätzung seiner Gesundheit auf einer vertikalen Skala von „schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus (0)“ bis „besten vorstellbarer Gesundheitsstatus (100)“. Der Patient markiert auf der Skala seinen Gesundheitszustand wie er „heute“ ist.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu Baseline sowie zu jedem Zyklus bis zum Ende der initialen Behandlung erhoben. Nach einem Cross-over wurde der Fragebogen nicht weiter erhoben.</p> <p>Es wurde die Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % berechnet. Dies entspricht bei der EQ-5D-5L VAS einer Verringerung um ≥ 15 mm. Es erfolgte zudem die Berechnung der Veränderung von Baseline.</p> <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT Population: Alle randomisierten Patienten. <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Phase <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) • Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^a • Veränderung von Baseline in der EQ-5D-5L VAS <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die Rücklaufquote (Patienten in Analyse) basierte auf dem prozentualen Anteil der Patienten, die zu einer bestimmten Visite beobachtet wurden (Patienten mit Daten des Fragebogens zu einer bestimmten Visite) im Vergleich zur erwarteten Anzahl an Patienten zu einer bestimmten Visite (Patienten, die noch in der doppelblinden Phase sind, minus Patienten, die zu einer bestimmten Visite verstorben oder in die Open-Label Phase gewechselt sind).</p> <p>Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.</p> <p>Für die patientenberichten Endpunkte werden zusätzlich die zu einer bestimmten Visite beobachteten Werte, die Veränderung zu Baseline dargestellt sowie Abbildungen der Verlaufskurven mit dem SEM Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet.</p>
<p>^a Dies entspricht einer Verringerung um ≥ 15 mm auf der Skala.</p> <p>EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; ITT: Intention-to-treat; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SEM: Standardfehler des Mittelwertes; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie); VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet. Es fanden sich keine Hinweise in den vorliegenden Quellen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) für die EQ-5D-5L VAS (ITT Population; doppelblinde Phase)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg		Placebo	
	Patienten in Studie, n	Patienten in Analyse, n (%)	Patienten in Studie, n	Patienten in Analyse, n (%)
N	85		44	
ITT: EQ-5D-5L VAS Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) ^a				
Zyklus 1 – Tag 1	85	73 (85,9)	44	42 (95,5)
Zyklus 1 – Tag 15	84	80 (95,2)	42	37 (88,1)
Zyklus 2 – Tag 1	83	78 (94,0)	40	33 (82,5)
Zyklus 3 – Tag 1	82	69 (84,1)	17	13 (76,5)
Zyklus 4 – Tag 1	77	63 (81,8)	10	7 (70,0)
Zyklus 5 – Tag 1	77	54 (70,1)	8	4 (50,0)
Zyklus 6 – Tag 1	73	48 (65,8)	7	3 (42,9)
Zyklus 7 – Tag 1	69	39 (56,5)	3	1 (33,3)
Zyklus 8 – Tag 1	66	39 (59,1)	3	1 (33,3)
Zyklus 9 – Tag 1	60	29 (48,3)	3	1 (33,3)
Zyklus 10 – Tag 1	58	30 (51,7)	2	1 (50,0)
Zyklus 11 – Tag 1	57	28 (49,1)	2	1 (50,0)
Zyklus 12 – Tag 1	54	24 (44,4)	2	1 (50,0)
Zyklus 13 – Tag 1	52	22 (42,3)	2	1 (50,0)
Zyklus 14 – Tag 1	49	18 (36,7)	1	0 (0,0)
Zyklus 15 – Tag 1	47	15 (31,9)	1	0 (0,0)
Zyklus 16 – Tag 1	45	16 (35,6)	1	0 (0,0)
Zyklus 17 – Tag 1	41	15 (36,6)	1	0 (0,0)
Zyklus 18 – Tag 1	39	13 (33,3)	1	0 (0,0)
Zyklus 19 – Tag 1	39	11 (28,2)	1	0 (0,0)
Zyklus 20 – Tag 1	39	10 (25,6)	1	0 (0,0)
Zyklus 21 – Tag 1	35	10 (28,6)	1	0 (0,0)
Zyklus 22 – Tag 1	34	7 (20,6)	1	0 (0,0)
Zyklus 23 – Tag 1	34	5 (14,7)	1	0 (0,0)
Zyklus 24 – Tag 1	34	4 (11,8)	1	0 (0,0)
Zyklus 25 – Tag 1	34	5 (14,7)	1	0 (0,0)
Zyklus 26 – Tag 1	32	3 (9,4)	1	0 (0,0)
Zyklus 27 – Tag 1	32	3 (9,4)	1	0 (0,0)
Zyklus 28 – Tag 1	32	2 (6,2)	1	0 (0,0)
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)	85	0 (0,0)	44	1 (2,3)
Behandlungsende	85	6 (7,1)	44	2 (4,5)

Tabelle 4-36: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EQ-5D VAS (doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EQ-5D-5L VAS			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	25 (29,41)	17 (38,64)	0,402 [0,210; 0,772] 0,0062
25. Perzentil [95 %-KI]	12,429 [4,286; NA]	4,143 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	NA [24,143; NA]	7,857 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	28 (32,94)	17 (38,64)	0,405 [0,210; 0,776] 0,0065
25. Perzentil [95 %-KI]	12,429 [4,286; NA]	4,143 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	64,286 [24,143; NA]	7,857 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [72,286; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Verringerung um ≥ 15 mm. EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); VAS: Visuelle Analogskala			

Der Gesundheitszustand verschlechtert sich in relevantem Maße in den beiden bewertungsrelevanten Datenschnitten bei statistisch signifikant weniger Patienten unter Ripretinib als unter Placebo (1. Datenschnitt: HR: 0,40; 95 %-KI: 0,21; 0,77; p = 0,0062; 2. Datenschnitt: HR: 0,41; 95 %-KI: 0,21; 0,78; p = 0,0065).

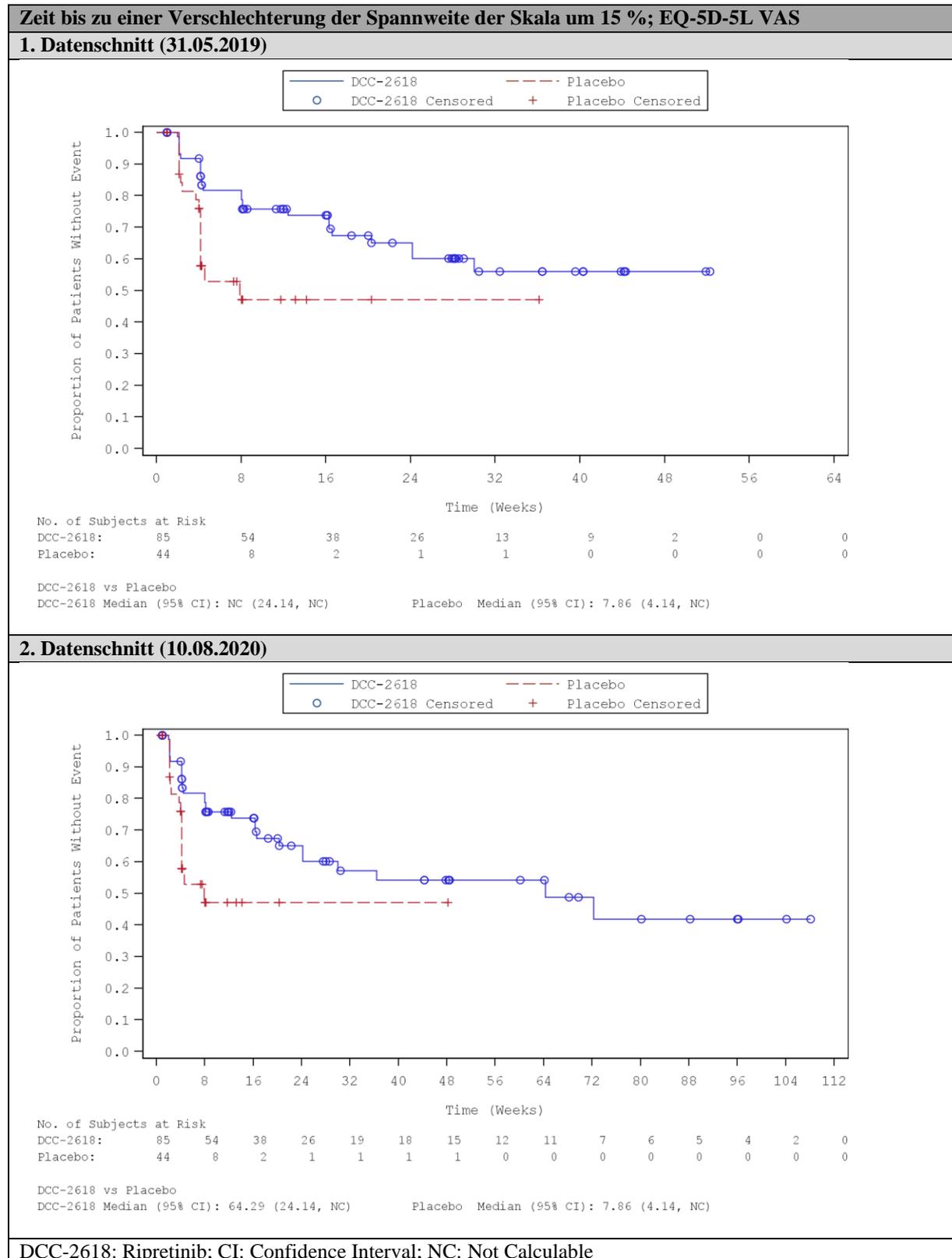


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EQ-5D-5L VAS (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Es kommt bereits in Woche 8 zu einer deutlichen Separierung der beiden KM-Kurven und es bleiben mehr Ripretinib-Patienten ohne eine Verschlechterung der EQ-5D VAS, die Separierung bleibt bis zum Ende der Erfassung bestehen.

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

Es liegt für die Bewertung von Ripretinib nur die Studie INVICTUS vor, es wurden dementsprechend keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.3 EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
INVICTUS	<p>Der EORTC-QLQ-C30 besteht aus insgesamt 30 Fragen, aufgeteilt in die der Morbidität zugeordneten Symptomskalen sowie die für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevanten Funktionsskalen und den globalen Gesundheitszustand. Für die Auswertung der Symptomatik wurden folgende Skalen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (3 Fragen) • Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen) • Schmerzen (2 Fragen) • Dyspnoe (Einzelfrage) • Schlaflosigkeit (Einzelfrage) • Appetitverlust (Einzelfrage) • Verstopfung (Einzelfrage) • Diarrhö (Einzelfrage) • Finanzielle Schwierigkeiten (Einzelfrage) <p>Der Patient bewertet auf einer Likert Skala für die vergangene Woche für jede der Skalen anhand der folgenden Kategorien: „gar nicht (1)“, „etwas (2)“, „ziemlich (3)“ oder „sehr (4)“. Auf allen Skalen entspricht ein höherer Wert einer höheren Zustimmung. Dementsprechend handelt es sich bei einer Erhöhung (Anstieg) des Skalenwerts der Symptomskalen um eine Verschlechterung der Symptomatik [22]. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten. Der erste Schritt ist die Berechnung des Durchschnitts der Items, die zu der Skala beitragen. Dies ist der Rohwert für die Skala. Nachdem der Rohwert berechnet wurde, wird im zweiten Schritt eine lineare Regression durchgeführt, um die Rohwerte zu standardisieren, so dass der Skalenwert von 0 bis 100 reicht.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu Baseline sowie zu jedem Zyklus bis zum Ende der initialen Behandlung erhoben. Nach einem Cross-over wurde der Fragebogen nicht weiter erhoben.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT Population: Alle randomisierten Patienten. <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Phase <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) • Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der jeweiligen Skala um 10 % ^a • Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der jeweiligen Skala um 15 % ^b (Anhang 4-G.4) • Veränderung von Baseline im EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen) inkl. Abbildungen der Verlaufskurven (Anhang 4-G.5) <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die Rücklaufquote (Patienten in Analyse) basierte auf dem prozentualen Anteil der Patienten, die zu einer bestimmten Visite beobachtet wurden (Patienten mit Daten des Fragebogens zu einer bestimmten Visite) im Vergleich zur erwarteten Anzahl an Patienten zu einer bestimmten Visite (Patienten, die noch in der doppelblinden Phase sind, minus Patienten, die zu einer bestimmten Visite verstorben oder in die Open-Label Phase gewechselt sind).</p> <p>Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.</p> <p>Für die patientenberichten Endpunkte werden zusätzlich die zu einer bestimmten Visite beobachteten Werte, die Veränderung zu Baseline dargestellt sowie Abbildungen der Verlaufskurven mit dem SEM. Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet.</p>
	<p>^a Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 10 Punkte.</p> <p>^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 15 Punkte.</p> <p>EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; SEM: Standardfehler des Mittelwertes</p>

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials des EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
INVICTUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet. Es fanden sich keine Hinweise in den vorliegenden Quellen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) für die EORTC-QLQ-C30 (ITT Population; doppelblinde Phase)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg		Placebo	
	Patienten in Studie, n	Patienten in Analyse, n (%)	Patienten in Studie, n	Patienten in Analyse, n (%)
N	85		44	
ITT: EORTC-QLQ-C30 Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) ^a				
Zyklus 1 – Tag 1	85	73 (85,9)	44	42 (95,5)
Zyklus 1 – Tag 15	84	81 (96,4)	42	39 (92,9)
Zyklus 2 – Tag 1	83	80 (96,4)	40	33 (82,5)
Zyklus 3 – Tag 1	82	70 (85,4)	17	13 (76,5)
Zyklus 4 – Tag 1	77	64 (83,1)	10	7 (70,0)
Zyklus 5 – Tag 1	77	55 (71,4)	8	4 (50,0)
Zyklus 6 – Tag 1	73	48 (65,8)	7	3 (42,9)
Zyklus 7 – Tag 1	69	39 (56,5)	3	1 (33,3)
Zyklus 8 – Tag 1	66	39 (59,1)	3	1 (33,3)
Zyklus 9 – Tag 1	60	30 (50,0)	3	1 (33,3)
Zyklus 10 – Tag 1	58	30 (51,7)	2	1 (50,0)
Zyklus 11 – Tag 1	57	28 (49,1)	2	1 (50,0)
Zyklus 12 – Tag 1	54	24 (44,4)	2	1 (50,0)
Zyklus 13 – Tag 1	52	22 (42,3)	2	1 (50,0)
Zyklus 14 – Tag 1	49	18 (36,7)	1	0 (0,0)
Zyklus 15 – Tag 1	47	15 (31,9)	1	0 (0,0)
Zyklus 16 – Tag 1	45	16 (35,6)	1	0 (0,0)
Zyklus 17 – Tag 1	41	15 (36,6)	1	0 (0,0)
Zyklus 18 – Tag 1	39	13 (33,3)	1	0 (0,0)
Zyklus 19 – Tag 1	39	11 (28,2)	1	0 (0,0)
Zyklus 20 – Tag 1	39	10 (25,6)	1	0 (0,0)
Zyklus 21 – Tag 1	35	10 (28,6)	1	0 (0,0)
Zyklus 22 – Tag 1	34	7 (20,6)	1	0 (0,0)
Zyklus 23 – Tag 1	34	5 (14,7)	1	0 (0,0)
Zyklus 24 – Tag 1	34	4 (11,8)	1	0 (0,0)
Zyklus 25 – Tag 1	34	5 (14,7)	1	0 (0,0)
Zyklus 26 – Tag 1	32	3 (9,4)	1	0 (0,0)
Zyklus 27 – Tag 1	32	3 (9,4)	1	0 (0,0)
Zyklus 28 – Tag 1	32	2 (6,2)	1	0 (0,0)
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)	85	0 (0,0)	44	1 (2,3)
Behandlungsende	85	6 (7,1)	44	2 (4,5)
^a Die Rücklaufquote (Patienten in Analyse) basierte auf dem prozentualen Anteil der Patienten, die zu einer bestimmten Visite beobachtet wurden (Patienten mit Daten des Fragebogens zu einer bestimmten Visite) im Vergleich zur erwarteten Anzahl an Patienten zu einer bestimmten Visite (Patienten, die noch in der doppelblinden Phase sind, minus Patienten, die zu einer bestimmten Visite verstorben oder in die Open-Label Phase gewechselt sind). EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl Patienten in der Population; VAS: Visuelle Analogskala				

Tabelle 4-40: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Fatigue) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Fatigue)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	50 (58,82)	25 (56,82)	0,824 [0,510; 1,340] 0,4349
25. Perzentil [95 %-KI]	2,143 [2,143; NA]	2,143 [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	4,143 [2,429; 8,000]	2,571 [2,143; 5,000]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [8,143; NA]	20,286 [4,143; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	52 (61,18)	25 (56,82)	0,832 [0,510; 1,352] 0,4579
25. Perzentil [95 %-KI]	2,143 [2,143; NA]	2,143 [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	4,143 [2,429; 8,000]	2,571 [2,143; 5,000]	
75. Perzentil [95 %-KI]	48,143 [8,143; NA]	20,286 [4,143; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Es zeigte sich kein statisch signifikanter Unterschied bei der Verschlechterung des Symptomscores Fatigue zwischen den beiden Behandlungsarmen.

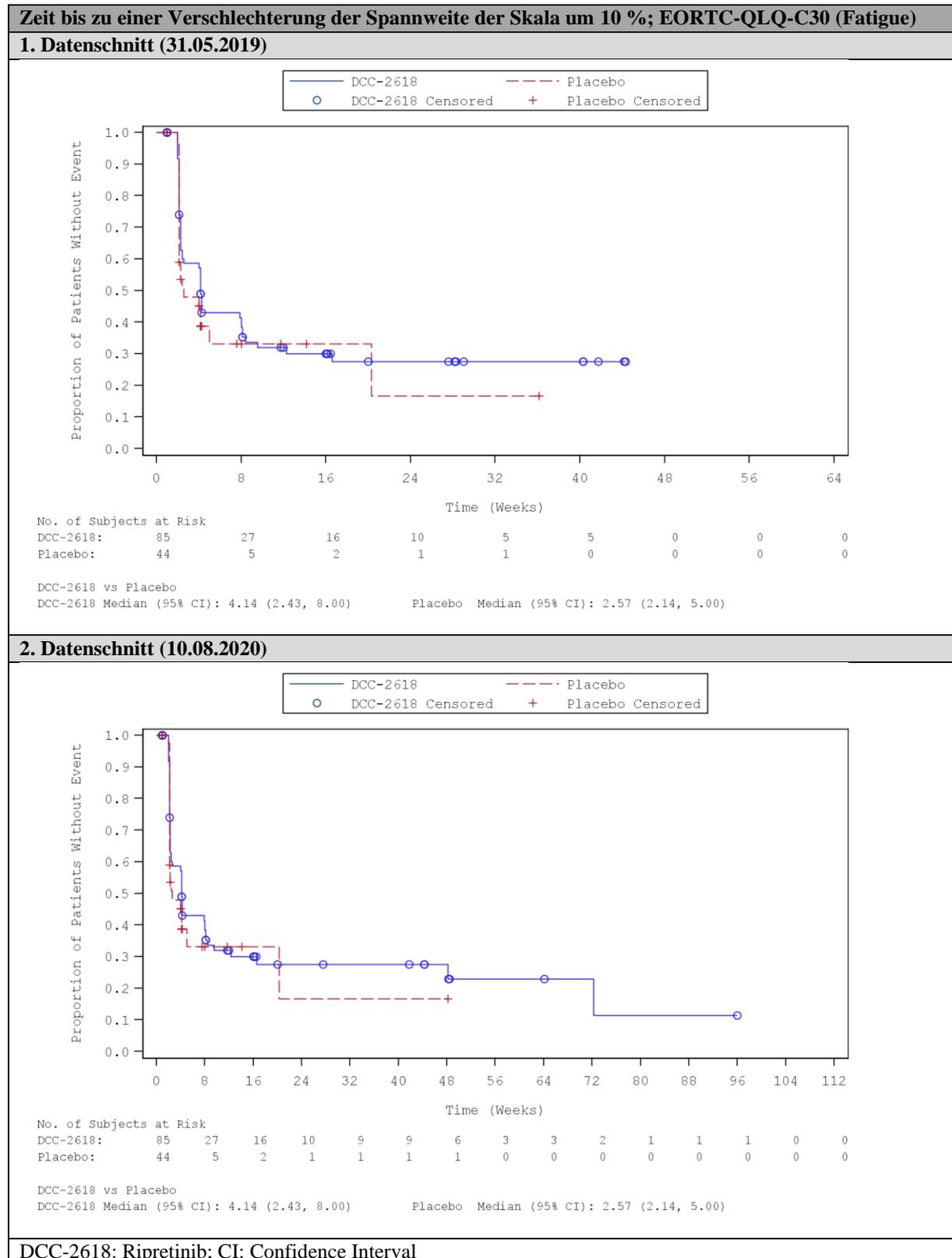


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Fatigue) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

In den Kaplan-Meier Kurven zeigen sich keine relevanten Unterschiede.

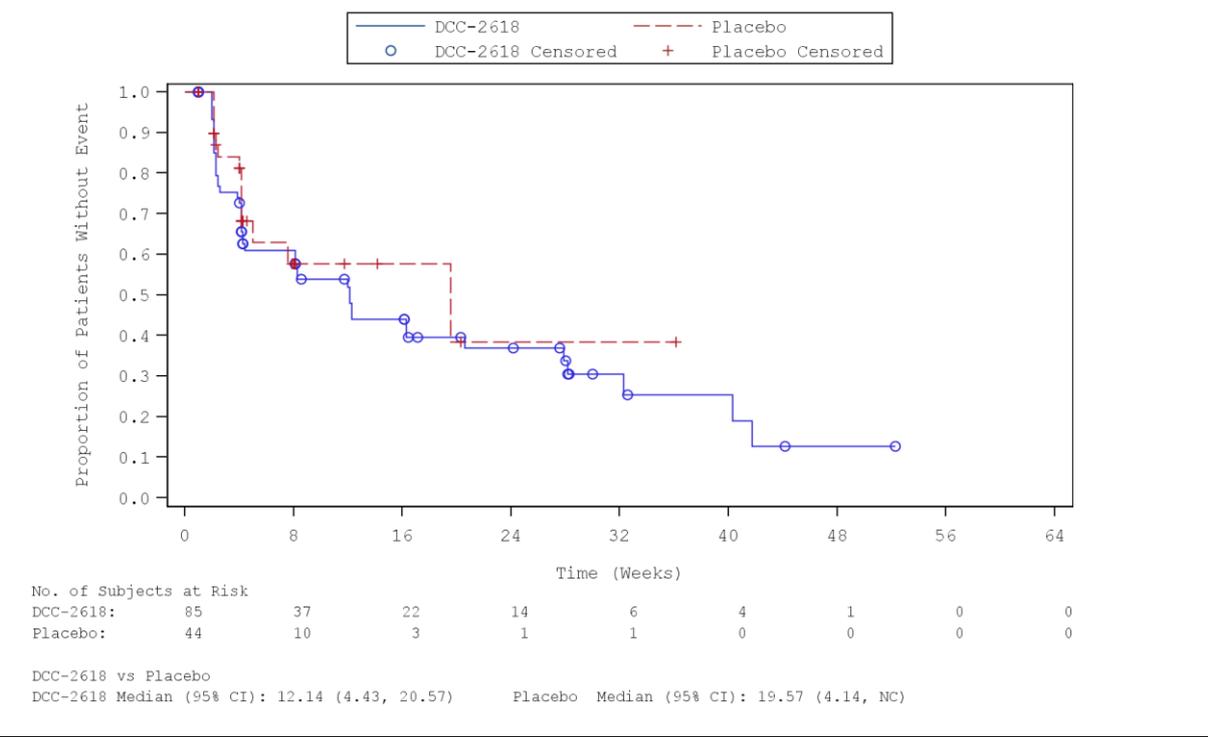
Tabelle 4-41: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	45 (52,94)	14 (31,82)	1,165 [0,630; 2,150] 0,6249
25. Perzentil [95 %-KI]	3,857 [2,143; NA]	4,143 [2,143; 7,571]	
Median [95 %-KI]	12,143 [4,429; 20,571]	19,571 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	40,286 [20,571; NA]	NA [19,571; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	47 (55,29)	14 (31,82)	1,202 [0,650; 2,209] 0,5531
25. Perzentil [95 %-KI]	3,857 [2,143; NA]	4,143 [2,143; 7,571]	
Median [95 %-KI]	12,143 [4,429; 20,571]	19,571 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	40,286 [20,571; NA]	NA [19,571; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

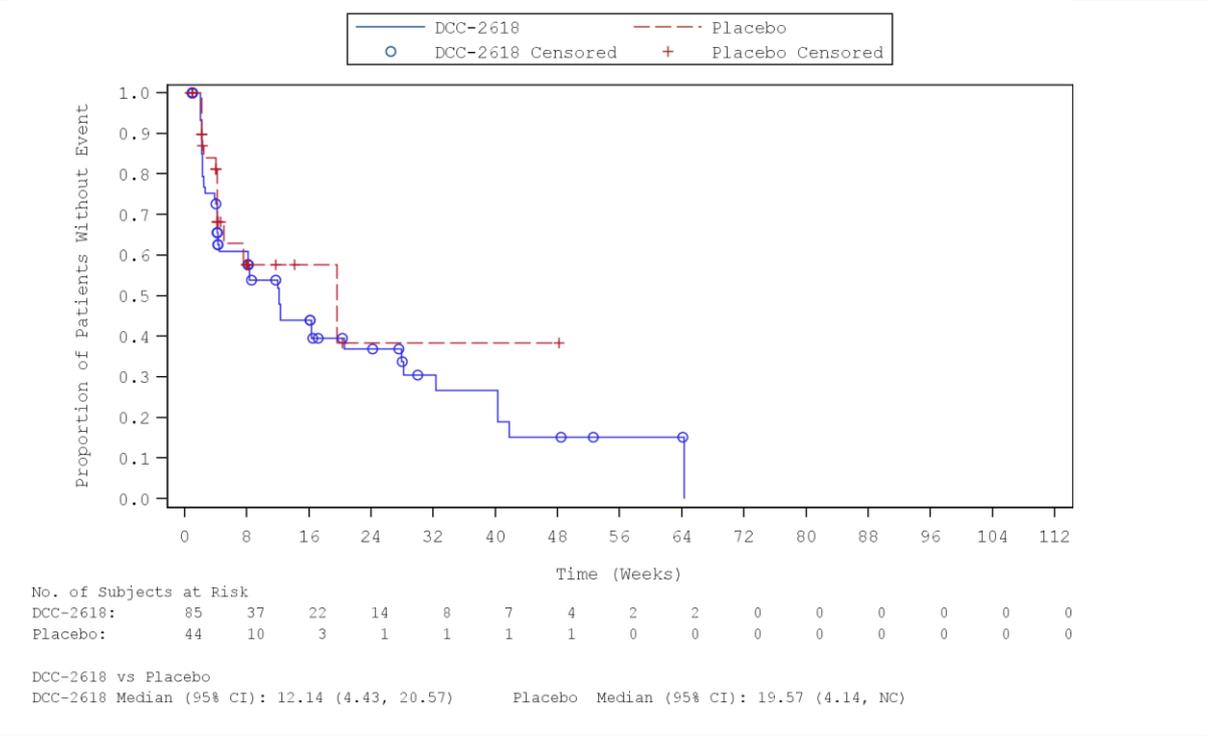
Für den Symptomscore „Übelkeit und Erbrechen“ tritt kein statistisch signifikanter Unterschied auf.

Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen)

1. Datenschnitt (31.05.2019)



2. Datenschnitt (10.08.2020)



DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval; NC: Not Calculable

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) um ≥ 15 Punkte (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen keine relevanten Unterschiede.

Tabelle 4-42: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	42 (49,41)	21 (47,73)	0,746 [0,440; 1,277] 0,2851
25. Perzentil [95 %-KI]	2,286 [2,143; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	8,143 [4,286; 24,429]	4,857 [4,143; 8,143]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [24,429; NA]	12,143 [7,571; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	44 (51,76)	22 (50,00)	0,702 [0,410; 1,193] 0,1905
25. Perzentil [95 %-KI]	2,286 [2,143; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	8,143 [4,286; 24,429]	4,857 [4,143; 8,143]	
75. Perzentil [95 %-KI]	69,714 [24,429; NA]	12,143 [7,571; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

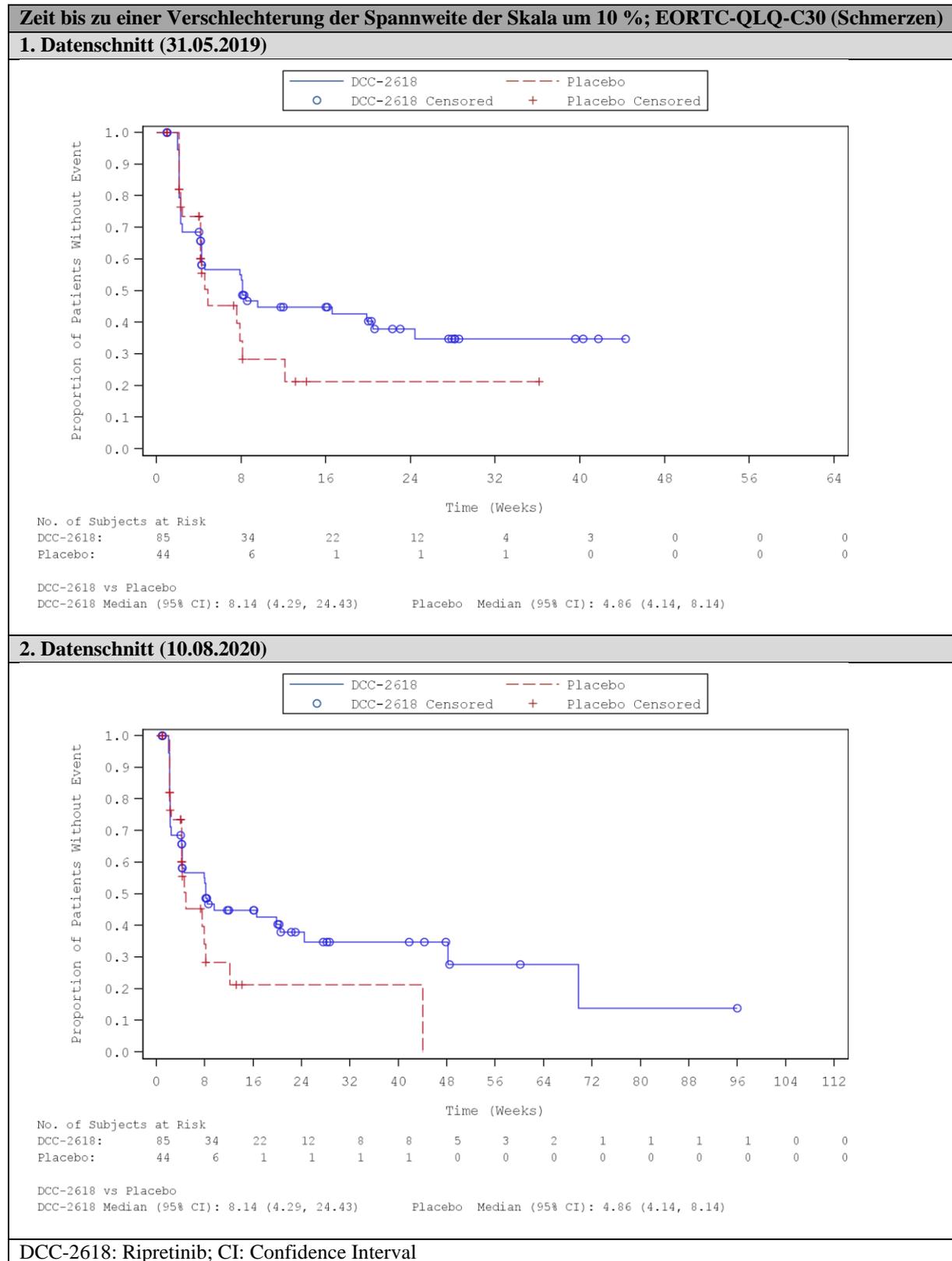


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen keine relevanten Unterschiede.

Tabelle 4-43: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	34 (40,00)	13 (29,55)	0,868 [0,450; 1,683] 0,6753
25. Perzentil [95 %-KI]	4,286 [2,286; NA]	4,143 [2,143; 11,714]	
Median [95 %-KI]	24,286 [12,571; NA]	11,714 [7,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [32,143; NA]	NA [11,714; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	36 (42,35)	13 (29,55)	0,875 [0,450; 1,694] 0,6922
25. Perzentil [95 %-KI]	4,286 [2,286; NA]	4,143 [2,143; 11,714]	
Median [95 %-KI]	24,286 [12,571; 48,286]	11,714 [7,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [36,286; NA]	NA [11,714; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Im Symptomscore „Dyspnoe“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

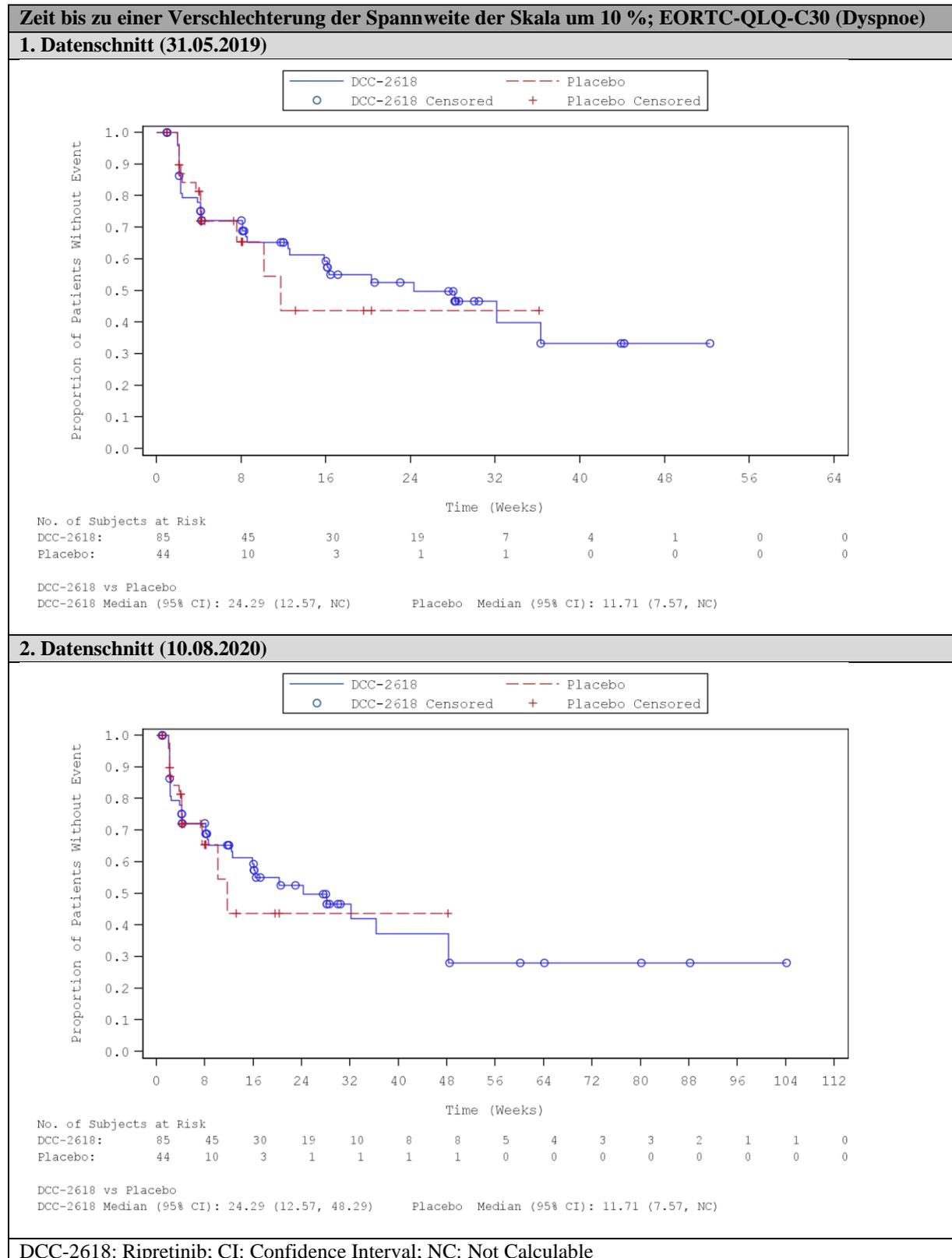


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen keine relevanten Unterschiede.

Tabelle 4-44: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	37 (43,53)	18 (40,91)	0,790 [0,440; 1,410] 0,4254
25. Perzentil [95 %-KI]	2,286 [2,143; NA]	4,000 [2,143; 4,286]	
Median [95 %-KI]	16,143 [4,429; NA]	7,571 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	20,286 [8,000; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	40 (47,06)	18 (40,91)	0,801 [0,450; 1,426] 0,4510
25. Perzentil [95 %-KI]	2,286 [2,143; NA]	4,000 [2,143; 4,286]	
Median [95 %-KI]	16,143 [4,429; 72,286]	7,571 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [72,286; NA]	20,286 [8,000; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Es tritt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

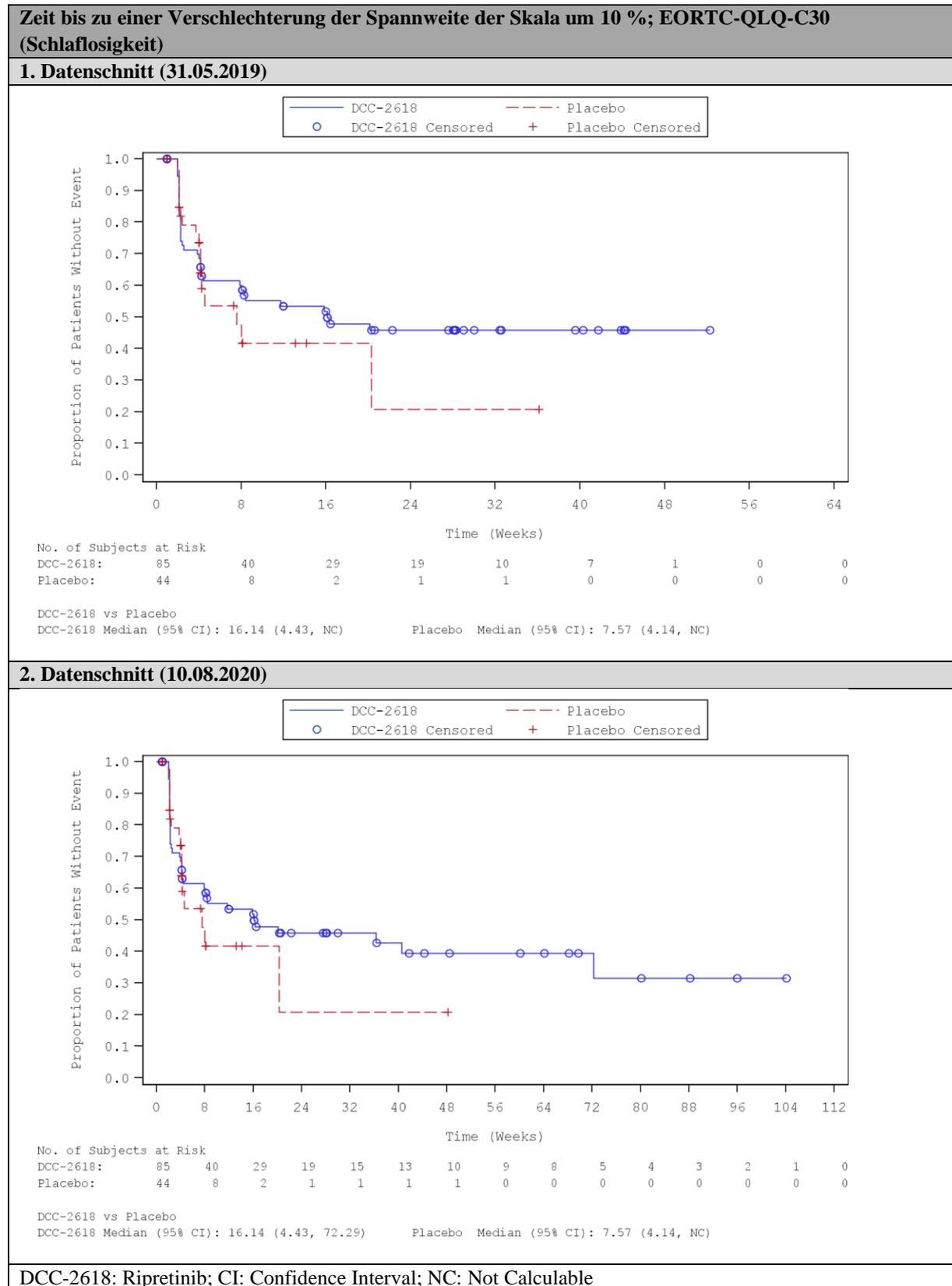


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen keine relevanten Unterschiede.

Tabelle 4-45: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	41 (48,24)	18 (40,91)	0,709 [0,400; 1,269] 0,2465
25. Perzentil [95 %-KI]	4,143 [2,286; NA]	2,429 [2,143; 4,286]	
Median [95 %-KI]	16,429 [8,143; 28,286]	5,000 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [28,286; NA]	NA [7,857; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	42 (49,41)	18 (40,91)	0,709 [0,400; 1,269] 0,2465
25. Perzentil [95 %-KI]	4,143 [2,286; NA]	2,429 [2,143; 4,286]	
Median [95 %-KI]	16,429 [8,143; 28,286]	5,000 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [28,286; NA]	NA [7,857; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.			
^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 10 Punkte.			
EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Symptomscore „Appetitverlust“.

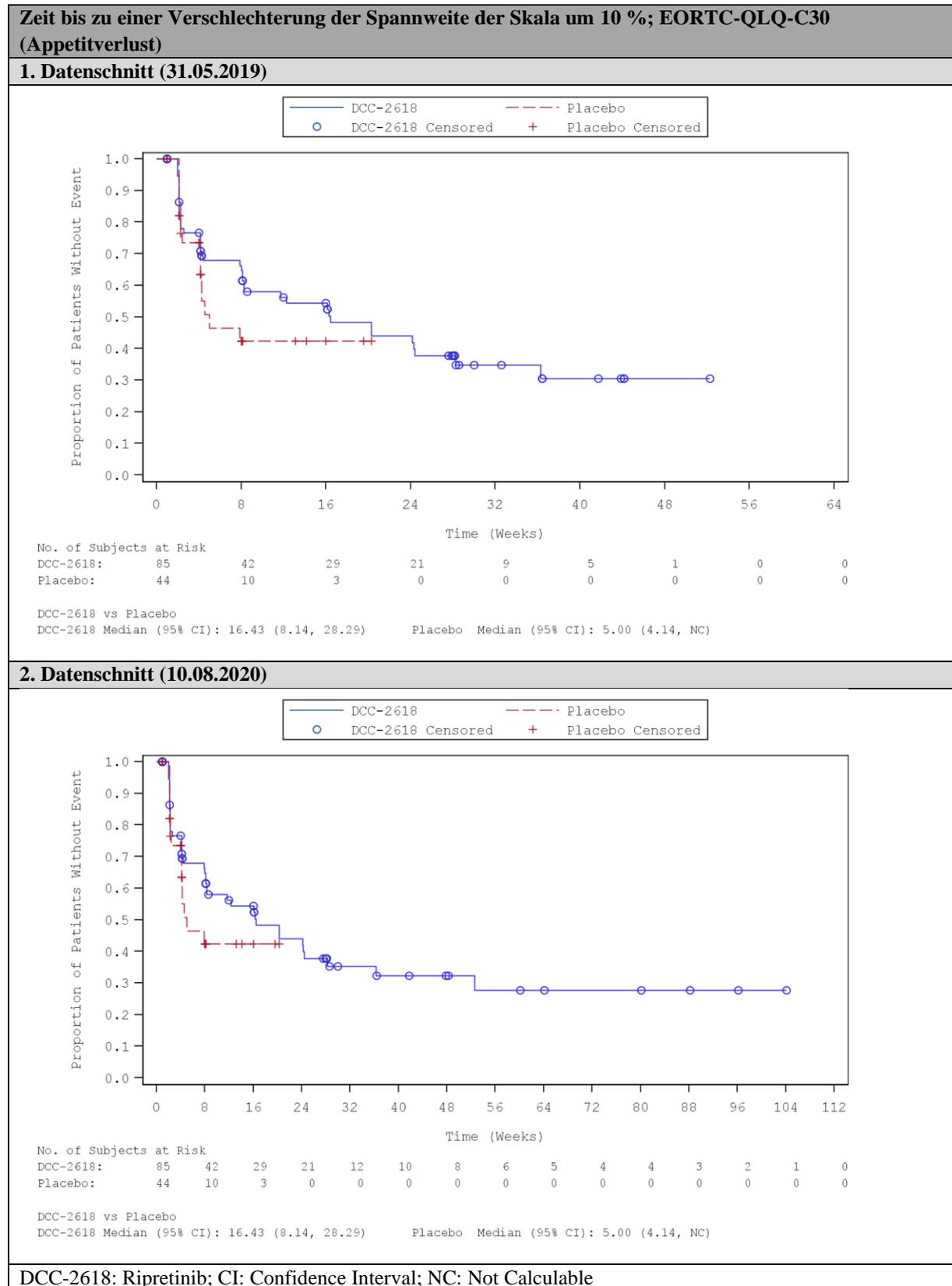


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen keine relevanten Unterschiede.

Tabelle 4-46: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	39 (45,88)	17 (38,64)	0,922 [0,520; 1,646] 0,7846
25. Perzentil [95 %-KI]	2,429 [2,143; NA]	4,143 [2,143; 8,000]	
Median [95 %-KI]	11,714 [4,714; NA]	9,143 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	20,286 [9,143; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	42 (49,41)	17 (38,64)	0,922 [0,520; 1,646] 0,7846
25. Perzentil [95 %-KI]	2,429 [2,143; NA]	4,143 [2,143; 8,000]	
Median [95 %-KI]	11,714 [4,714; 52,286]	9,143 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	60,286 [52,286; NA]	20,286 [9,143; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im Symptomscore „Verstopfung“ zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

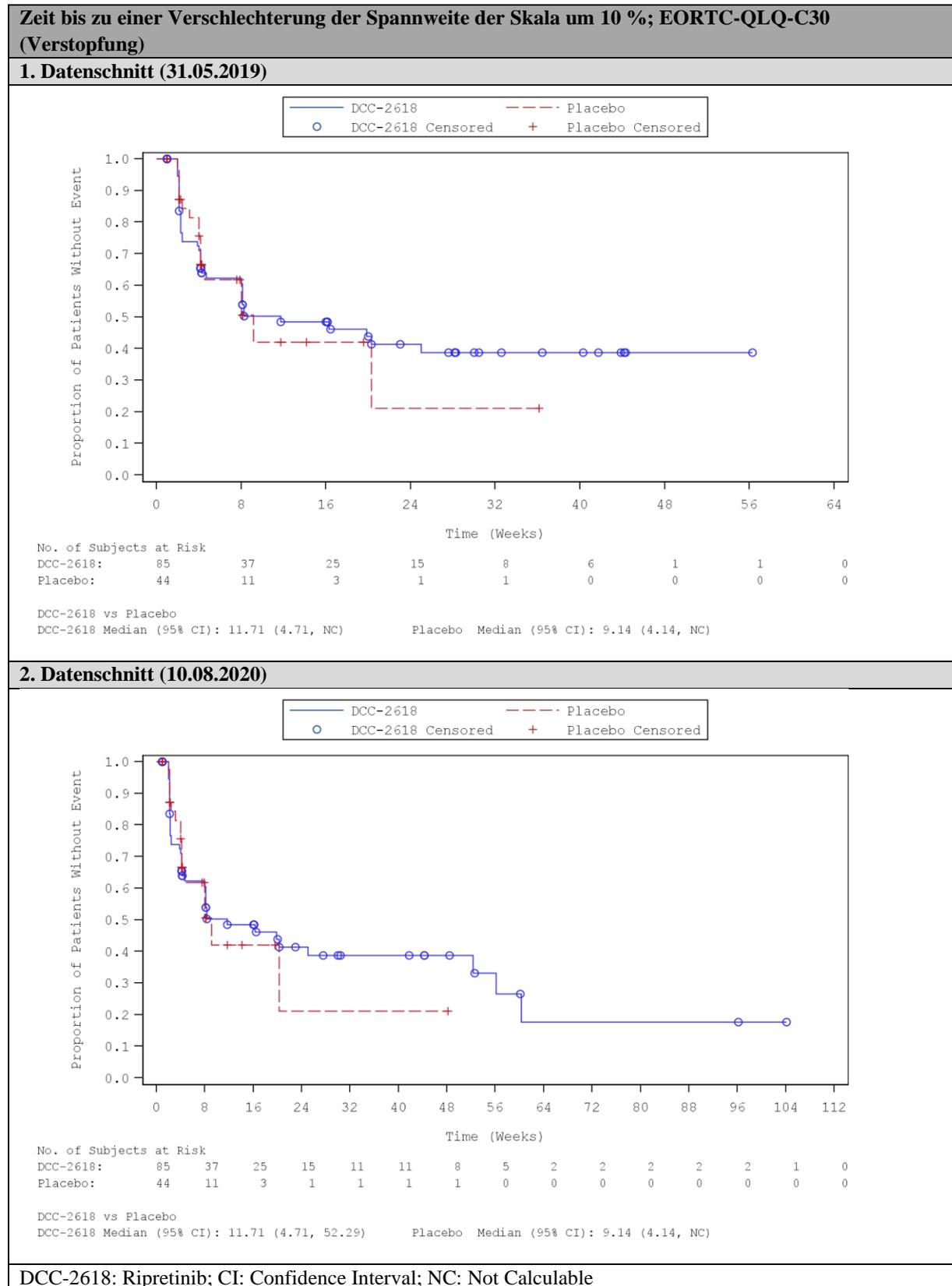


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen keine relevanten Unterschiede.

Tabelle 4-47: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	38 (44,71)	6 (13,64)	1,752 [0,740; 4,174] 0,2052
25. Perzentil [95 %-KI]	8,000 [2,429; NA]	13,143 [4,143; NA]	
Median [95 %-KI]	24,143 [11,857; 36,286]	NA [8,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [28,429; NA]	NA [13,143; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	41 (48,24)	6 (13,64)	1,776 [0,750; 4,221] 0,1934
25. Perzentil [95 %-KI]	8,000 [2,429; NA]	13,143 [4,143; NA]	
Median [95 %-KI]	24,143 [11,857; 32,286]	NA [8,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	92,000 [32,286; NA]	NA [13,143; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Auch beim Symptomscore der Diarrhö ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu erkennen.

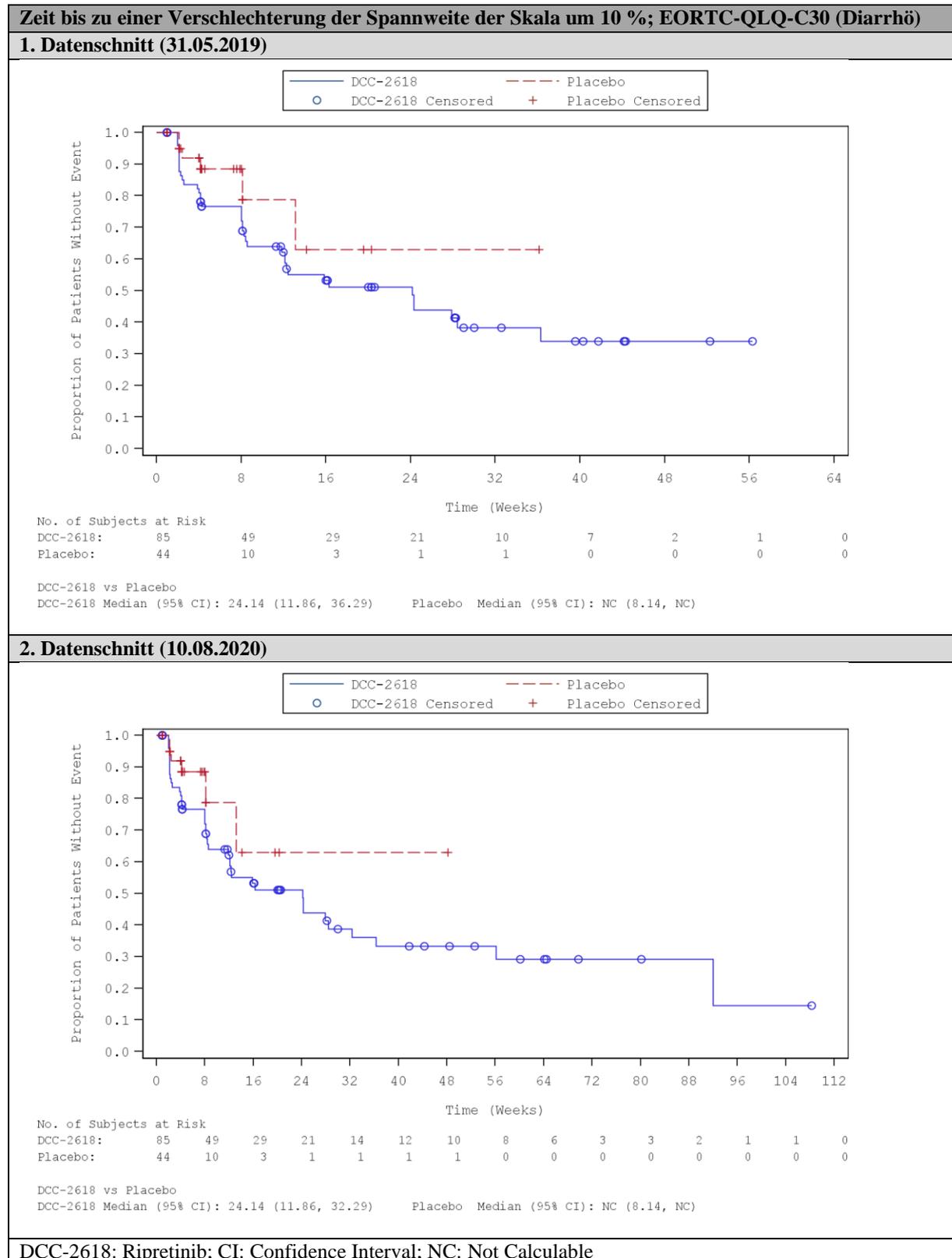


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen keine relevanten Unterschiede.

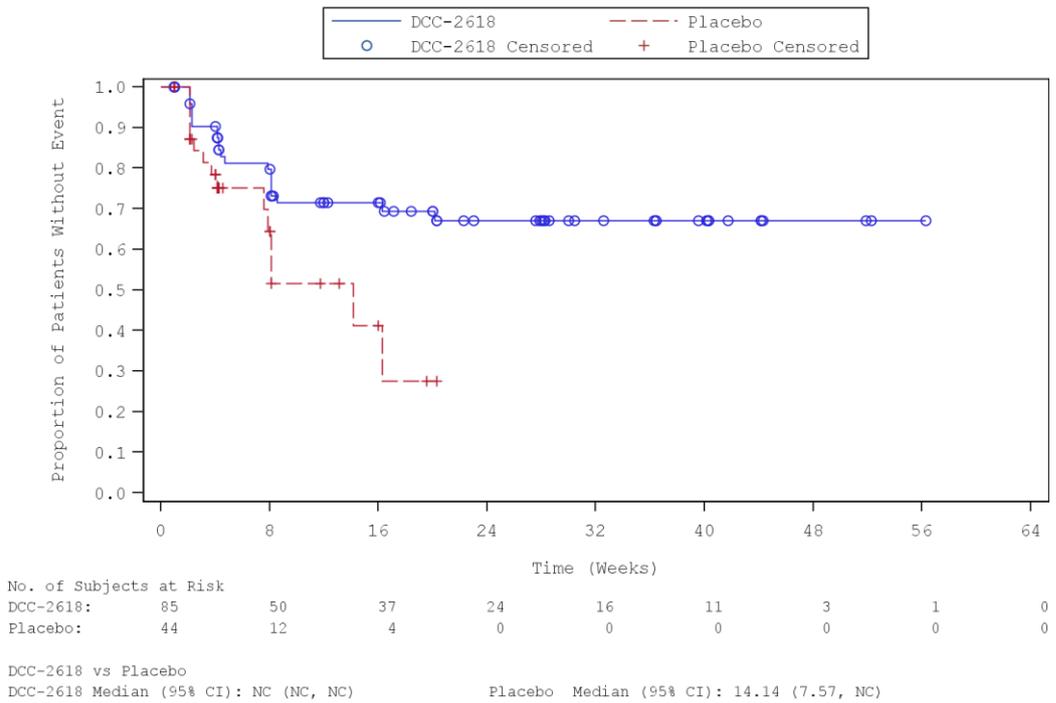
Tabelle 4-48: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	21 (24,71)	15 (34,09)	0,428 [0,220; 0,849] 0,0151
25. Perzentil [95 %-KI]	8,143 [4,286; NA]	7,571 [2,143; 8,143]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	14,143 [7,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [14,143; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	22 (25,88)	15 (34,09)	0,428 [0,220; 0,849] 0,0151
25. Perzentil [95 %-KI]	8,143 [4,286; NA]	7,571 [2,143; 8,143]	
Median [95 %-KI]	NA [68,286; NA]	14,143 [7,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [14,143; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

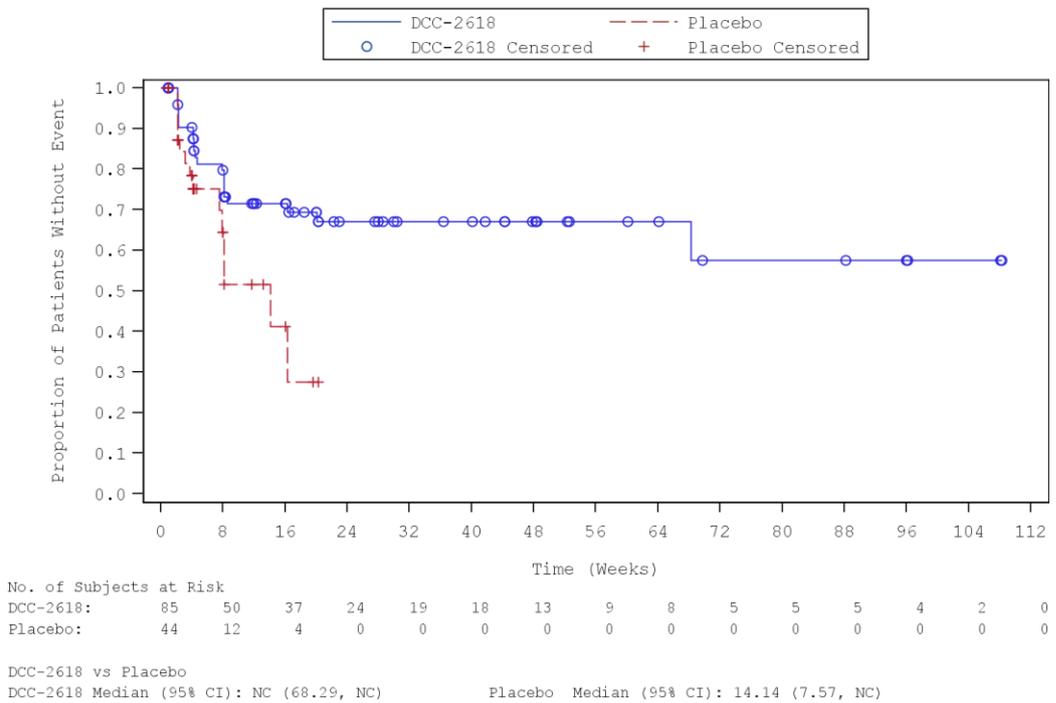
Im Symptomscore „Finanzielle Schwierigkeiten“ haben Patienten des Ripretinib-Arms statistisch signifikant später und seltener eine Verschlechterung des Symptomscores als Patienten des Placebo-Arms.

Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten)

1. Datenschnitt (31.05.2019)



2. Datenschnitt (10.08.2020)



DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval; NC: Not Calculable

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven untermauern die signifikanten Vorteile für Ripretinib im Item Finanzielle Schwierigkeiten.

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

Es liegt für die Bewertung von Ripretinib nur die Studie INVICTUS vor, es wurden dementsprechend keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – INVICTUS

4.3.1.3.3.1 EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)

Studie	Operationalisierung
INVICTUS	<p>Der EORTC-QLQ-C30 besteht aus insgesamt 30 Fragen, aufgeteilt in die der Morbidität zugeordneten Symptomskalen sowie die für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität relevanten Funktionsskalen und den globalen Gesundheitszustand. Für die Auswertung der Symptomatik wurden folgende Skalen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus (2 Fragen) • Physische Funktion (5 Fragen) • Rollenfunktion (2 Fragen) • Emotionale Funktion (4 Fragen) • Kognitive Funktion (2 Fragen) • Soziale Funktion (2 Fragen) <p>Der Patient bewertet auf einer Likert Skala für die vergangene Woche für jede der Skalen mit Ausnahme des globalen Gesundheitsstatus anhand der folgenden Kategorien: „gar nicht (1)“, „etwas (2)“, „ziemlich (3)“ oder „sehr (4)“. Für die Bewertung der Skala des globalen Gesundheitsstatus wird eine numerische Skala von „sehr schlecht (1)“ bis „hervorragend (7)“ verwendet.</p> <p>Auf allen Skalen entspricht ein höherer Wert einer höheren Zustimmung. Dementsprechend handelt es sich bei einer Verringerung (Reduktion) des Skalenwerts der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus um eine Verschlechterung der Funktion bzw. des globalen Gesundheitsstatus [22]. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten. Der erste Schritt ist die Berechnung des Durchschnitts der Items, die zu der Skala beitragen. Dies ist der Rohwert für die Skala. Nachdem der Rohwert berechnet wurde, wird im zweiten Schritt eine lineare Regression durchgeführt, um die Rohwerte zu standardisieren, so dass der Skalenwert von 0 bis 100 reicht.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT Population: Alle randomisierten Patienten. <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Phase <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufquoten (Patienten in Analyse) • Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der jeweiligen Skala um 10 % ^a • Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der jeweiligen Skala um 15 % ^b (Anhang 4-G.5) • Veränderung von Baseline im EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) inkl. Abbildungen der Verlaufskurven (Anhang 4-G.5) <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die Rücklaufquote (Patienten in Analyse) basierte auf dem prozentualen Anteil der Patienten, die zu einer bestimmten Visite beobachtet wurden (Patienten mit Daten des Fragebogens zu einer bestimmten Visite) im Vergleich zur erwarteten Anzahl an Patienten zu einer bestimmten Visite (Patienten, die noch in der doppelblinden Phase sind, minus Patienten, die zu einer bestimmten Visite verstorben oder in die Open-Label Phase gewechselt sind).</p> <p>Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.</p> <p>Für die patientenberichten Endpunkte werden zusätzlich die zu einer bestimmten Visite beobachteten Werte, die Veränderung zu Baseline dargestellt sowie Abbildungen der Verlaufskurven mit dem SEM. Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet.</p>
	<p>^a Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 10 Punkte.</p> <p>^b Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 15 Punkte.</p> <p>EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; SEM: Standardfehler des Mittelwerts</p>

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials des EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
INVICTUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet. Es fanden sich keine Hinweise in den vorliegenden Quellen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für die Rücklaufquoten siehe Tabelle 4-39.

Tabelle 4-51: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	38 (44,71)	8 (18,18)	1,821 [0,850; 3,915] 0,1249
25. Perzentil [95 %-KI]	2,571 [2,143; NA]	NA [2,286; NA]	
Median [95 %-KI]	20,286 [4,429; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [39,571; NA]	NA [NA; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	39 (45,88)	8 (18,18)	1,830 [0,850; 3,931] 0,1215
25. Perzentil [95 %-KI]	2,571 [2,143; NA]	NA [2,286; NA]	
Median [95 %-KI]	20,286 [4,429; 56,286]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [39,571; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Bei der Zeit bis zu einer Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

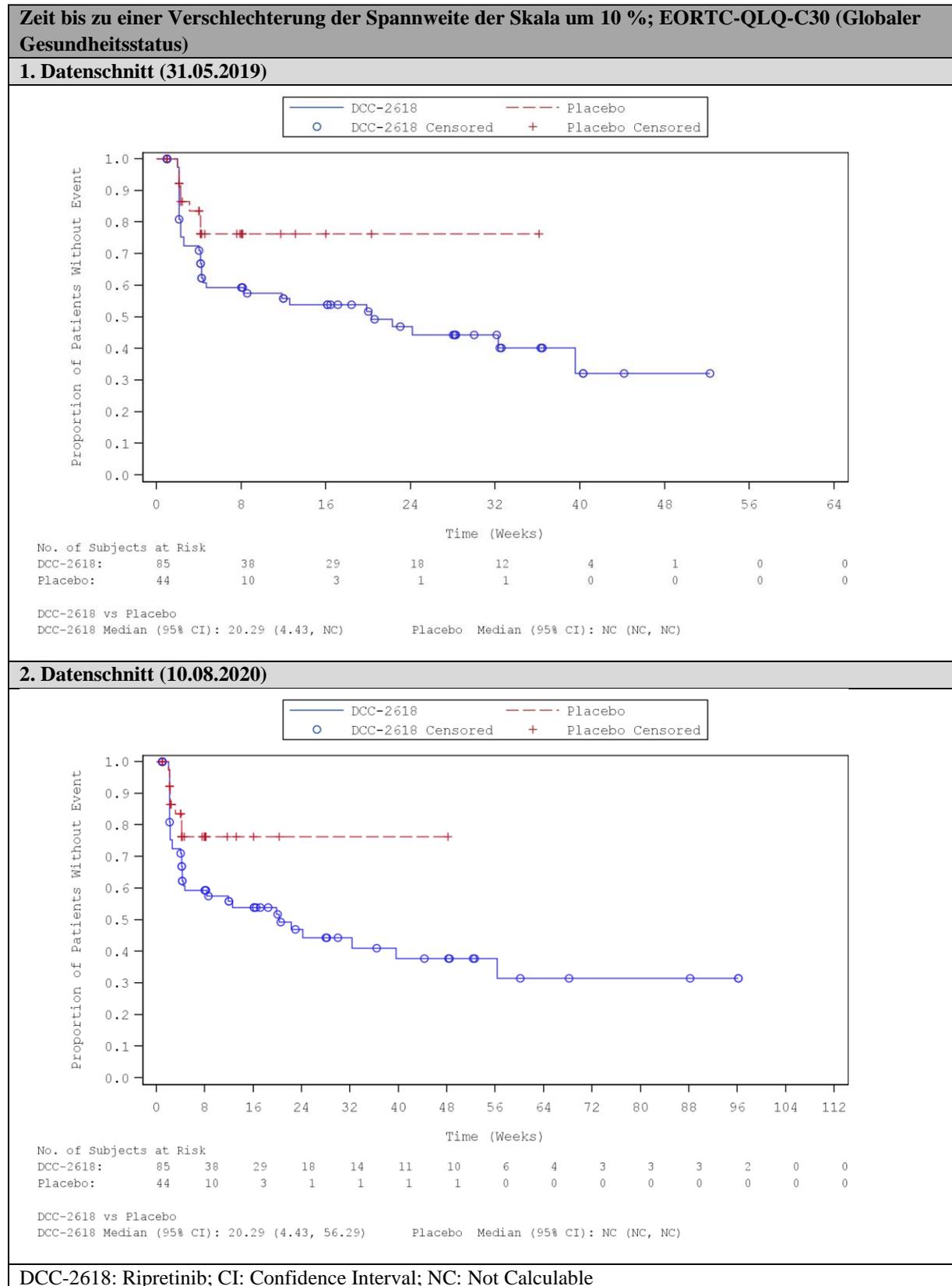


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen keine relevanten Unterschiede.

Tabelle 4-52: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	29 (34,12)	20 (45,45)	0,484 [0,270; 0,871] 0,0156
25. Perzentil [95 %-KI]	4,571 [2,286; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	NA [16,143; NA]	4,571 [4,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [8,000; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	36 (42,35)	20 (45,45)	0,492 [0,270; 0,883] 0,0174
25. Perzentil [95 %-KI]	4,571 [2,286; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	36,286 [16,143; 64,571]	4,571 [4,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	72,286 [60,143; NA]	NA [8,000; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Patienten des Ripretinib-Arms haben statistisch signifikant später und weniger häufig eine Verschlechterung des Funktionsscores der physischen Funktion.

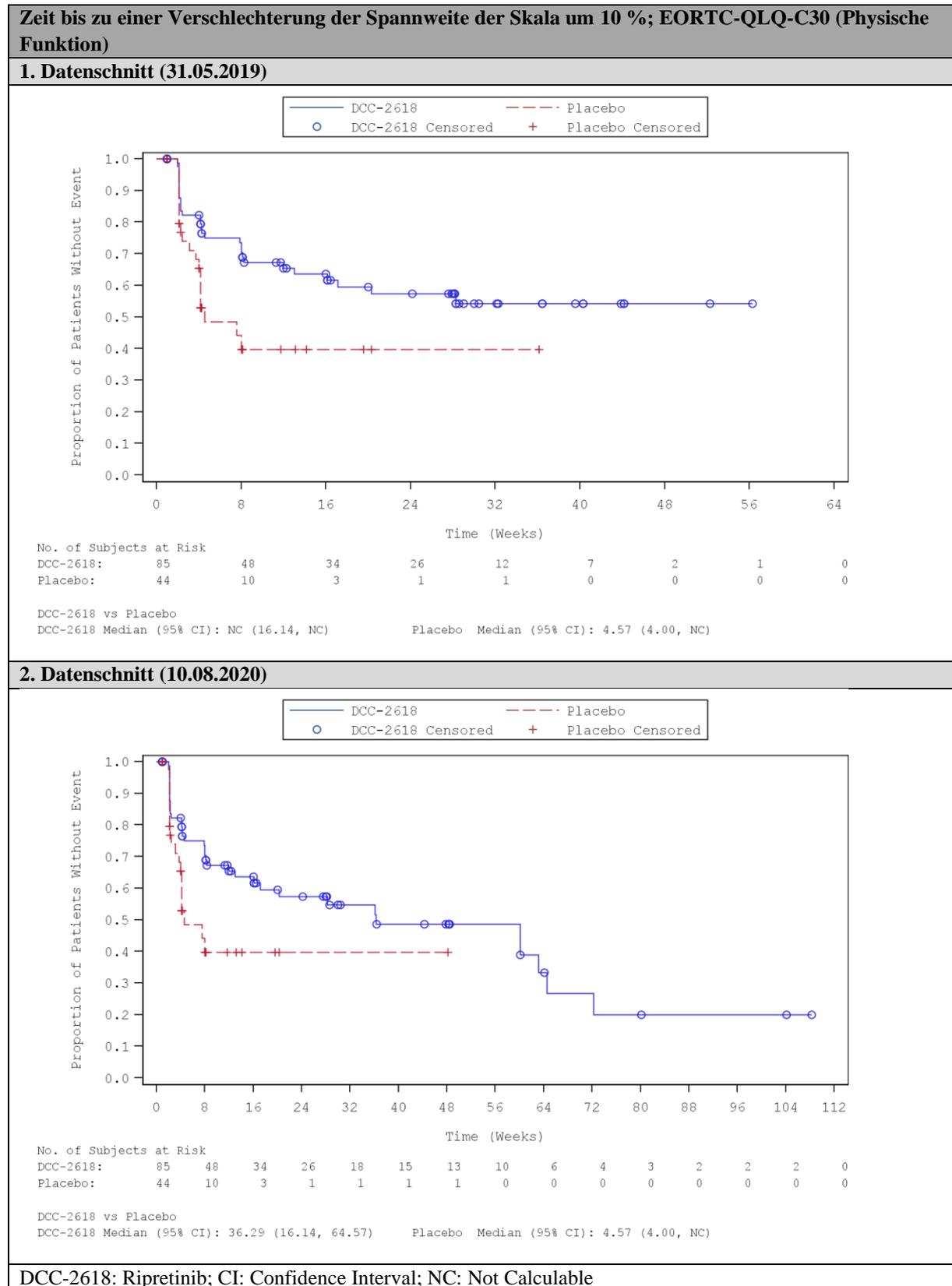


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven bestätigen den signifikanten Vorteil in der physischen Funktion.

Tabelle 4-53: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	40 (47,06)	23 (52,27)	0,568 [0,330; 0,966] 0,0368
25. Perzentil [95 %-KI]	2,286 [2,143; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	12,714 [8,143; 36,143]	4,143 [4,000; 8,000]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [32,143; NA]	NA [5,000; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	41 (48,24)	23 (52,27)	0,563 [0,330; 0,958] 0,0341
25. Perzentil [95 %-KI]	2,286 [2,143; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	12,714 [8,143; 36,143]	4,143 [4,000; 8,000]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [36,143; NA]	NA [5,000; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Im Funktionsscore der Rollenfunktion haben Patienten des Ripretinib-Arms statistisch signifikant später eine Verschlechterung um 10 %.

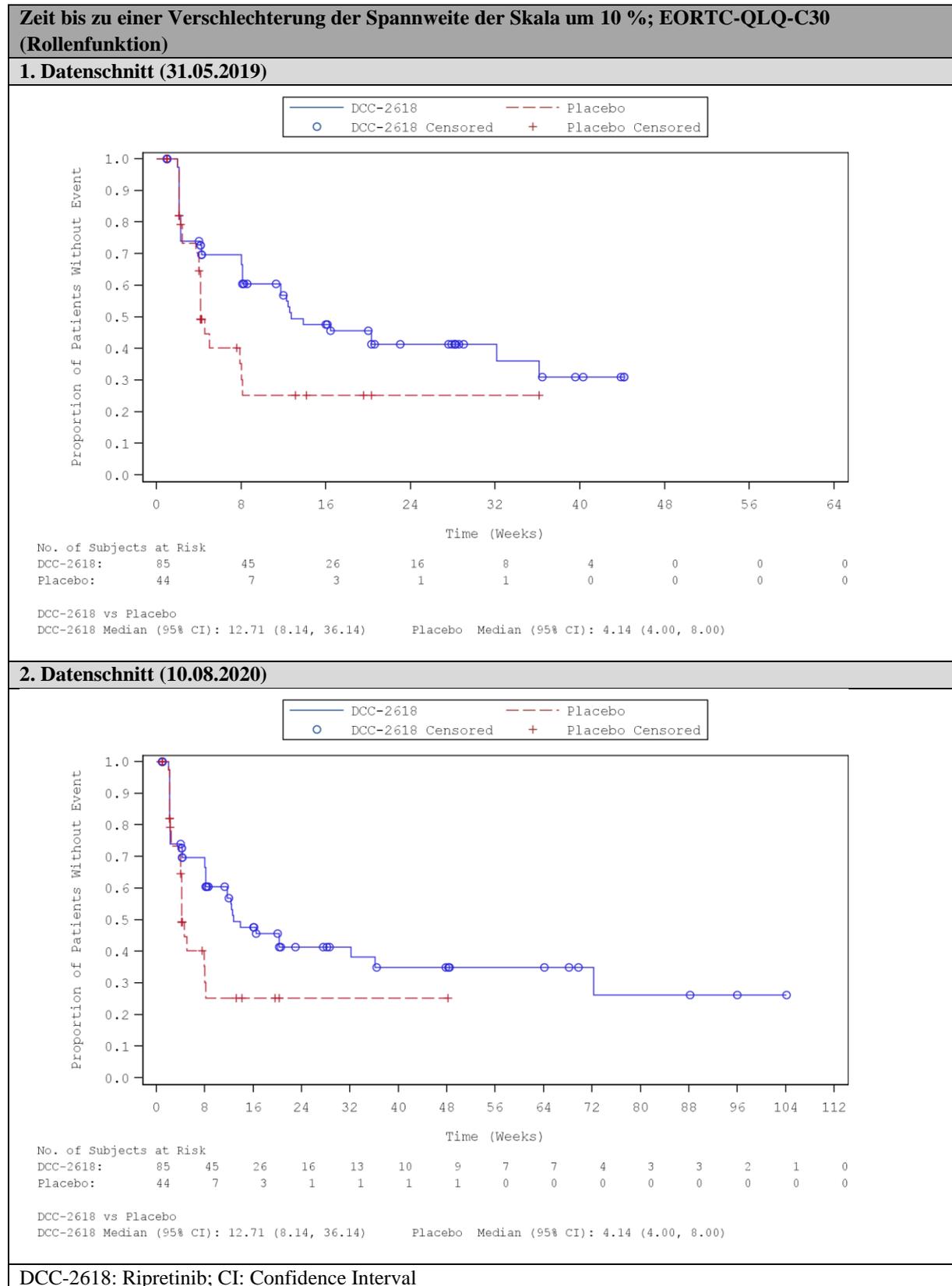


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven bestätigen den signifikanten Vorteil in der Rollenfunktion.

Tabelle 4-54: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Emotionale Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Emotionale Funktion)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	30 (35,29)	14 (31,82)	0,575 [0,300; 1,112] 0,0999
25. Perzentil [95 %-KI]	8,143 [4,286; NA]	4,143 [2,143; 5,000]	
Median [95 %-KI]	28,571 [16,571; NA]	NA [4,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	34 (40,00)	14 (31,82)	0,583 [0,300; 1,124] 0,1069
25. Perzentil [95 %-KI]	8,143 [4,286; NA]	4,143 [2,143; 5,000]	
Median [95 %-KI]	28,571 [16,571; 48,286]	NA [4,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	84,286 [44,286; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Beim Funktionsscore der emotionalen Funktion ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

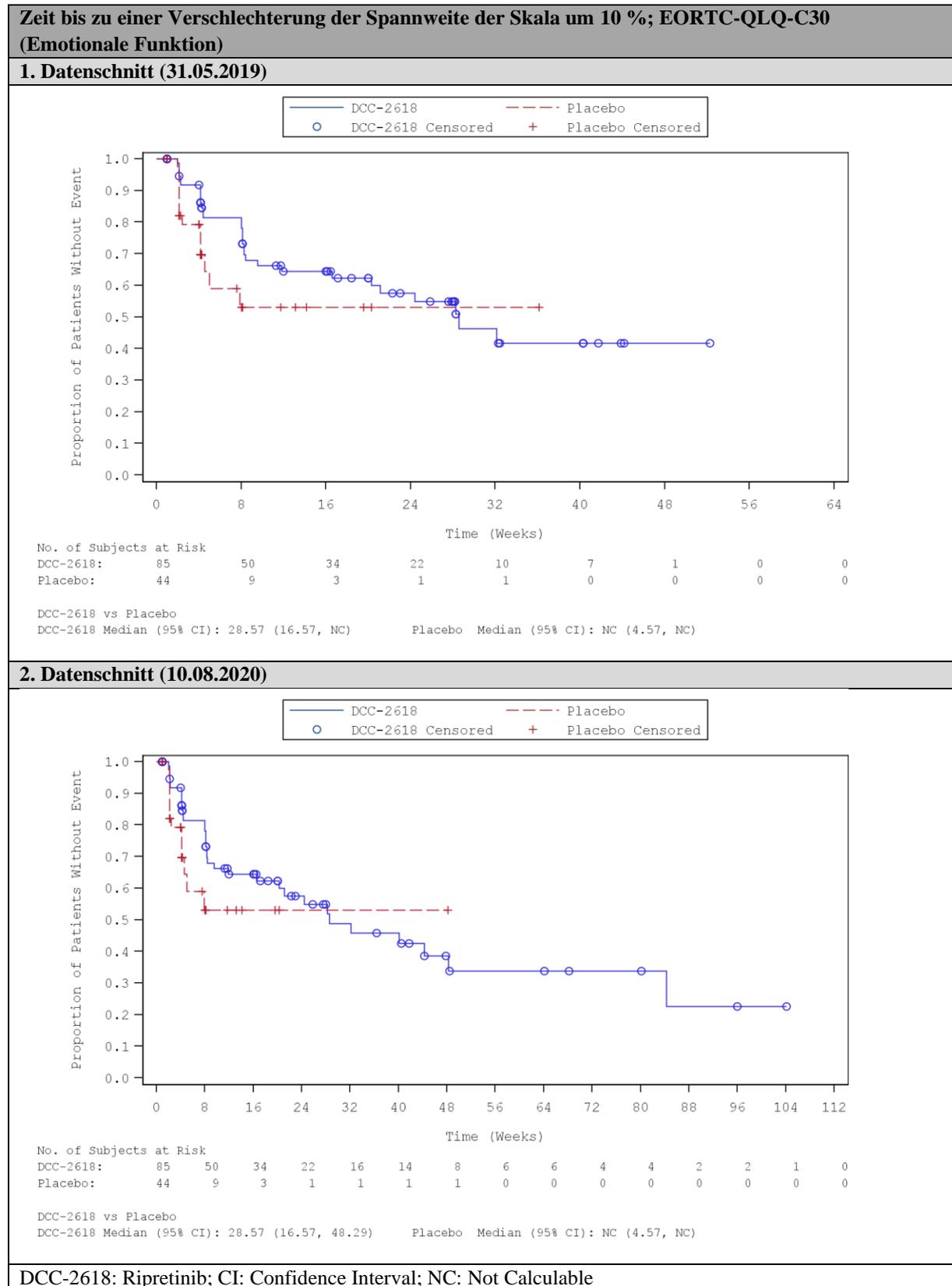


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Emotionale Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen keine relevanten Unterschiede.

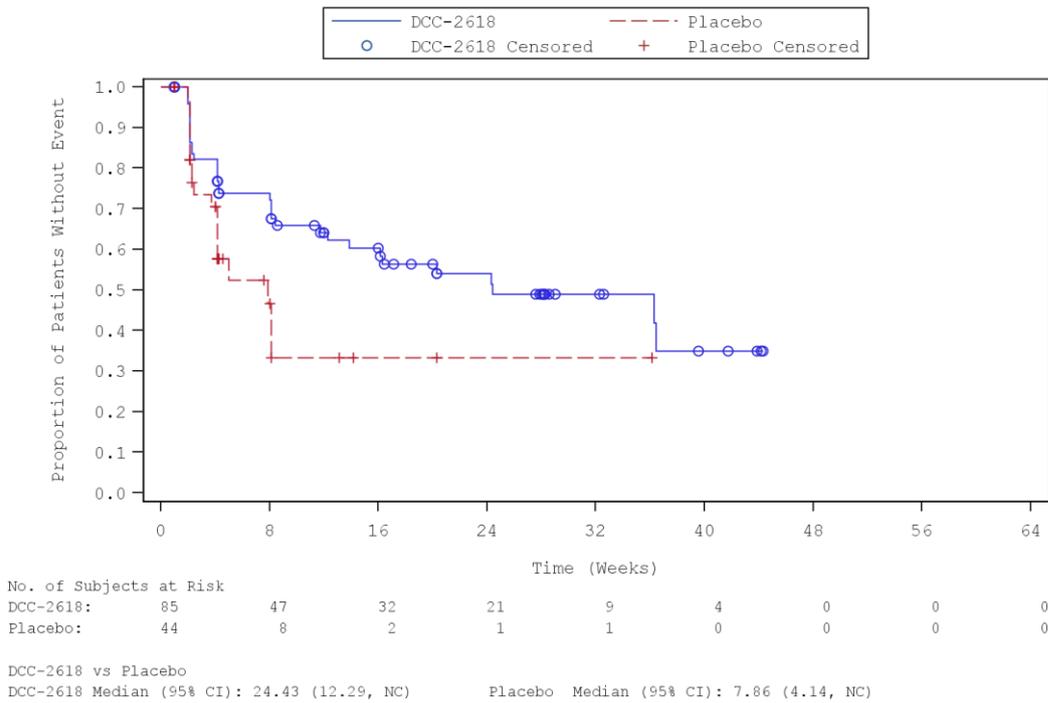
Tabelle 4-55: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	34 (40,00)	19 (43,18)	0,517 [0,290; 0,937] 0,0297
25. Perzentil [95 %-KI]	4,286 [2,286; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	24,429 [12,286; NA]	7,857 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [36,286; NA]	NA [8,143; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	37 (43,53)	19 (43,18)	0,534 [0,300; 0,961] 0,0362
25. Perzentil [95 %-KI]	4,286 [2,286; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	24,429 [12,286; 69,714]	7,857 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	72,143 [36,429; NA]	NA [8,143; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

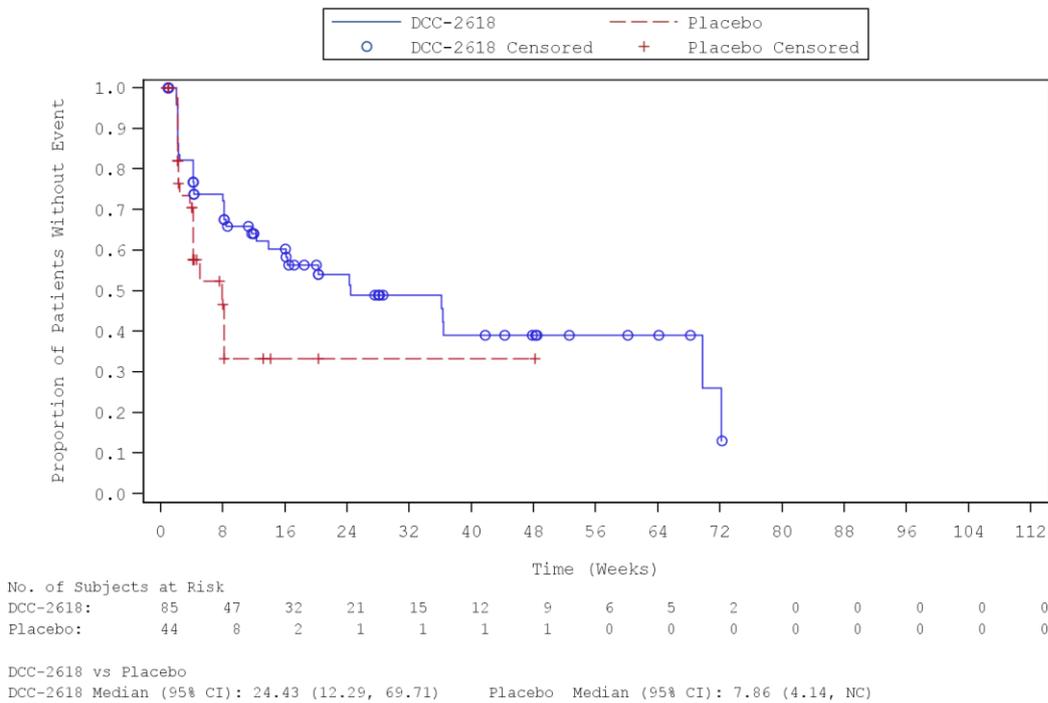
Patienten, die mit Ripretinib behandelt wurden, haben statistisch signifikant später eine Verschlechterung im Funktionscore der kognitiven Funktion.

Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion)

1. Datenschnitt (31.05.2019)



2. Datenschnitt (10.08.2020)



DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval; NC: Not Calculable

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven bestätigen den signifikanten Vorteil in der kognitiven Funktion.

Tabelle 4-56: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	35 (41,18)	16 (36,36)	0,642 [0,350; 1,194] 0,1614
25. Perzentil [95 %-KI]	4,429 [2,286; NA]	3,143 [2,143; 4,571]	
Median [95 %-KI]	16,571 [8,429; NA]	8,286 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	16,286 [8,286; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	39 (45,88)	16 (36,36)	0,642 [0,350; 1,194] 0,1614
25. Perzentil [95 %-KI]	4,429 [2,286; NA]	3,143 [2,143; 4,571]	
Median [95 %-KI]	16,571 [8,429; 68,286]	8,286 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [48,143; NA]	16,286 [8,286; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 10 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Im Funktionsscore „Soziale Funktion“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

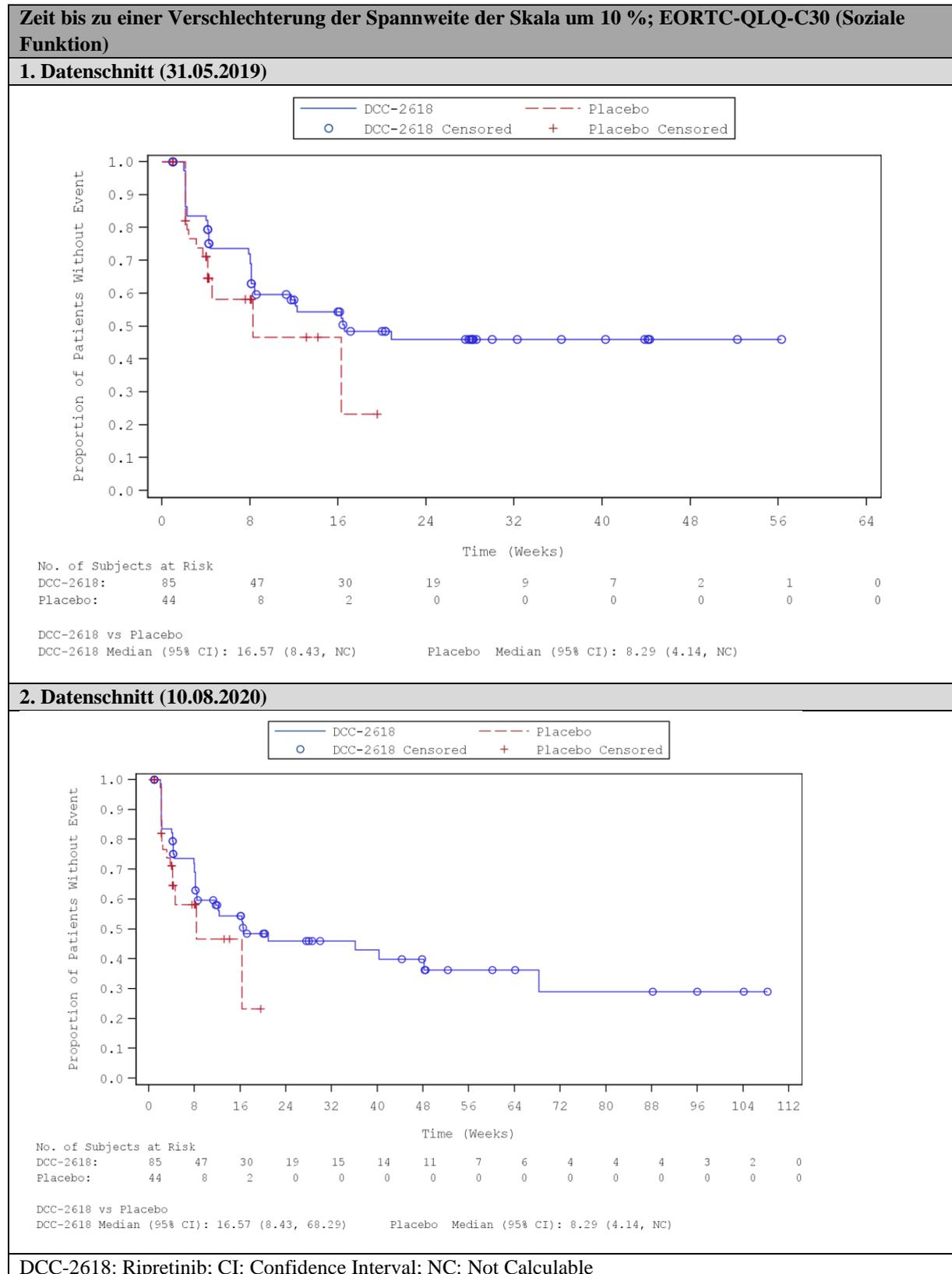


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 10 %; EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Die Kaplan-Meier Kurven zeigen keine relevanten Unterschiede.

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

Es liegt für die Bewertung von Ripretinib nur die Studie INVICTUS vor, es wurden dementsprechend keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.4 Sicherheit – INVICTUS

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung der Sicherheit

Studie	Operationalisierung
INVICTUS	<p>Bei allen UE handelt es sich um TEAE, sofern nicht anders angegeben. Für jedes UE muss unmittelbar geprüft werden, ob es sich um ein SUE handelt. Die SUE wurden unabhängig vom Schweregrad anhand separater Kriterien bestimmt (für weitere Details zur Operationalisierung und Zensurierung der Sicherheit siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde gemäß den NCI-CTCAE, Version 4.03 (Tabelle 4-9) klassifiziert und nach SOC und PT nach MedDRA Version 21.1 kodiert.</p> <p>Als unerwünschtes Ereignis von besonderem AESI waren folgenden UE <i>a priori</i> definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plattenepithelkarzinom • Aktinische Keratose • Keratoakanthom <p>Zusätzlich wurden folgende UE <i>post hoc</i> definiert, da diese im Zusammenhang mit dem Studienpräparat stehen könnten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkeratose • Melanozytennävus <p><u>Patientenpopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitspopulation: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienpräparats erhalten haben. <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doppelblinde Phase <p><u>Variablen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE (jeglicher Schweregrad) • Zeit bis ≥ 1 UE (jeglicher Schweregrad) • Zeit bis UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten (nicht statistisch signifikante SOC und PT werden in Anhang 4-G.6 und Anhang 4-G.7 dargestellt)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 UE (Grad 1; Grad 2; Grad ≥ 3) • Zeit bis ≥ 1 UE (Grad ≥ 3) • Zeit bis UE nach SOC und PT (Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten (nicht statistisch signifikante SOC und PT werden in Anhang 4-G.6 und Anhang 4-G.7 dargestellt) • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 SUE • Zeit bis ≥ 1 SUE • Zeit bis SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten (nicht statistisch signifikante SOC und PT werden in Anhang 4-G.6 und Anhang 4-G.7 dargestellt) • Gesamtrate der Patienten mit ≥ 1 AESI ^a (jeglicher Schweregrad; Grad 1; Grad 2; Grad ≥ 3) • Zeit bis ≥ 1 AESI ^a (jeglicher Schweregrad) • Zeit bis ≥ 1 AESI ^a (Grad ≥ 3) • Gesamtrate der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE • Zeit bis zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UE • Inzidenz eines Therapieabbruchs aufgrund eines UE nach SOC und PT <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, das 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet. Kaplan-Meier Kurven werden für ≥ 1 UE (jeglicher Schweregrad), ≥ 1 UE (Grad ≥ 3), ≥ 1 SUE und AESI (jeglicher Schweregrad und Grad ≥ 3) dargestellt, zusätzlich werden Kaplan-Meier Kurven für alle statistisch signifikanten Ergebnisse dargestellt.</p>
	<p>^a Plattenepithelkarzinom, Aktinische Keratose, Keratoakanthom, Hyperkeratose, Melanozytennävus</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-emergent adverse event (behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
INVICTUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet. Es fanden sich keine Hinweise in den vorliegenden Quellen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können.

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

Tabelle 4-59: Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE (Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Ripretinib 150 mg	Placebo
N	85	43
Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE (1. Datenschnitt [31.05.2019])		
Anzahl Patienten; n (%)	84 (98,82)	42 (97,67)
Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE (2. Datenschnitt [10.08.2020])		
Anzahl Patienten; n (%)	84 (98,82)	42 (97,67)
N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-60: Zeit bis zum Auftreten von UE (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE in Wochen (1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	84 (98,82)	42 (97,67)	1,479 [1,010; 2,160] 0,0424
25. Perzentil [95 %-KI]	0,143 [NA; NA]	0,143 [0,143; 0,286]	
Median [95 %-KI]	0,286 [0,143; 0,857]	1,143 [0,143; 2,000]	
75. Perzentil [95 %-KI]	1,857 [1,143; 2,143]	2,286 [2,000; 4,571]	
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE in Wochen (2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	84 (98,82)	42 (97,67)	1,487 [1,020; 2,170] 0,0396
25. Perzentil [95 %-KI]	0,143 [NA; NA]	0,143 [0,143; 0,286]	
Median [95 %-KI]	0,286 [0,143; 0,571]	0,857 [0,143; 2,000]	
75. Perzentil [95 %-KI]	1,714 [1,143; 2,143]	2,286 [2,000; 4,571]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Die Anteile Patienten mit mindestens einem UE jeglichen Grades wird ergänzend und deskriptiv dargestellt.

Kaplan-Meier Kurven

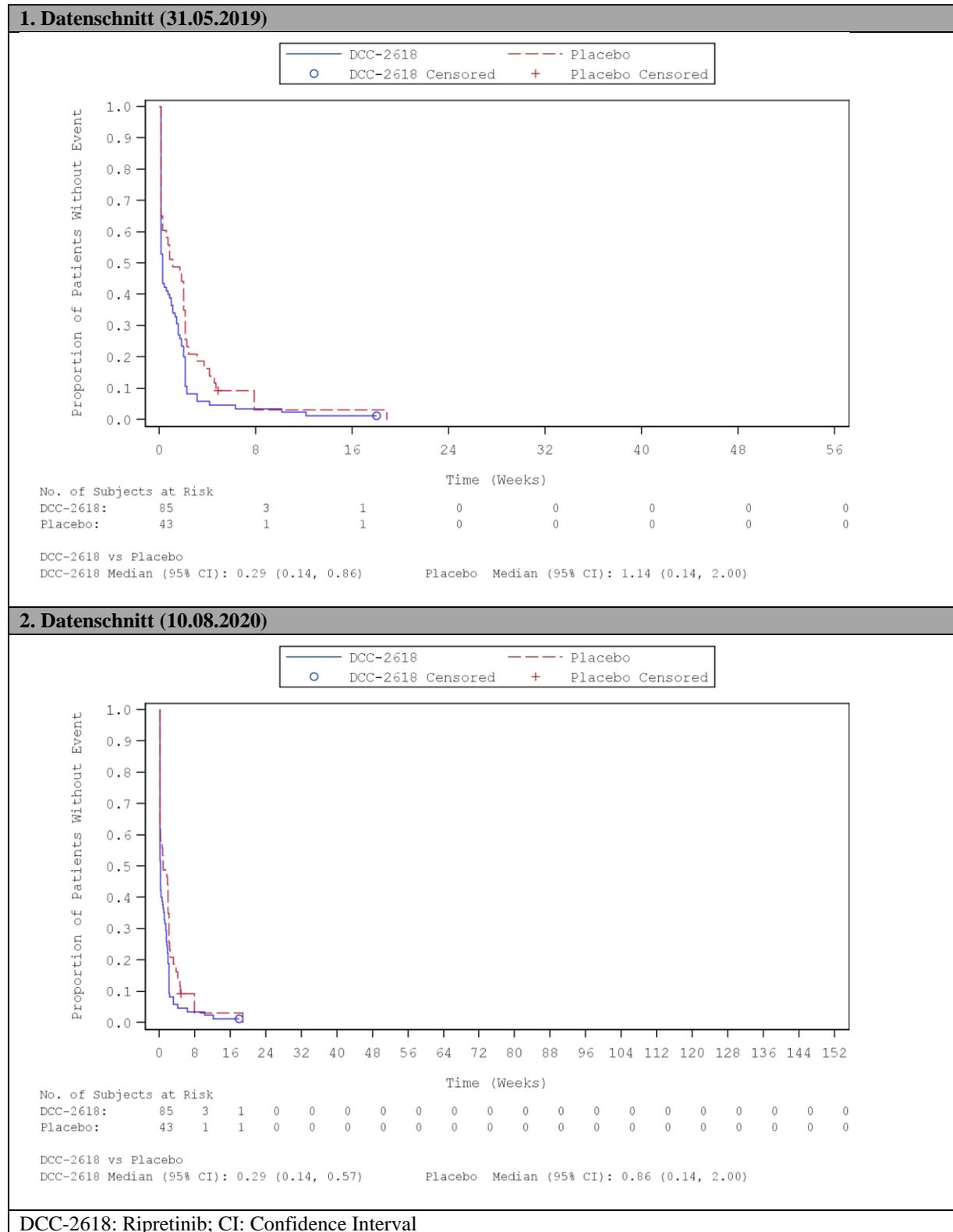


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve Zeit bis zum Auftreten von UE (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

Tabelle 4-61: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE in Wochen (1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Bauch aufgetrieben			
Ereignisse (%)	3 (3,53)	5 (11,63)	0,125 [0,030; 0,610] 0,0101
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	20,143 [5,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [20,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [20,143; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Ereignisse (%)	23 (27,06)	17 (39,53)	0,259 [0,130; 0,520] 0,0001
25. Perzentil [95 %-KI]	23,429 [8,143; NA]	4,571 [2,286; 12,143]	
Median [95 %-KI]	NA [34,857; NA]	18,857 [6,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	23,286 [18,857; NA]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Ereignisse (%)	14 (16,47)	8 (18,60)	0,284 [0,110; 0,750] 0,0107
25. Perzentil [95 %-KI]	44,143 [24,571; NA]	NA [4,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [44,143; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ereignisse (%)	58 (68,24)	8 (18,60)	3,294 [1,560; 6,940] 0,0017
25. Perzentil [95 %-KI]	2,143 [1,714; NA]	9,143 [2,857; NA]	
Median [95 %-KI]	8,143 [4,143; 11,857]	NA [9,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	20,000 [12,000; NA]	NA [NA; NA]	
Alopezie			
Ereignisse (%)	44 (51,76)	2 (4,65)	7,053 [1,700; 29,340] 0,0072
25. Perzentil [95 %-KI]	7,571 [4,143; NA]	NA [6,571; NA]	
Median [95 %-KI]	15,857 [12,000; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE in Wochen (2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Bauch aufgetrieben			
Ereignisse (%)	4 (4,71)	5 (11,63)	0,125 [0,030; 0,610] 0,0101
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [72,143; NA]	20,143 [5,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [20,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [20,143; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Ereignisse (%)	28 (32,94)	17 (39,53)	0,297 [0,150; 0,580] 0,0004
25. Perzentil [95 %-KI]	16,571 [8,143; NA]	4,571 [2,286; 12,143]	
Median [95 %-KI]	69,000 [32,571; NA]	18,857 [6,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [69,000; NA]	23,286 [18,857; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Ereignisse (%)	14 (16,47)	8 (18,60)	0,288 [0,110; 0,750] 0,0111
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [24,571; NA]	NA [4,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ereignisse (%)	58 (68,24)	10 (23,26)	2,503 [1,270; 4,940] 0,0082
25. Perzentil [95 %-KI]	2,143 [1,714; NA]	7,857 [2,857; NA]	
Median [95 %-KI]	8,143 [4,143; 11,857]	11,571 [9,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	20,000 [12,000; NA]	NA [11,571; NA]	
Alopezie			
Ereignisse (%)	44 (51,76)	2 (4,65)	7,053 [1,700; 29,340] 0,0072
25. Perzentil [95 %-KI]	7,571 [4,143; NA]	NA [6,571; NA]	
Median [95 %-KI]	15,857 [12,000; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
<p>^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Kaplan-Meier Kurven

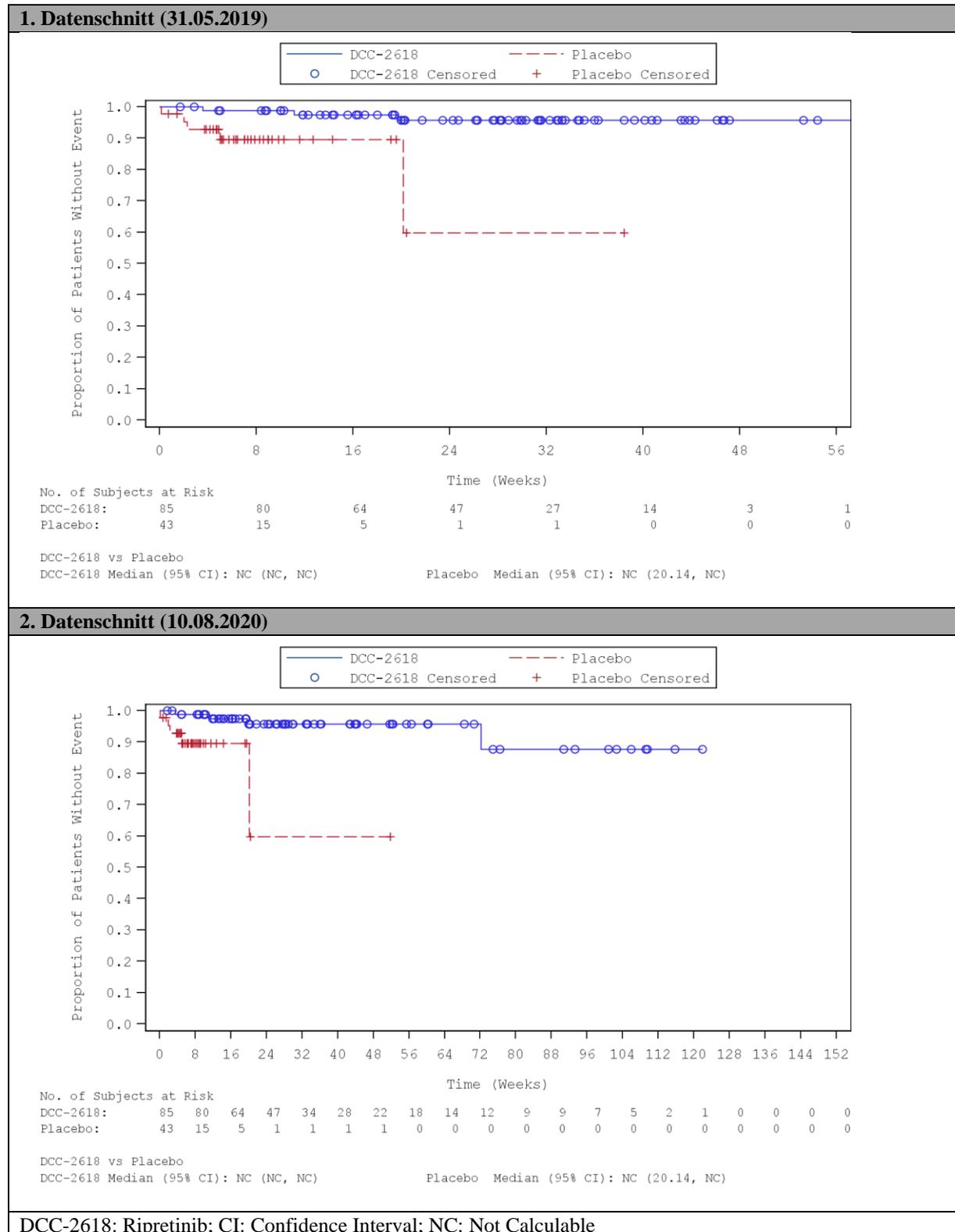


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE des PT Bauch aufgetrieben (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

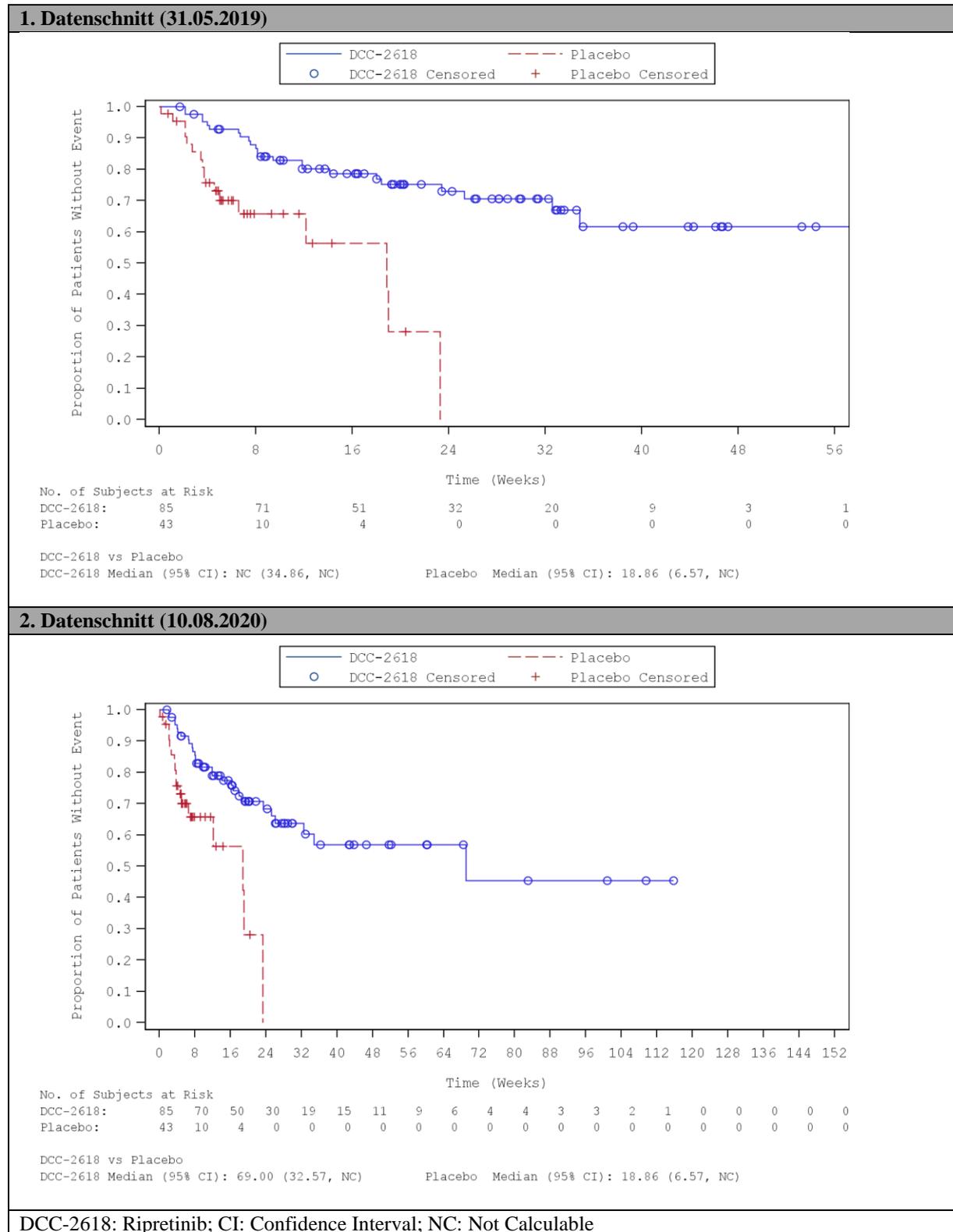


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

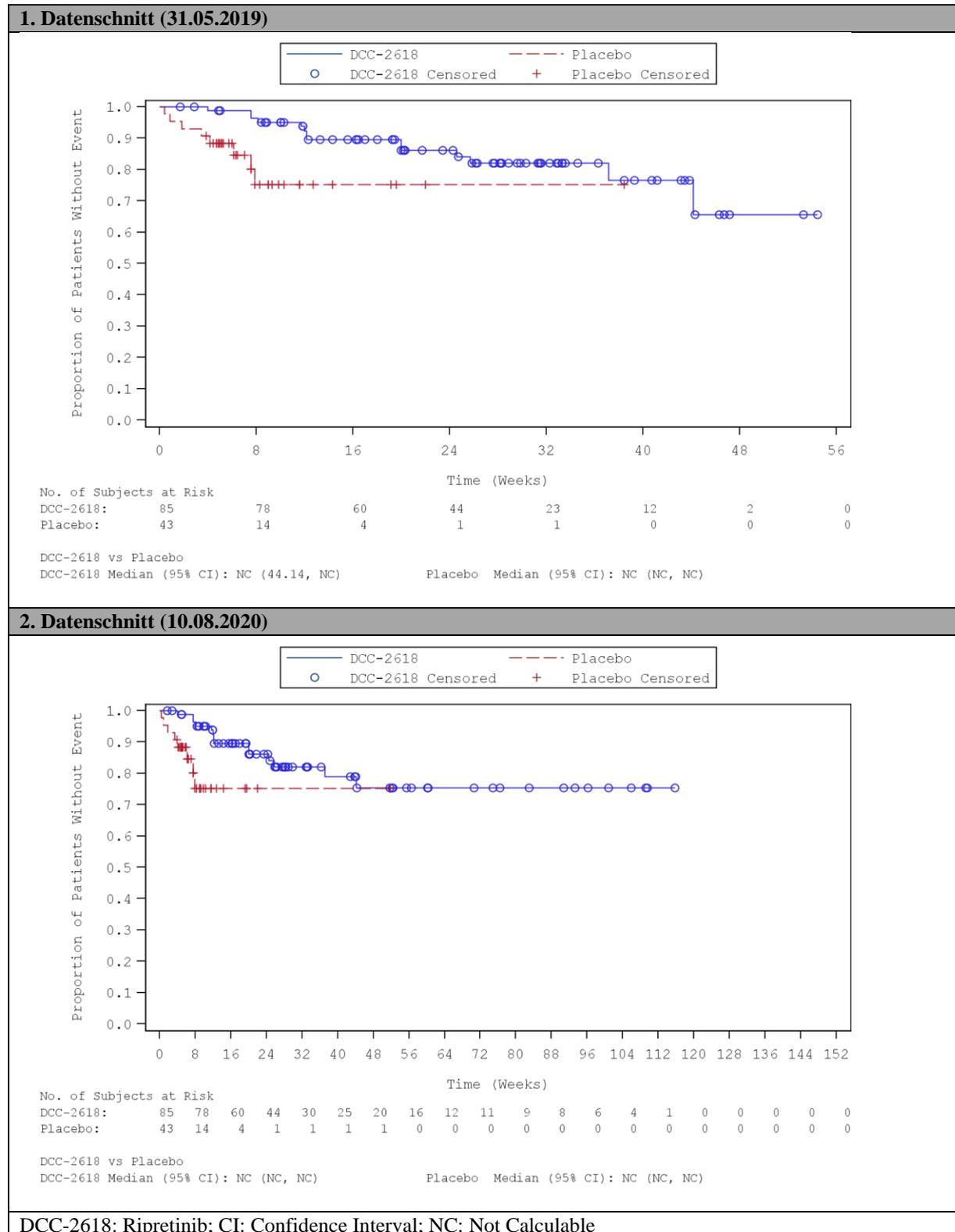


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

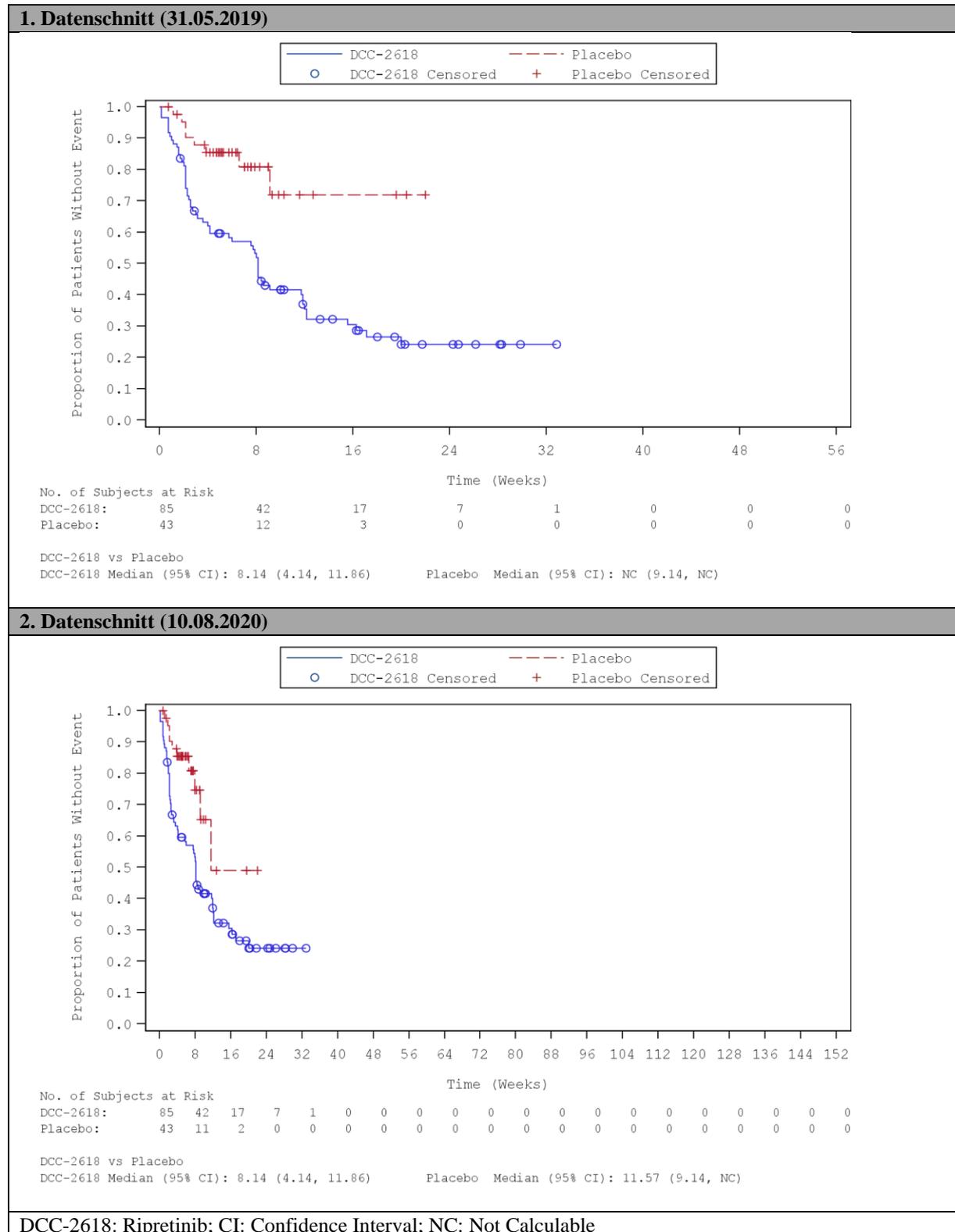


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

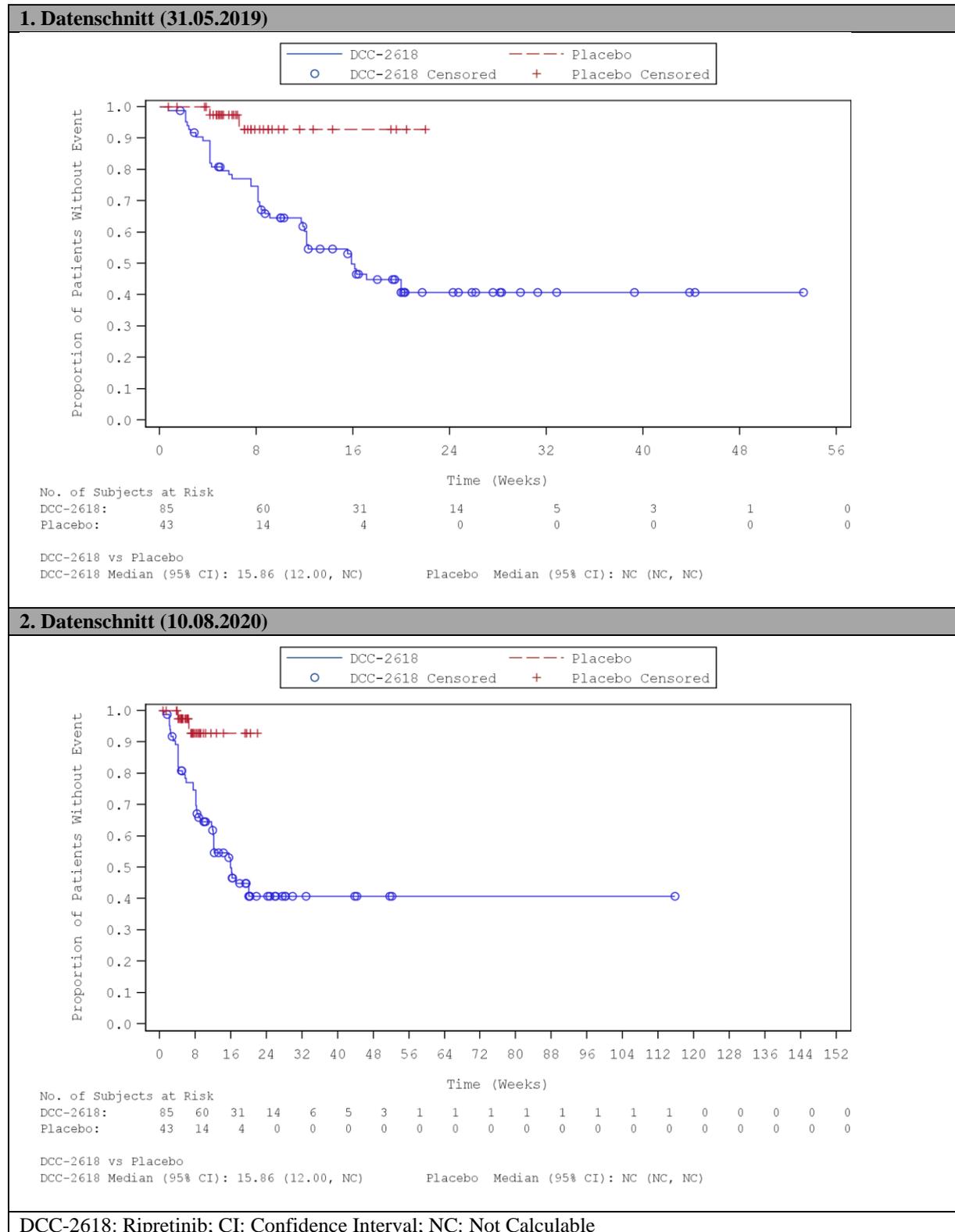


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE des PT Alopezie (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

Tabelle 4-62: Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE nach Schweregrad (Grad 1; Grad 2; Grad ≥ 3) (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

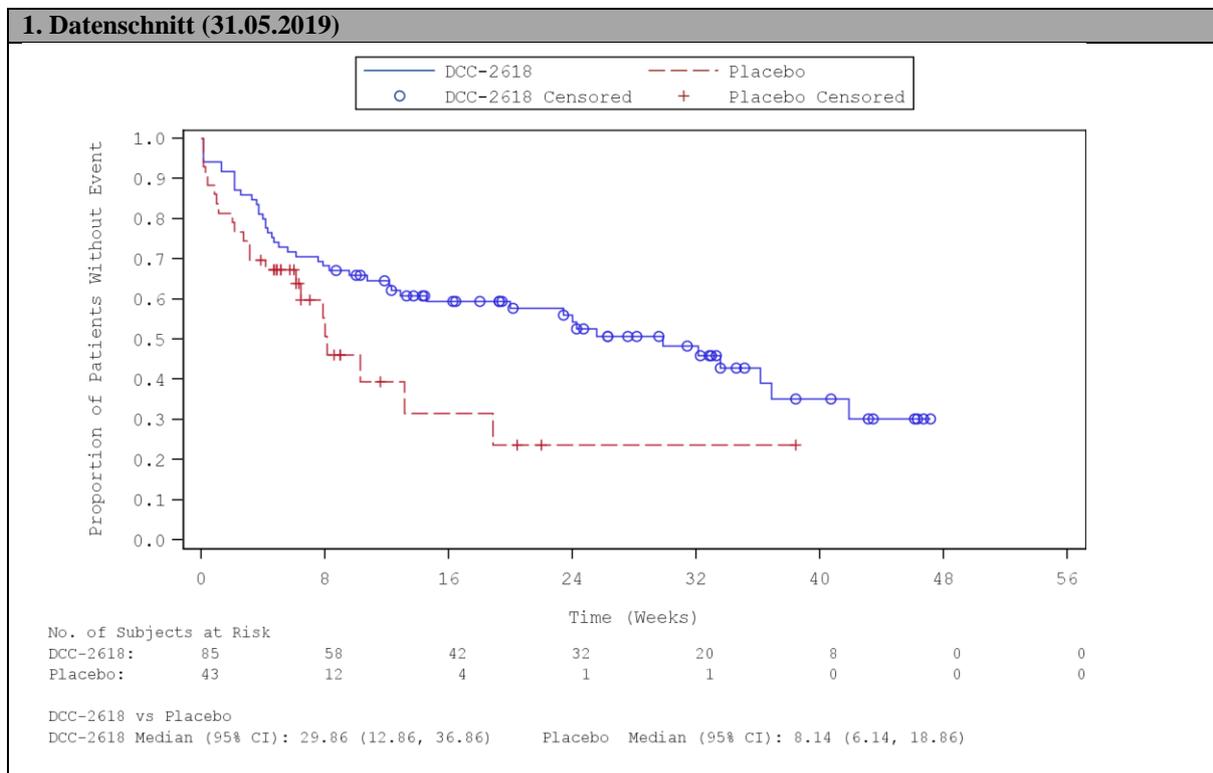
INVICTUS 1. Datenschnitt (31.05.2019)	Ripretinib 150 mg	Placebo
N	85	43
Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE (Grad 1) (1. Datenschnitt [31.05.2019])		
Anzahl Patienten; n (%)	81 (95,29)	36 (83,72)
Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE (Grad 1) (2. Datenschnitt [10.08.2020])		
Anzahl Patienten; n (%)	81 (95,29)	37 (86,05)
Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE (Grad 2) (1. Datenschnitt [31.05.2019])		
Anzahl Patienten; n (%)	71 (83,53)	30 (69,77)
Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE (Grad 2) (2. Datenschnitt [10.08.2020])		
Anzahl Patienten; n (%)	72 (84,71)	32 (74,42)
Anzahl und Anteil Patienten mit ≥ 1 UE (Grad ≥ 3) (1. Datenschnitt [31.05.2019])		
Anzahl Patienten; n (%)	45 (52,94)	22 (51,16)
Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE (Grad ≥ 3) (2. Datenschnitt [10.08.2020])		
Anzahl Patienten; n (%)	47 (55,29)	22 (51,16)
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis		

Tabelle 4-63: Zeit bis zum Auftreten von UE nach Schweregrad (Grad ≥ 3) (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE (Grad ≥ 3) in Wochen (1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	45 (52,94)	22 (51,16)	0,554 [0,320; 0,950] 0,0316
25. Perzentil [95 %-KI]	4,714 [3,571; NA]	2,714 [0,429; 6,429]	
Median [95 %-KI]	29,857 [12,857; 36,857]	8,143 [6,143; 18,857]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [36,857; NA]	18,857 [10,286; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE (Grad ≥ 3) in Wochen (2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	47 (55,29)	22 (51,16)	0,554 [0,320; 0,950] 0,0312
25. Perzentil [95 %-KI]	4,714 [3,571; NA]	2,714 [0,429; 6,429]	
Median [95 %-KI]	28,000 [12,857; 41,857]	8,143 [6,143; 18,857]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [41,857; NA]	18,857 [10,286; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Kaplan-Meier Kurven



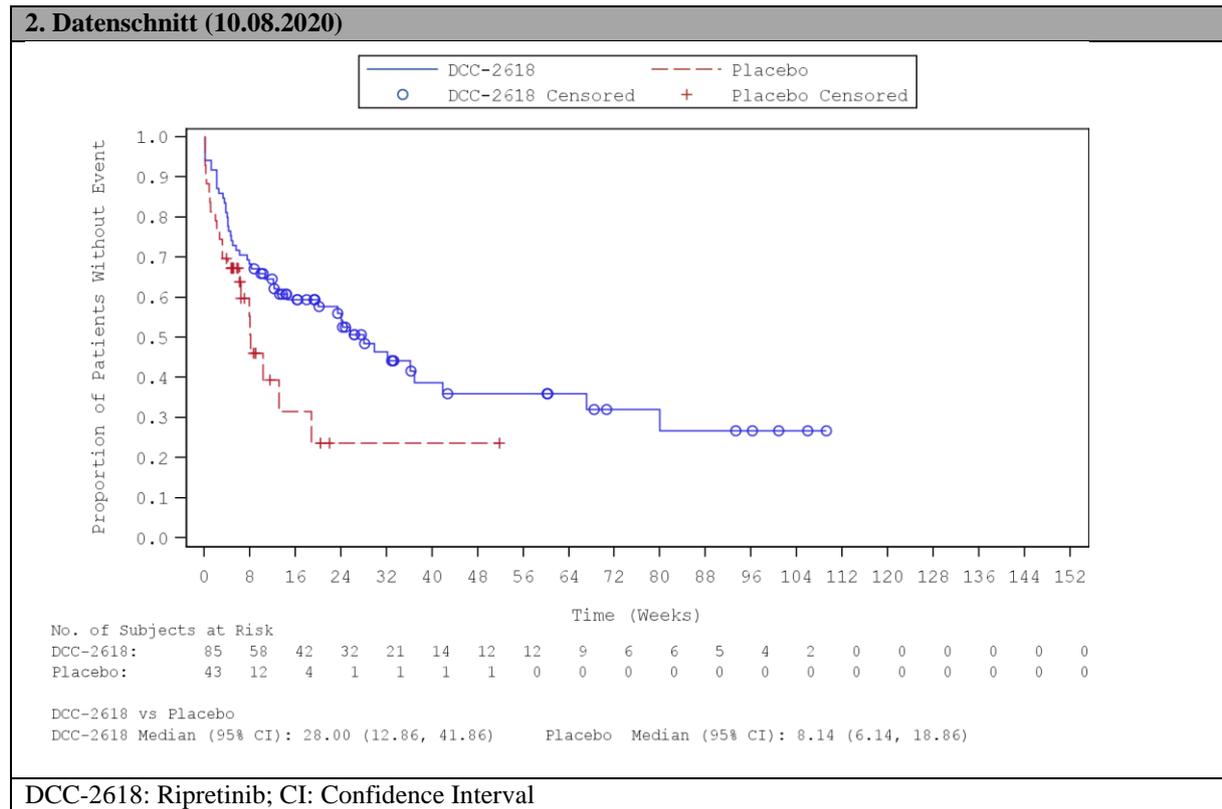


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE (Grad ≥ 3) (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

Tabelle 4-64: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftraten (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE (Grad ≥ 3) in Wochen (1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ereignisse (%)	10 (11,76)	9 (20,93)	0,275 [0,100; 0,720] 0,0090
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [29,857; NA]	10,286 [6,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [10,286; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,571; NA]	
Tod			
Ereignisse (%)	3 (3,53)	4 (9,30)	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	19,571 [7,571; NA]	0,101 [0,020; 0,510] 0,0052
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [10,286; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,571; NA]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Ereignisse (%)	2 (2,35)	3 (6,98)	0,112 [0,010; 0,970] 0,0464
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Akute Nierenschädigung			
Ereignisse (%)	2 (2,35)	3 (6,98)	0,112 [0,010; 0,970] 0,0464
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE (Grad ≥ 3) in Wochen (2. Datenschnitt; [10.08.2020])			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ereignisse (%)	11 (12,94)	9 (20,93)	0,283 [0,110; 0,740] 0,0096
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [29,857; NA]	10,286 [6,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [10,286; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,571; NA]	
Tod			
Ereignisse (%)	4 (4,71)	4 (9,30)	0,118 [0,030; 0,530] 0,0054
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	19,571 [7,571; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [10,286; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,571; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Ereignisse (%)	7 (8,24)	4 (9,30)	0,229 [0,050; 0,990] 0,0492
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [67,143; NA]	19,000 [19,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Ereignisse (%)	2 (2,35)	3 (6,98)	0,112 [0,010; 0,970] 0,0464
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Akute Nierenschädigung			
Ereignisse (%)	2 (2,35)	3 (6,98)	0,112 [0,010; 0,970] 0,0464
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
<p>^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Kaplan-Meier Kurven

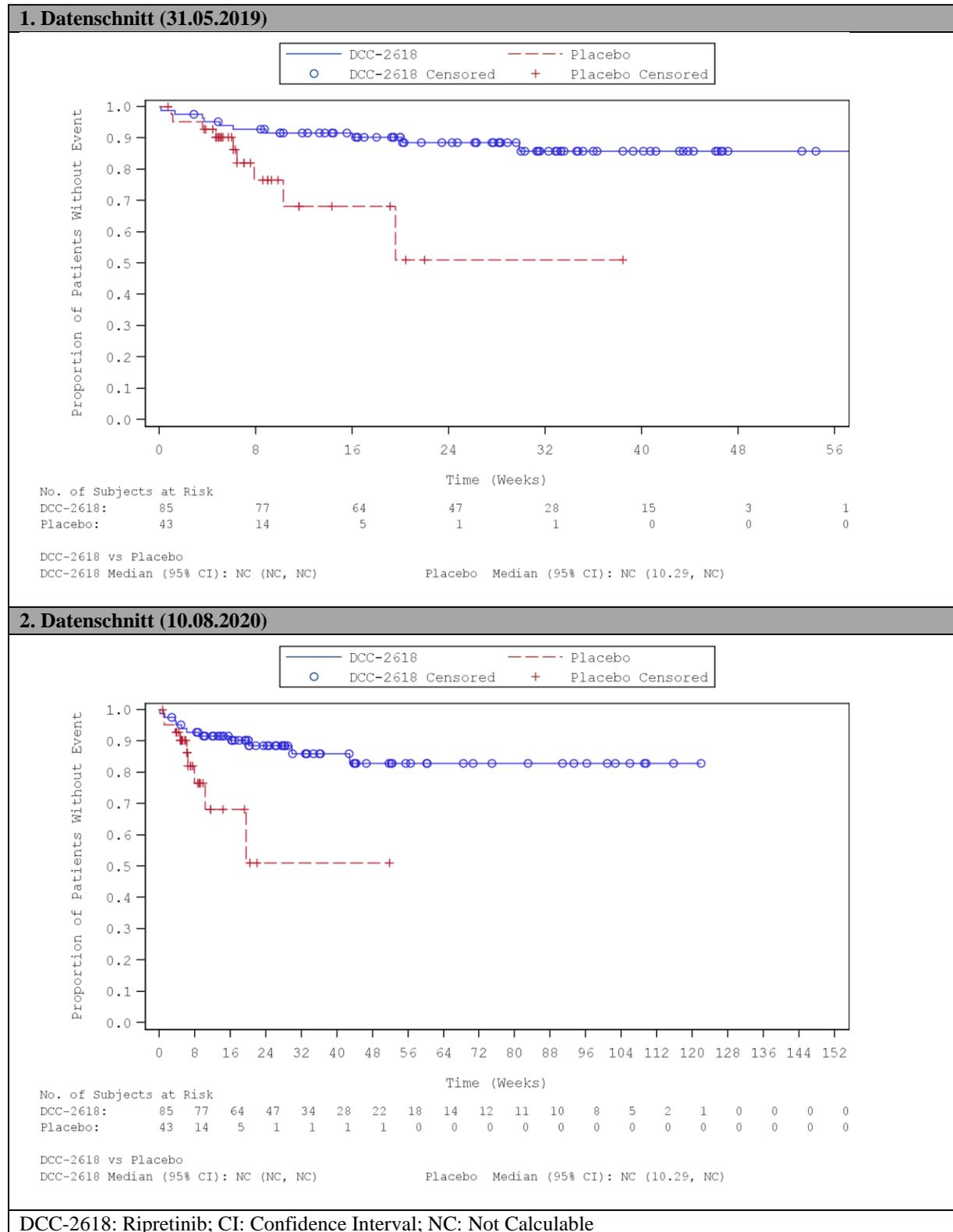


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE (Grad ≥ 3) der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

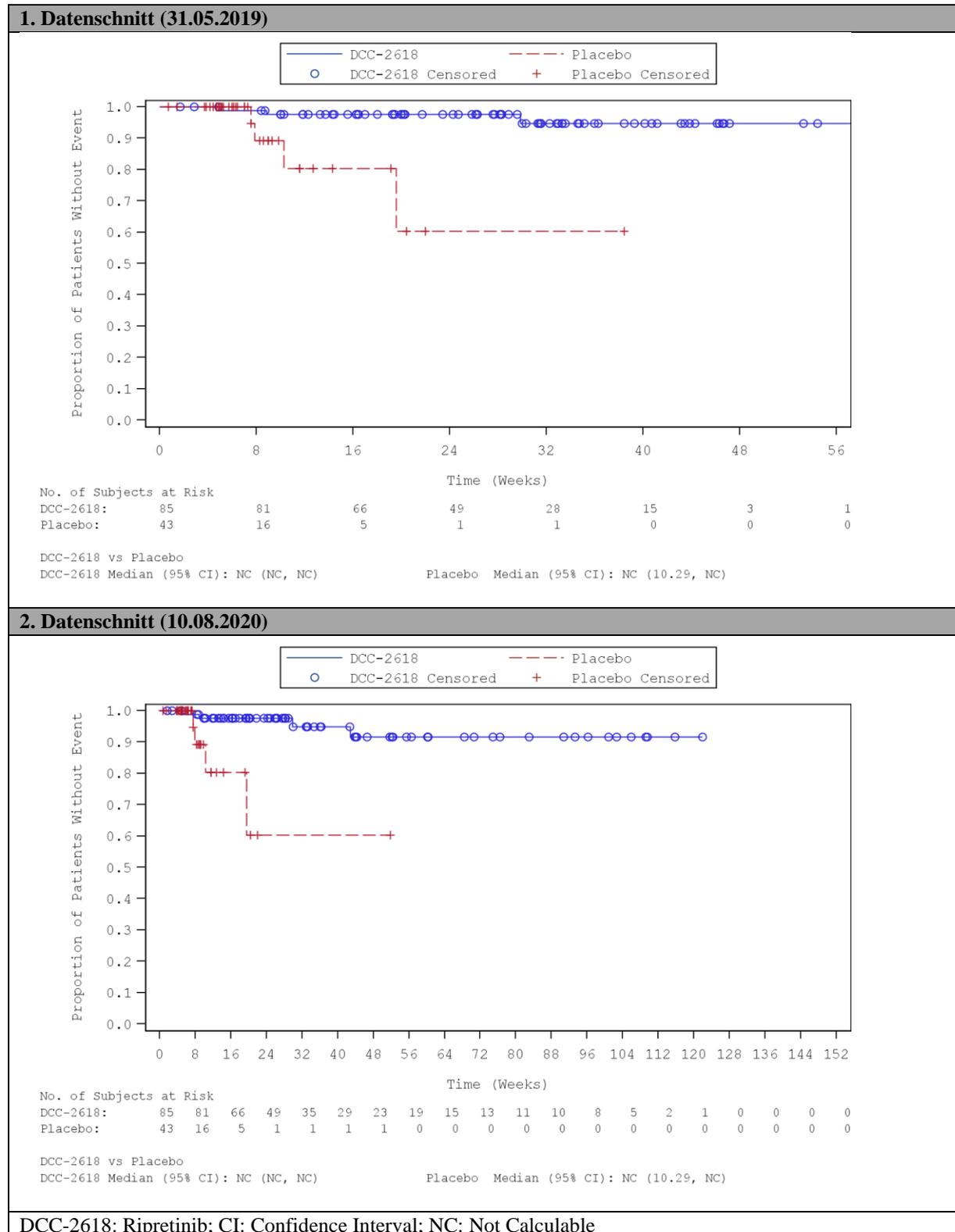


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE (Grad ≥ 3) des PT Tod (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

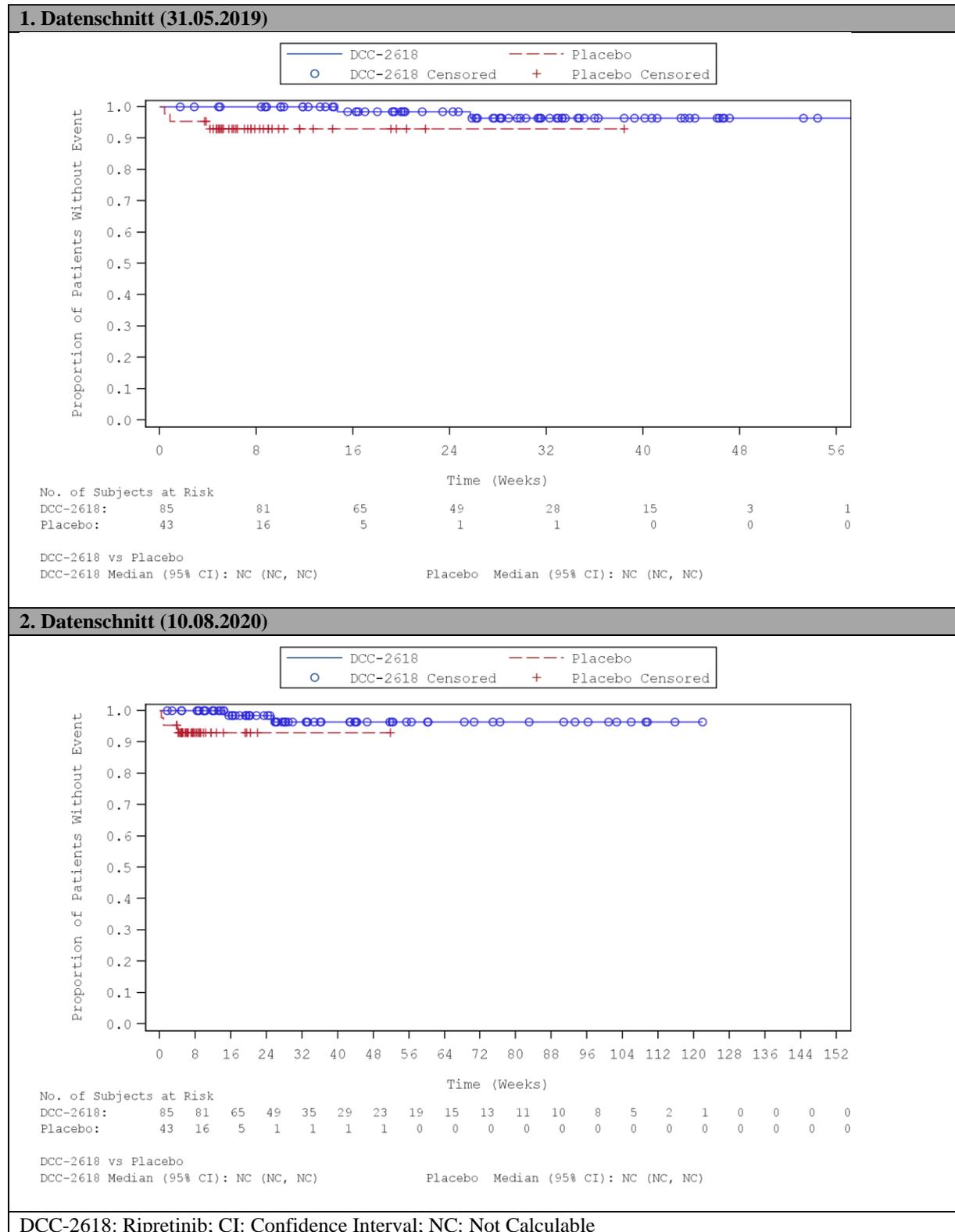


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE (Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

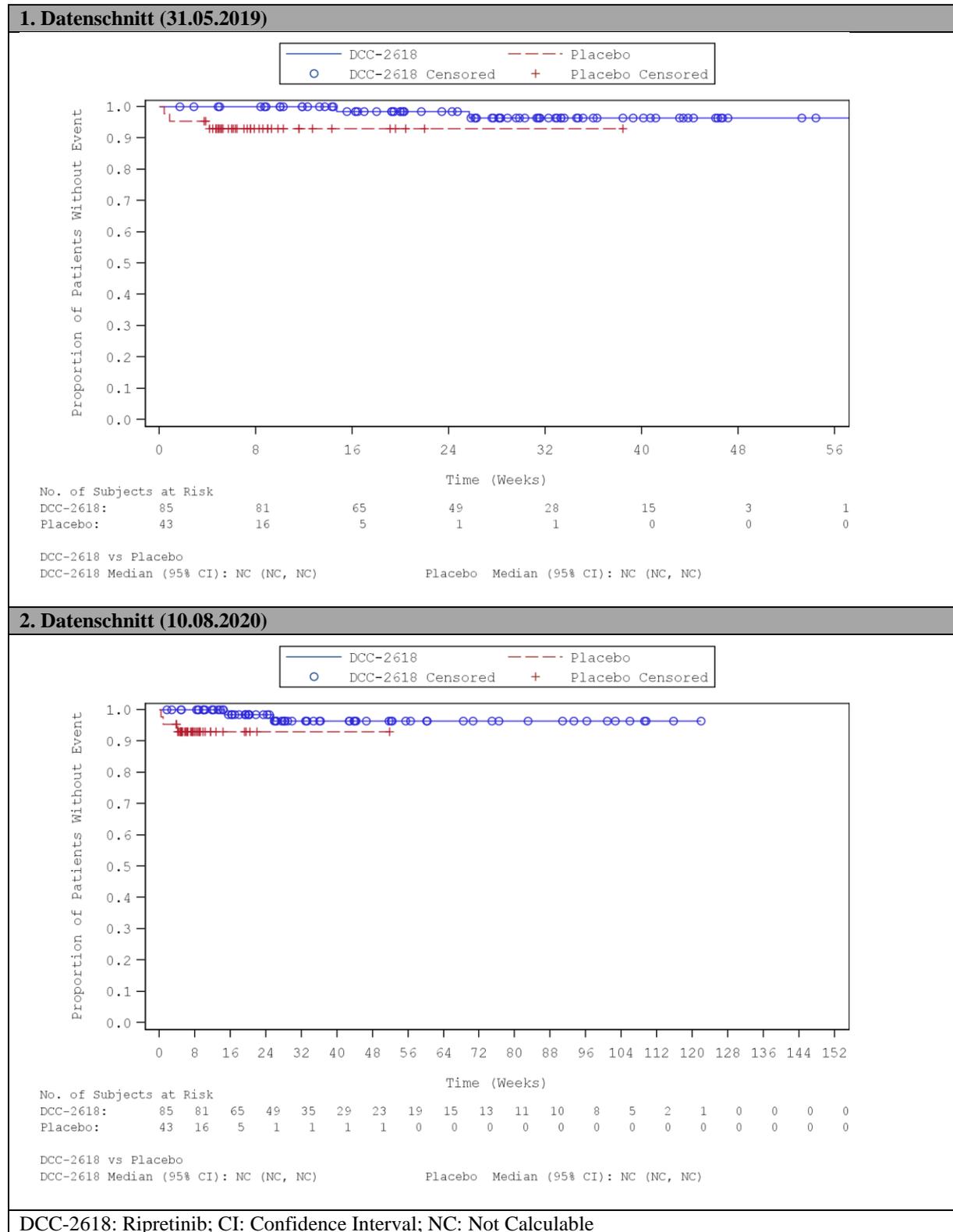


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von UE (Grad ≥ 3) des PT Akute Nierenschädigung (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

Tabelle 4-65: Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE (Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Ripretinib 150 mg	Placebo
N	85	43
Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE (1. Datenschnitt [31.05.2019])		
Anzahl Patienten; n (%)	26 (30,59)	19 (44,19)
Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 SUE (2. Datenschnitt [10.08.2020])		
Anzahl Patienten; n (%)	29 (34,12)	19 (44,19)
N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegende unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-66: Zeit bis zum Auftreten von SUE (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 SUE in Wochen (1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	26 (30,59)	19 (44,19)	0,335 [0,180; 0,630] 0,0007
25. Perzentil [95 %-KI]	17,714 [6,714; NA]	3,429 [0,857; 6,429]	
Median [95 %-KI]	NA [37,143; NA]	10,286 [6,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [18,857; NA]	
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 SUE in Wochen (2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	29 (34,12)	19 (44,19)	0,336 [0,180; 0,630] 0,0007
25. Perzentil [95 %-KI]	17,714 [6,714; NA]	3,429 [0,857; 6,429]	
Median [95 %-KI]	73,571 [42,571; NA]	10,286 [6,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [18,857; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

Kaplan-Meier Kurven

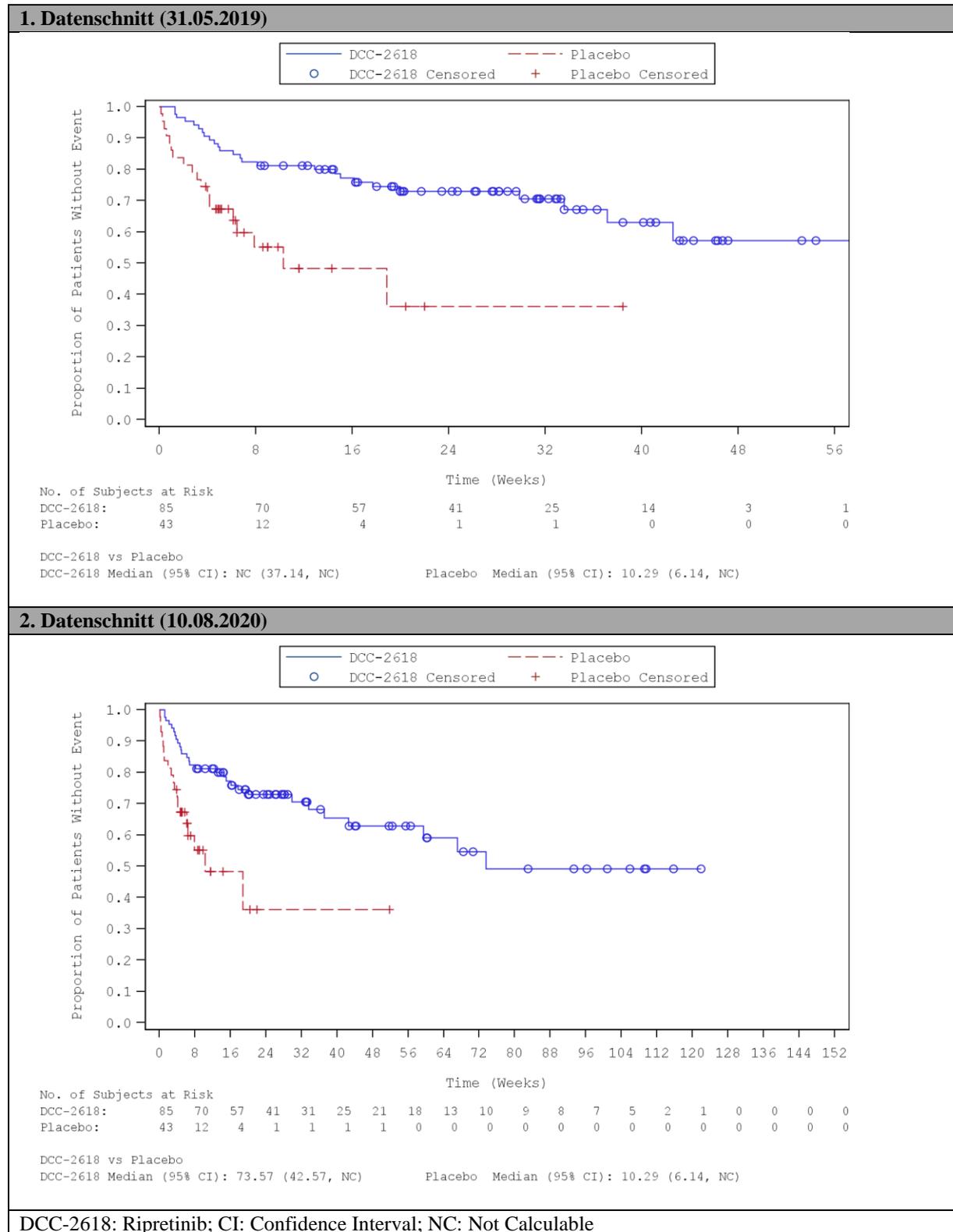


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von SUE (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

Tabelle 4-67: Zeit bis zum Auftreten eines SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftraten (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 SUE in Wochen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ereignisse (%)	4 (4,71)	6 (13,95)	0,121 [0,030; 0,480] 0,0025
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	10,286 [6,429; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [10,286; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,571; NA]	
Tod			
Ereignisse (%)	3 (3,53)	4 (9,30)	0,101 [0,020; 0,510] 0,0052
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	19,571 [7,571; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [10,286; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,571; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Ereignisse (%)	3 (3,53)	4 (9,30)	0,106 [0,020; 0,610] 0,0120
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	19,000 [19,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 SUE in Wochen (2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ereignisse (%)	5 (5,88)	6 (13,95)	0,134 [0,040; 0,490] 0,0026
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	10,286 [6,429; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [10,286; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,571; NA]	
Tod			
Ereignisse (%)	4 (4,71)	4 (9,30)	0,118 [0,030; 0,530] 0,0054
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	19,571 [7,571; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [10,286; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,571; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Ereignisse (%)	4 (4,71)	4 (9,30)	0,101 [0,020; 0,600] 0,0114
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [67,143; NA]	19,000 [19,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

Kaplan-Meier Kurven

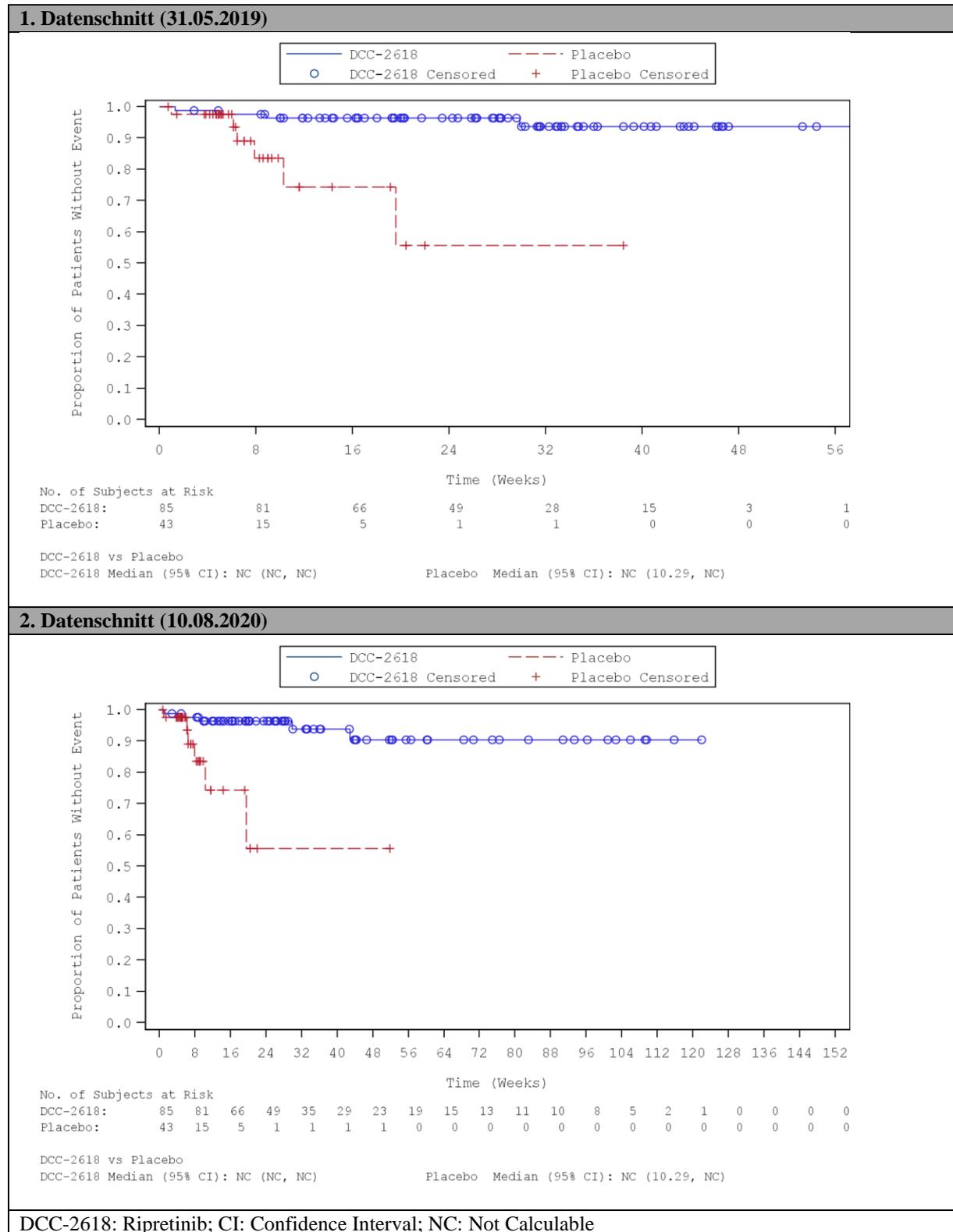


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von SUE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

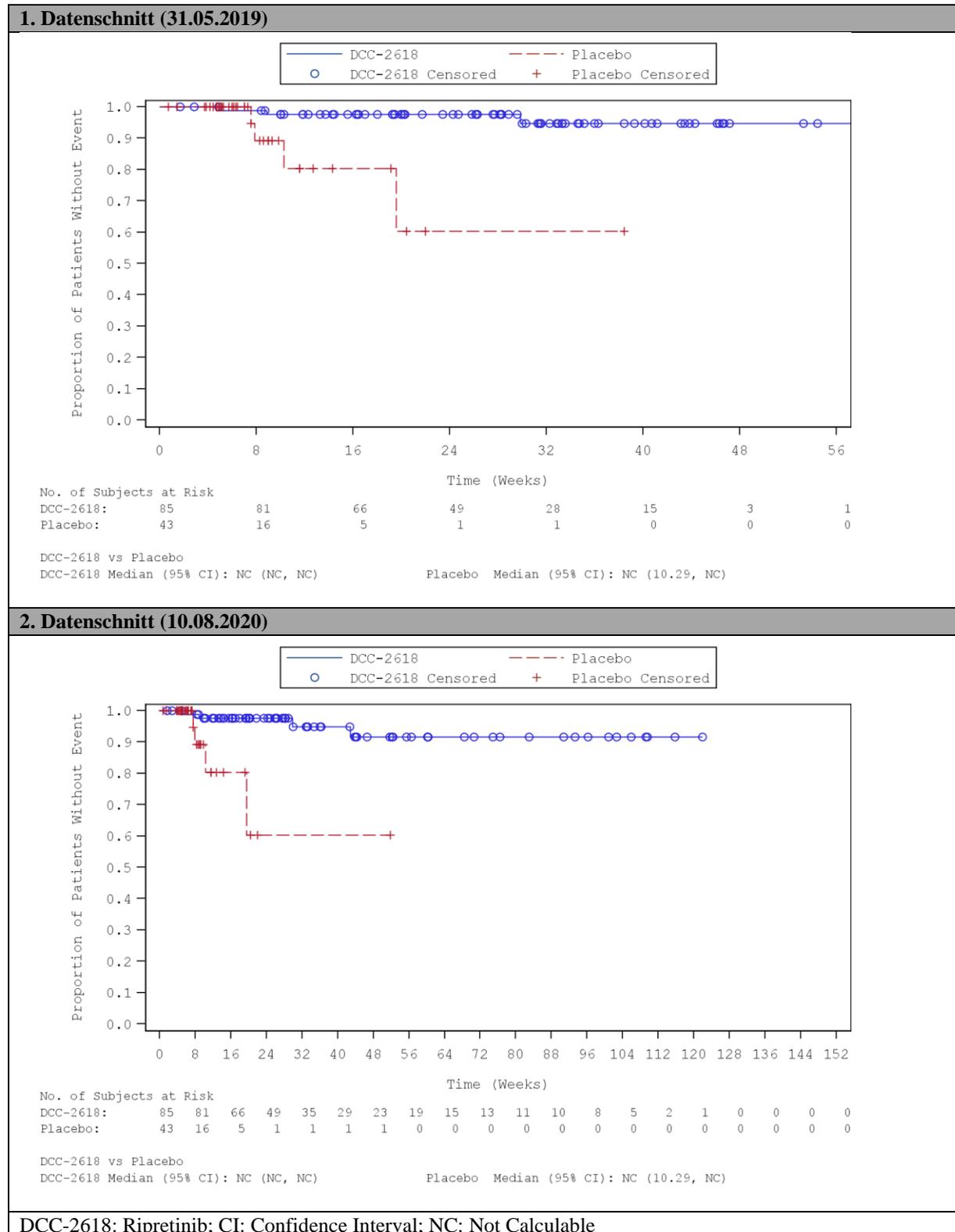


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von SUE des PT Tod (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

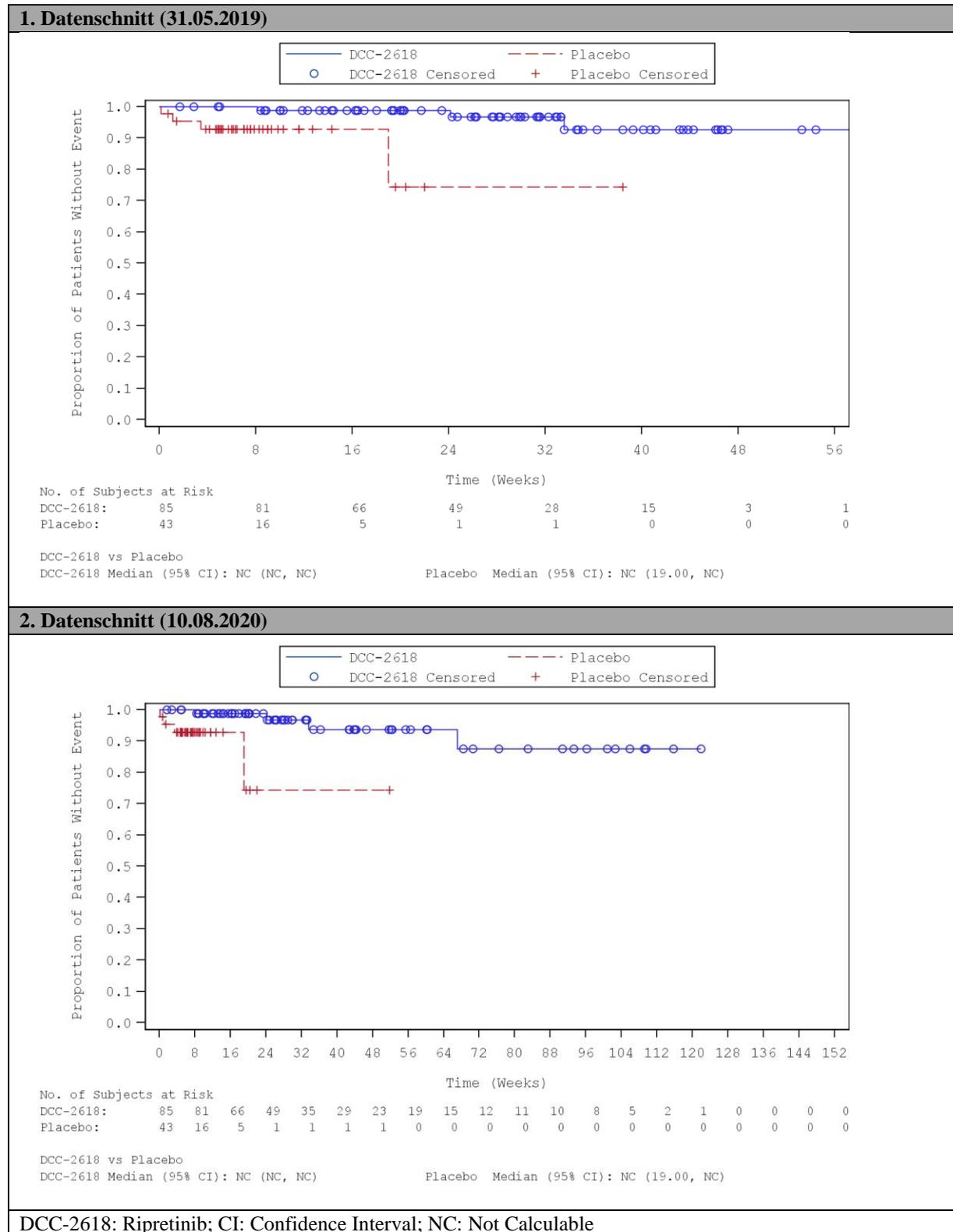


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten von SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

Tabelle 4-68: Anzahl und Anteil der Patienten mit ≥ 1 AESI (1. Datenschnitt [31.05.2019]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Ripretinib 150 mg	Placebo
N	85	43
Anzahl und Anteil der Patienten mit AESI: Plattenepithelkarzinom (1. Datenschnitt [31.05.2019])		
Anzahl Patienten (jeglicher Schweregrad); n (%)	2 (2,35)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 1); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 2); n (%)	2 (2,35)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad ≥ 3); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl und Anteil der Patienten mit AESI: Plattenepithelkarzinom (2. Datenschnitt [10.08.2020])		
Anzahl Patienten (jeglicher Schweregrad); n (%)	3 (3,53)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 1); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 2); n (%)	2 (2,35)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad ≥ 3); n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Anzahl und Anteil der Patienten mit AESI: Aktinische Keratose (1. Datenschnitt [31.05.2019])		
Anzahl Patienten (jeglicher Schweregrad); n (%)	5 (5,88)	1 (2,33)
Anzahl Patienten (Grad 1); n (%)	1 (1,18)	1 (2,33)
Anzahl Patienten (Grad 2); n (%)	4 (4,71)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad ≥ 3); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl und Anteil der Patienten mit AESI: Aktinische Keratose (2. Datenschnitt [10.08.2020])		
Anzahl Patienten (jeglicher Schweregrad); n (%)	5 (5,88)	1 (2,33)
Anzahl Patienten (Grad 1); n (%)	1 (1,18)	1 (2,33)
Anzahl Patienten (Grad 2); n (%)	4 (4,71)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad ≥ 3); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)

INVICTUS	Ripretinib 150 mg	Placebo
N	85	43
Anzahl und Anteil der Patienten mit AESI: Keratoakanthom (1. Datenschnitt [31.05.2019])		
Anzahl Patienten (jeglicher Schweregrad); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 1); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 2); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad \geq 3); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl und Anteil der Patienten mit AESI: Keratoakanthom (2. Datenschnitt [10.08.2020])		
Anzahl Patienten (jeglicher Schweregrad); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 1); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 2); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad \geq 3); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl und Anteil der Patienten mit AESI: Hyperkeratose (1. Datenschnitt [31.05.2019])		
Anzahl Patienten (jeglicher Schweregrad); n (%)	5 (5,88)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 1); n (%)	5 (5,88)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 2); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad \geq 3); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl und Anteil der Patienten mit AESI: Hyperkeratose (2. Datenschnitt [10.08.2020])		
Anzahl Patienten (jeglicher Schweregrad); n (%)	6 (7,06)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 1); n (%)	5 (5,88)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 2); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad \geq 3); n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)

INVICTUS	Ripretinib 150 mg	Placebo
N	85	43
Anzahl und Anteil der Patienten mit AESI: Melanozytennävus (1. Datenschnitt [31.05.2019])		
Anzahl Patienten (jeglicher Schweregrad); n (%)	2 (2,35)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 1); n (%)	2 (2,35)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 2); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad ≥ 3); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
Anzahl und Anteil der Patienten mit AESI: Melanozytennävus (2. Datenschnitt [10.08.2020])		
Anzahl Patienten (jeglicher Schweregrad); n (%)	6 (7,06)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 1); n (%)	5 (5,88)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad 2); n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Anzahl Patienten (Grad ≥ 3); n (%)	0 (0,00)	0 (0,00)
AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); N: Anzahl Patienten in der Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis		

Tabelle 4-69: Zeit bis zum Auftreten von AESI (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation) in Wochen

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis AESI in Wochen: Plattenepithelkarzinom (Jeglicher Schweregrad; 1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	2 (2,35)	0 (0,00)	3639781,970 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Plattenepithelkarzinom (Jeglicher Schweregrad; 2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	3 (3,53)	0 (0,00)	1339000,890 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [80,000; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Aktinische Keratose (Jeglicher Schweregrad; 1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	5 (5,88)	1 (2,33)	0,510 [0,050; 4,900] 0,5594
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [32,143; NA]	NA [6,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Aktinische Keratose (jeglicher Schweregrad; 2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	5 (5,88)	1 (2,33)	0,488 [0,050; 4,770] 0,5377
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [32,143; NA]	NA [6,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

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

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis AESI in Wochen: Keratoakanthom (Jeglicher Schweregrad; 1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000 [1,000; 1,000] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Keratoakanthom (jeglicher Schweregrad; 2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000 [1,000; 1,000] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Hyperkeratose (Jeglicher Schweregrad; 1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	5 (5,88)	0 (0,00)	4924750,960 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Hyperkeratose (jeglicher Schweregrad; 2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	6 (7,06)	0 (0,00)	4924750,960 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [84,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis AESI in Wochen: Melanozytennävus (Jeglicher Schweregrad; 1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	2 (2,35)	0 (0,00)	4210172,470 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Melanozytennävus (jeglicher Schweregrad; 2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	6 (7,06)	0 (0,00)	4052696,550 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [44,000; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
<p>^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)</p>			

Kaplan-Meier Kurven

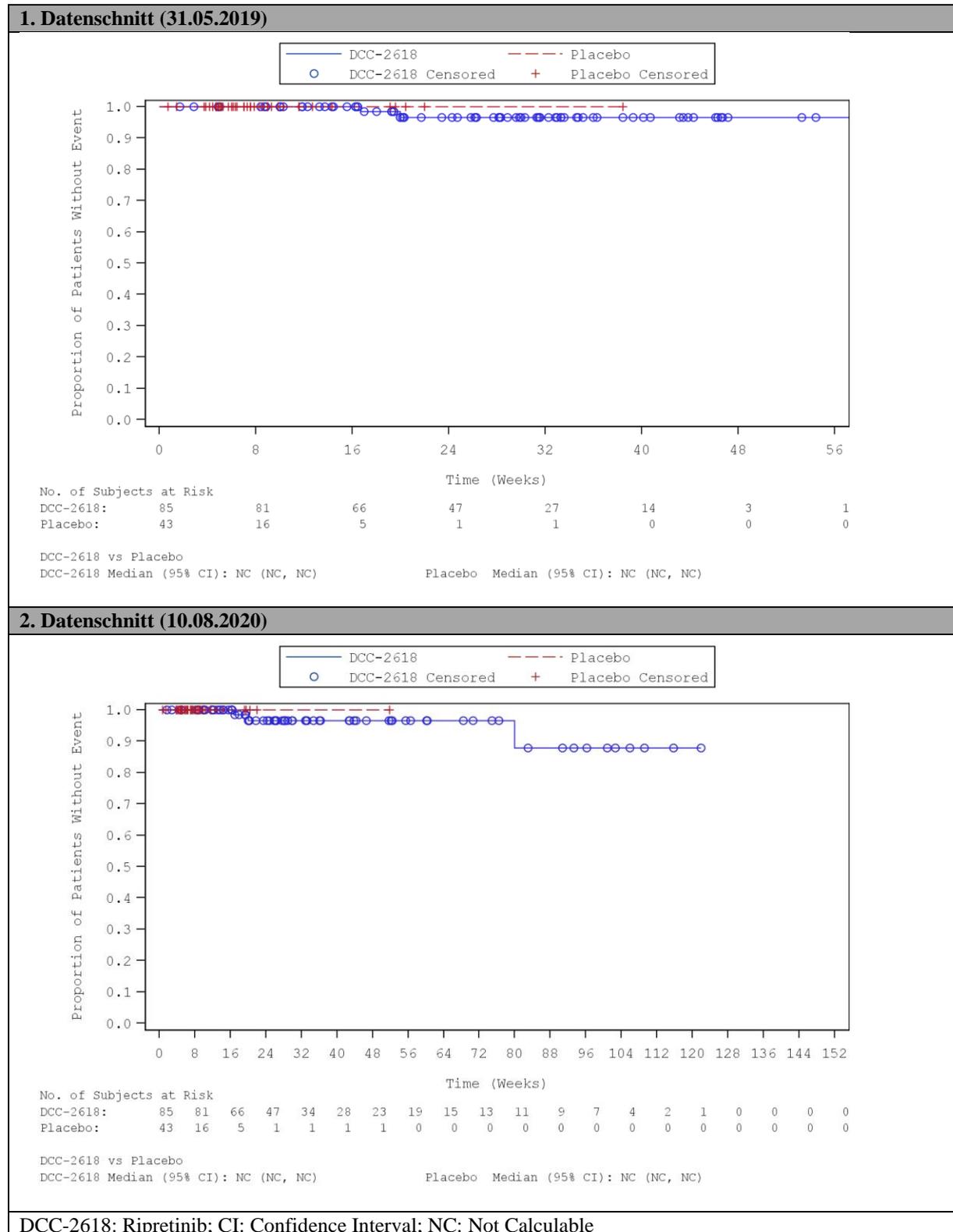


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI Plattenepithelkarzinom (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

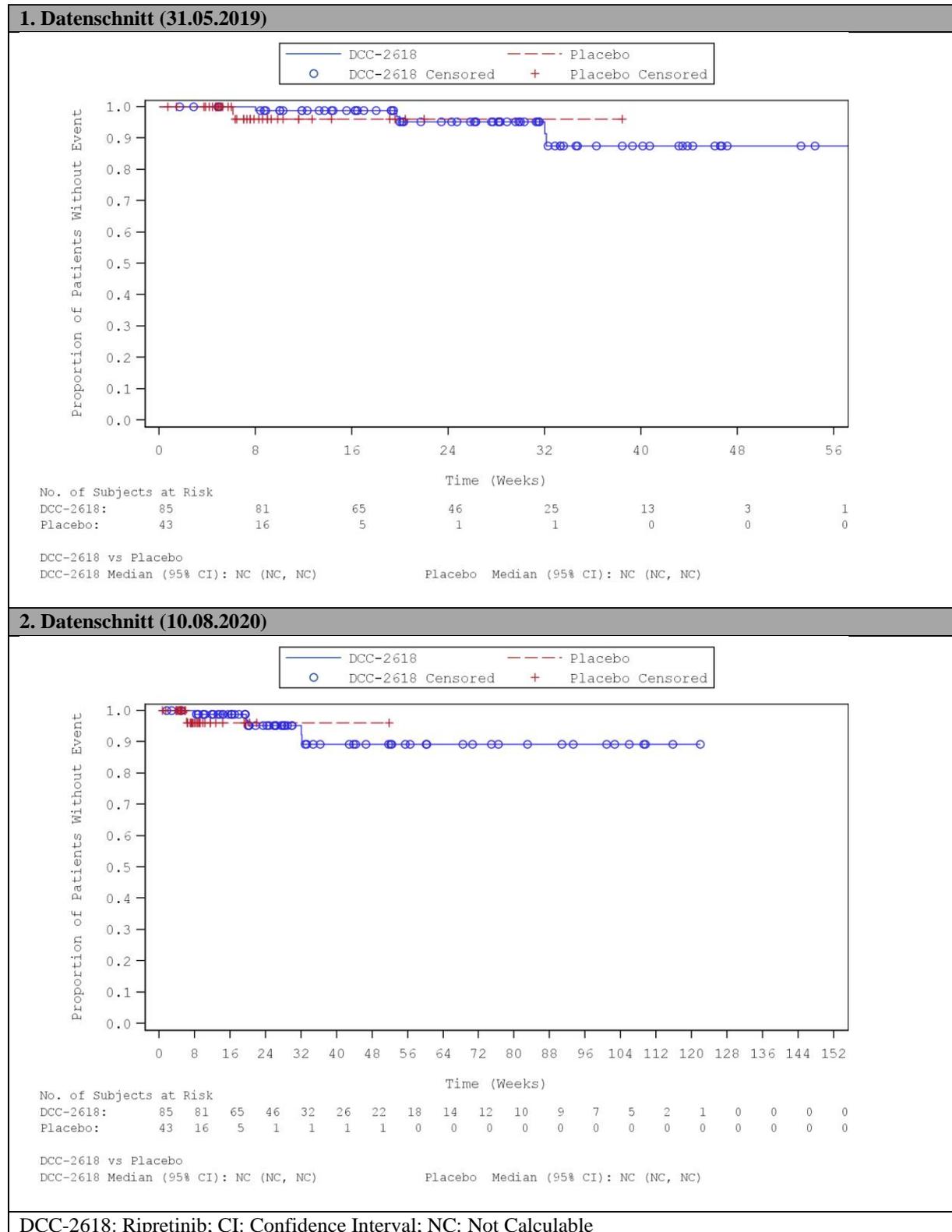


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI Aktinische Keratose (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

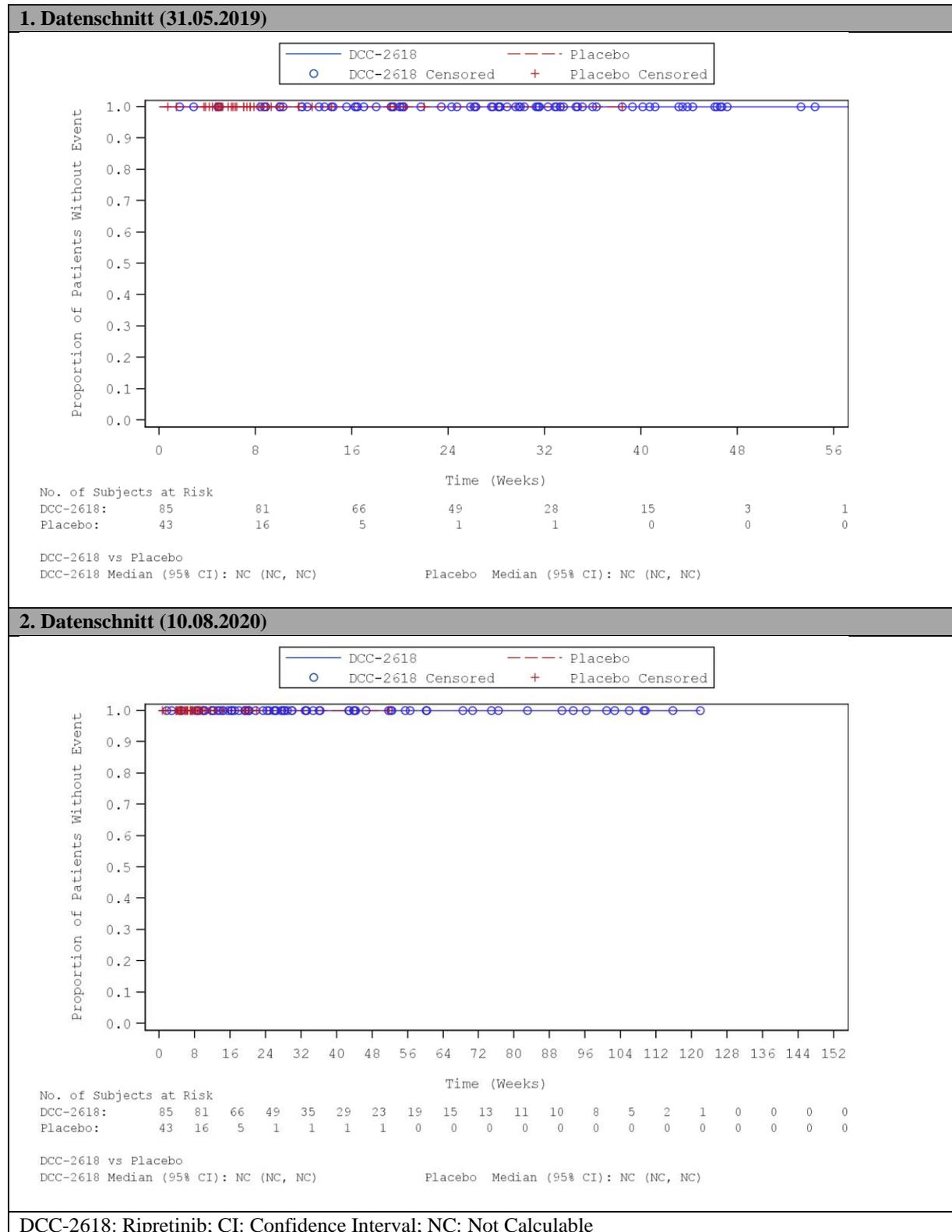


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI Keratoakanthom (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

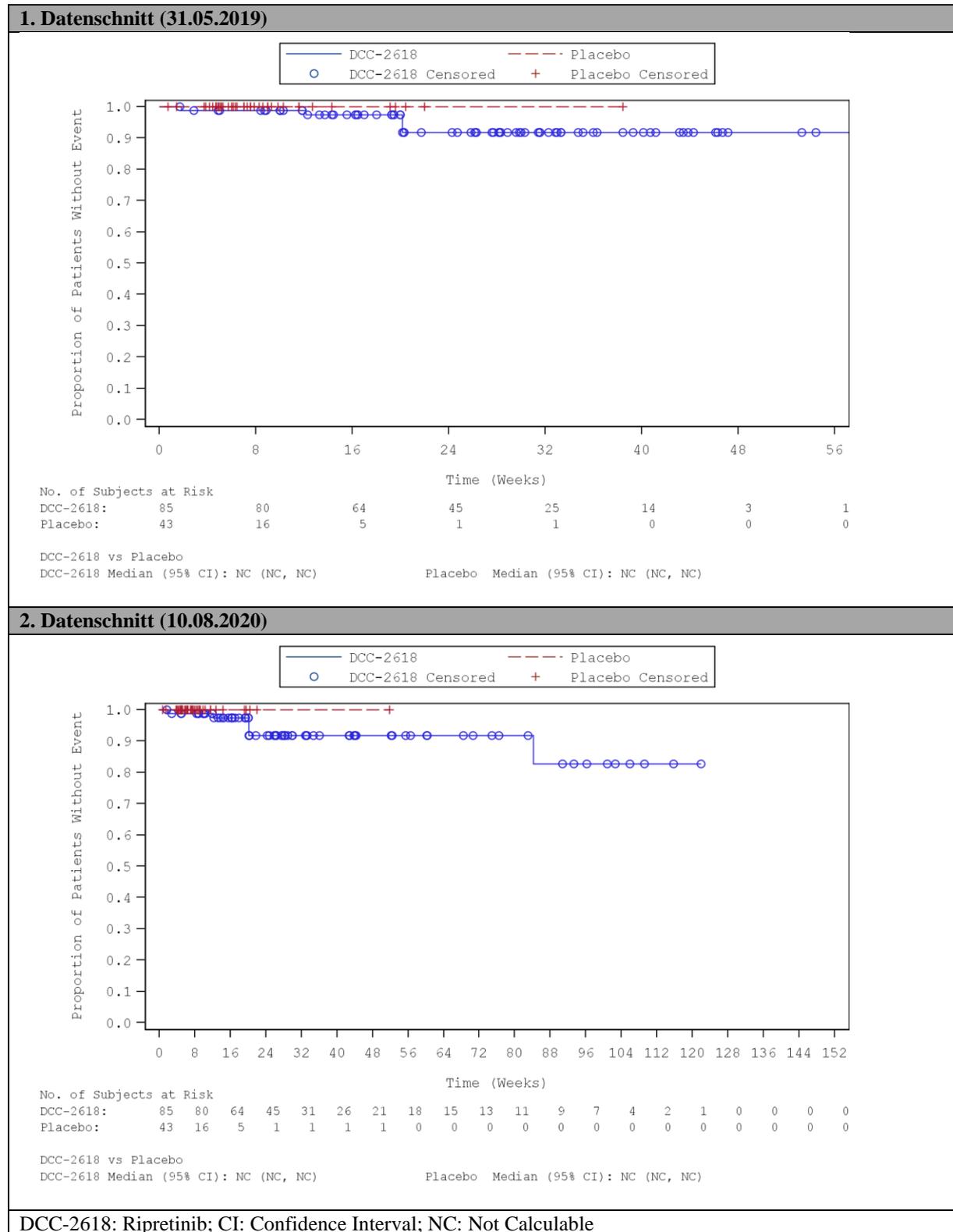


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI Hyperkeratose (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

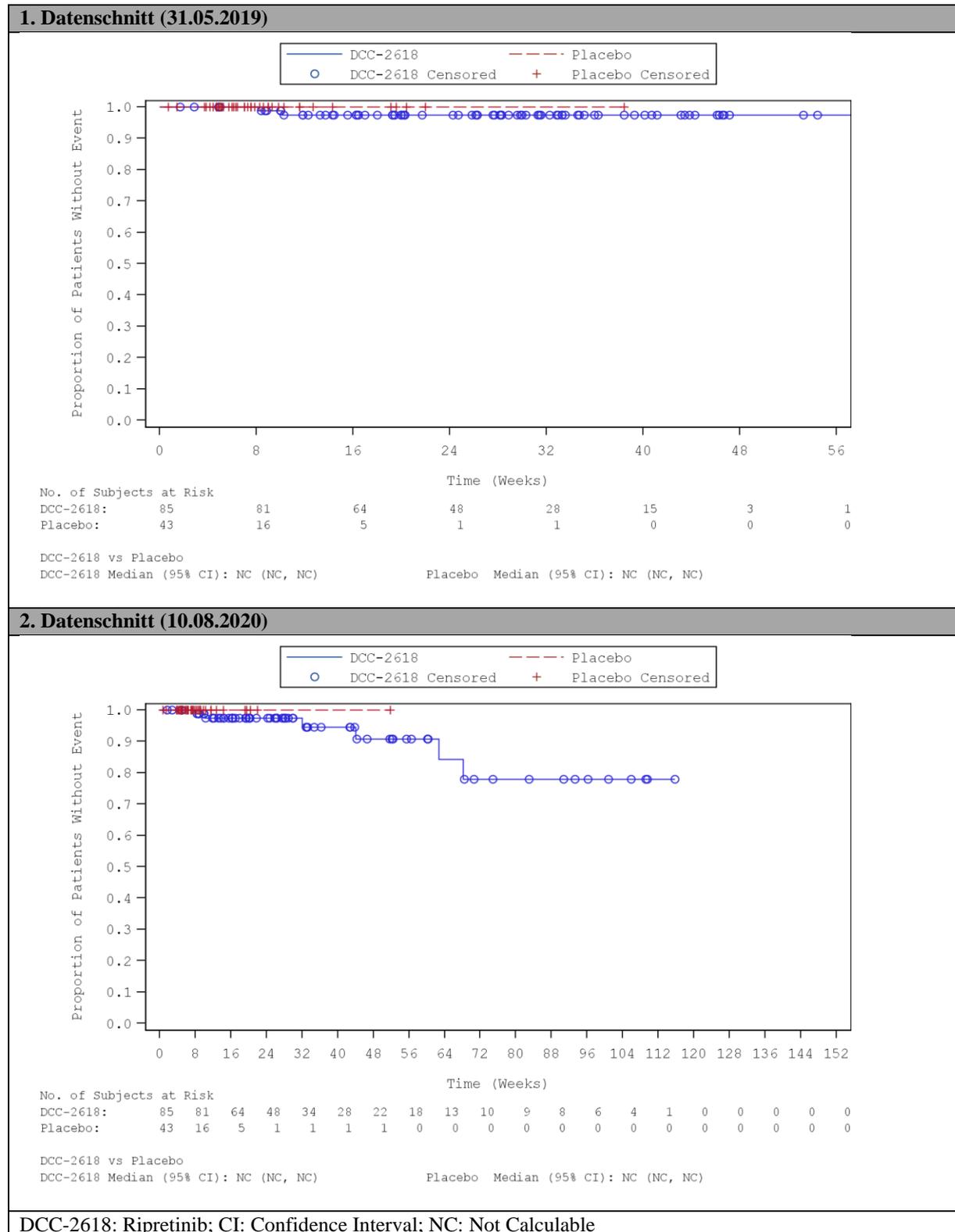


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI Melanozytennävus (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

Tabelle 4-70: Zeit bis zum Auftreten eines AESI (Grad ≥ 3) (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis AESI in Wochen: Plattenepithelkarzinom (Grad ≥ 3; 1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000 [1,000; 1,000] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Plattenepithelkarzinom (Grad ≥ 3; 2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	1 (1,18)	0 (0,00)	1,000 [1,000; 1,000] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [80,000; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Aktinische Keratose (Grad ≥ 3; 1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000 [1,000; 1,000] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Aktinische Keratose (Grad ≥ 3; 2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000 [1,000; 1,000] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis AESI in Wochen: Keratoakanthom (Grad ≥ 3; 1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000 [1,000; 1,000] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Keratoakanthom (Grad ≥ 3; 2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000 [1,000; 1,000] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Hyperkeratose (Grad ≥ 3; 1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000 [1,000; 1,000] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Hyperkeratose (Grad ≥ 3; 2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	1 (1,18)	0 (0,00)	1,000 [1,000; 1,000] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [84,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [84,143; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Melanozytennävus (Grad ≥ 3; 1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000 [1,000; 1,000] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Zeit bis AESI in Wochen: Melanozytennävus (Grad ≥ 3; 2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000 [1,000; 1,000] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
<p>^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet.</p> <p>AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)</p>			

Kaplan-Meier Kurven

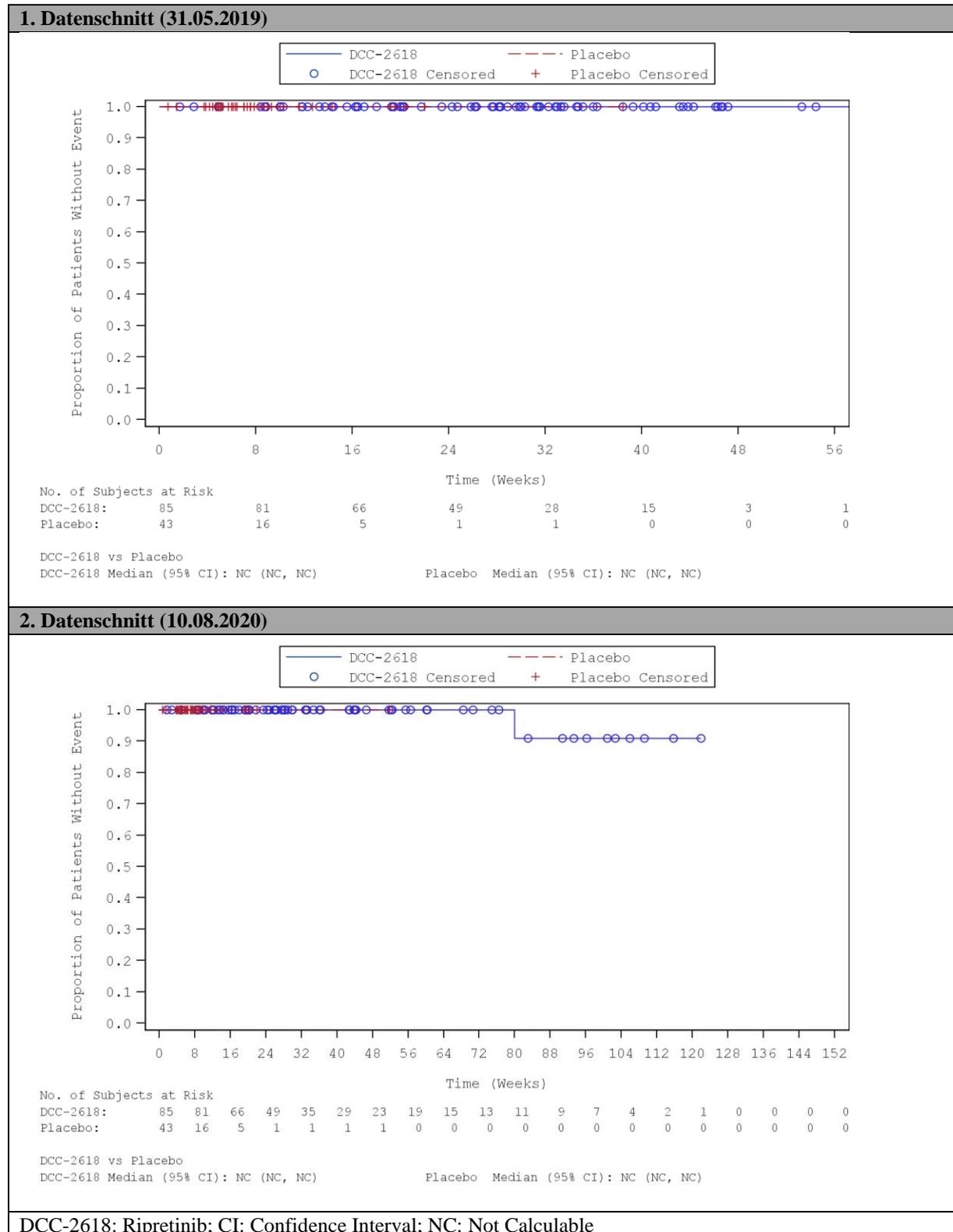


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI (Grad ≥ 3) der Plattenepithelkarzinom (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

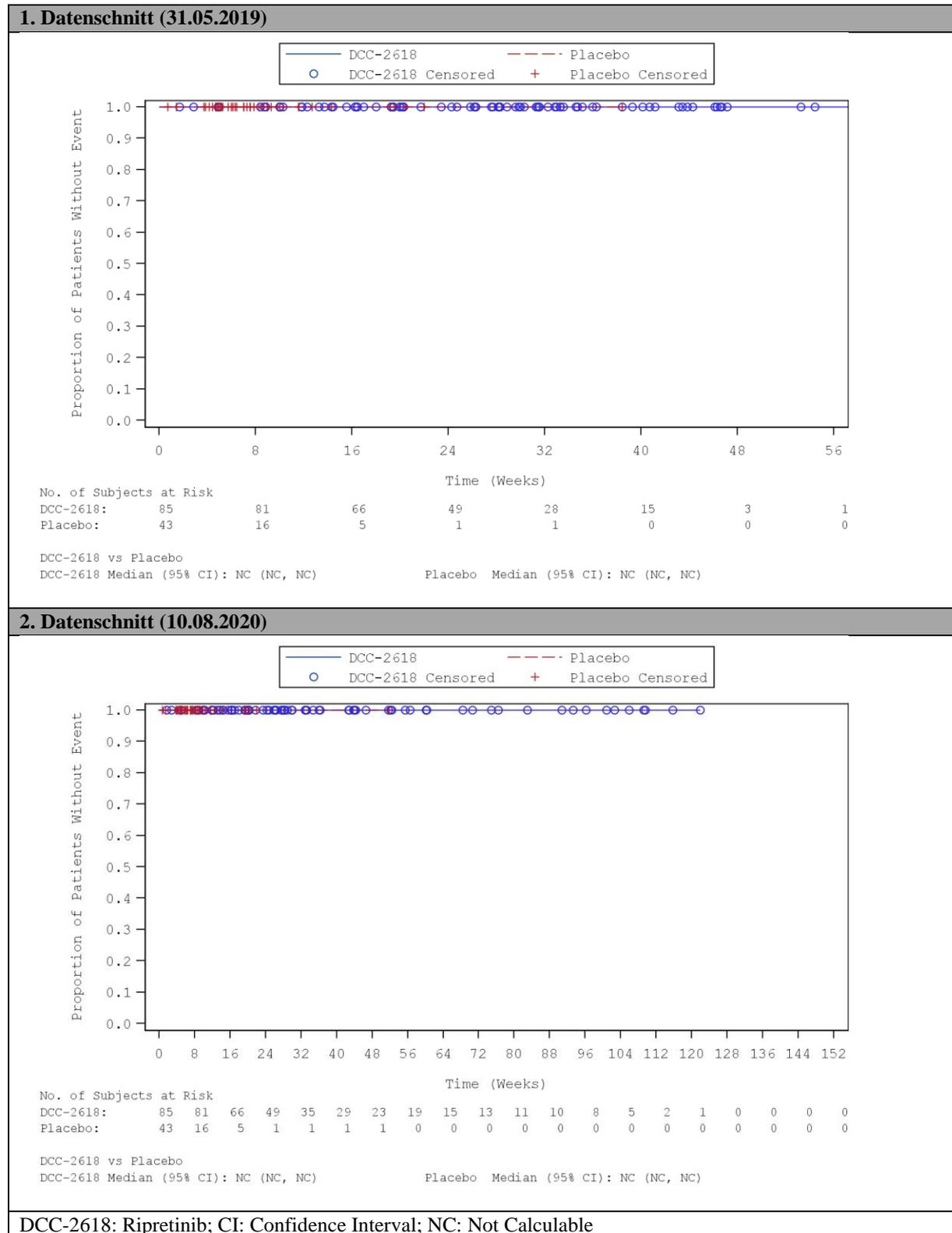


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI (Grad ≥ 3) Aktinische Keratose (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

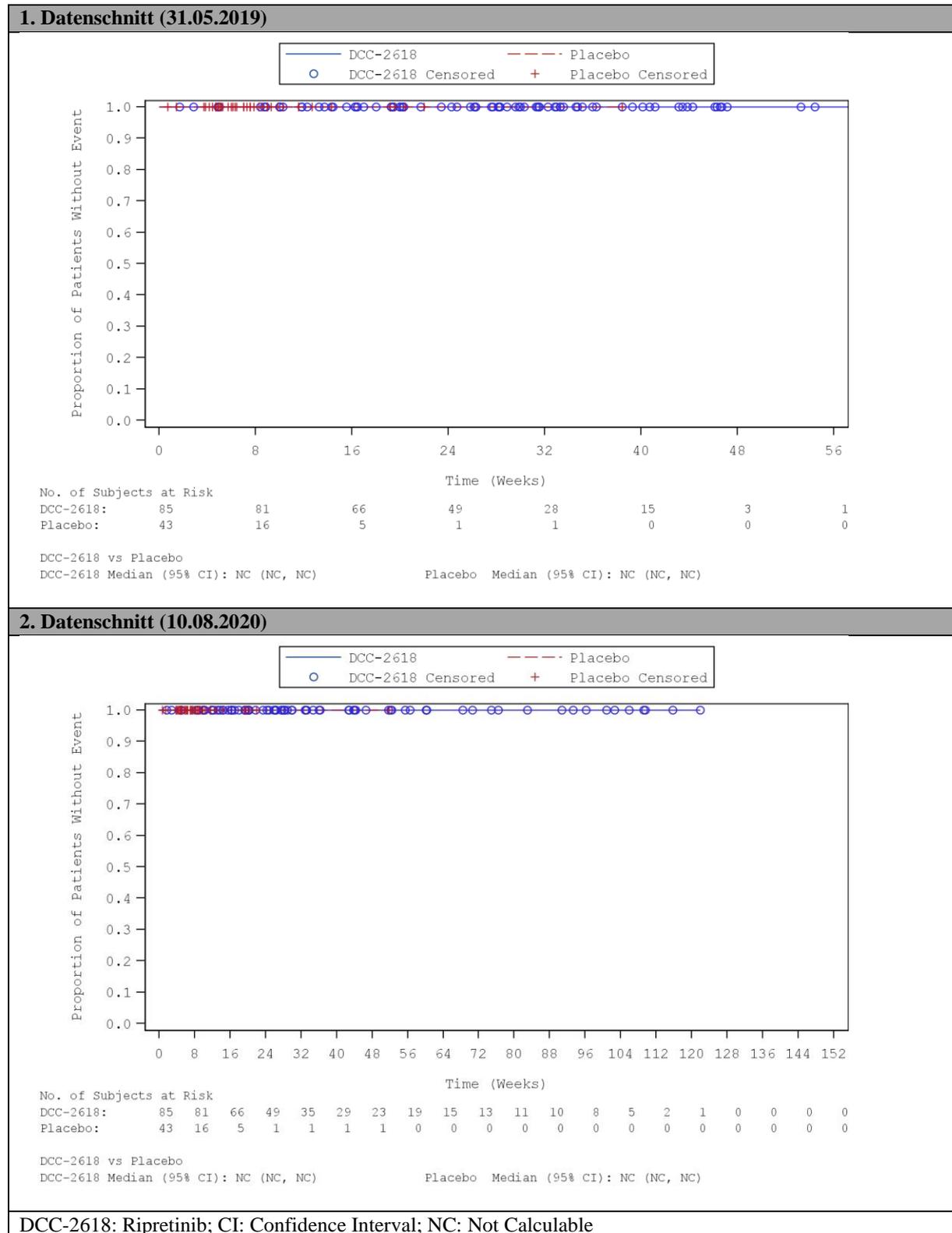


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI (Grad ≥ 3) Keratoakanthom (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

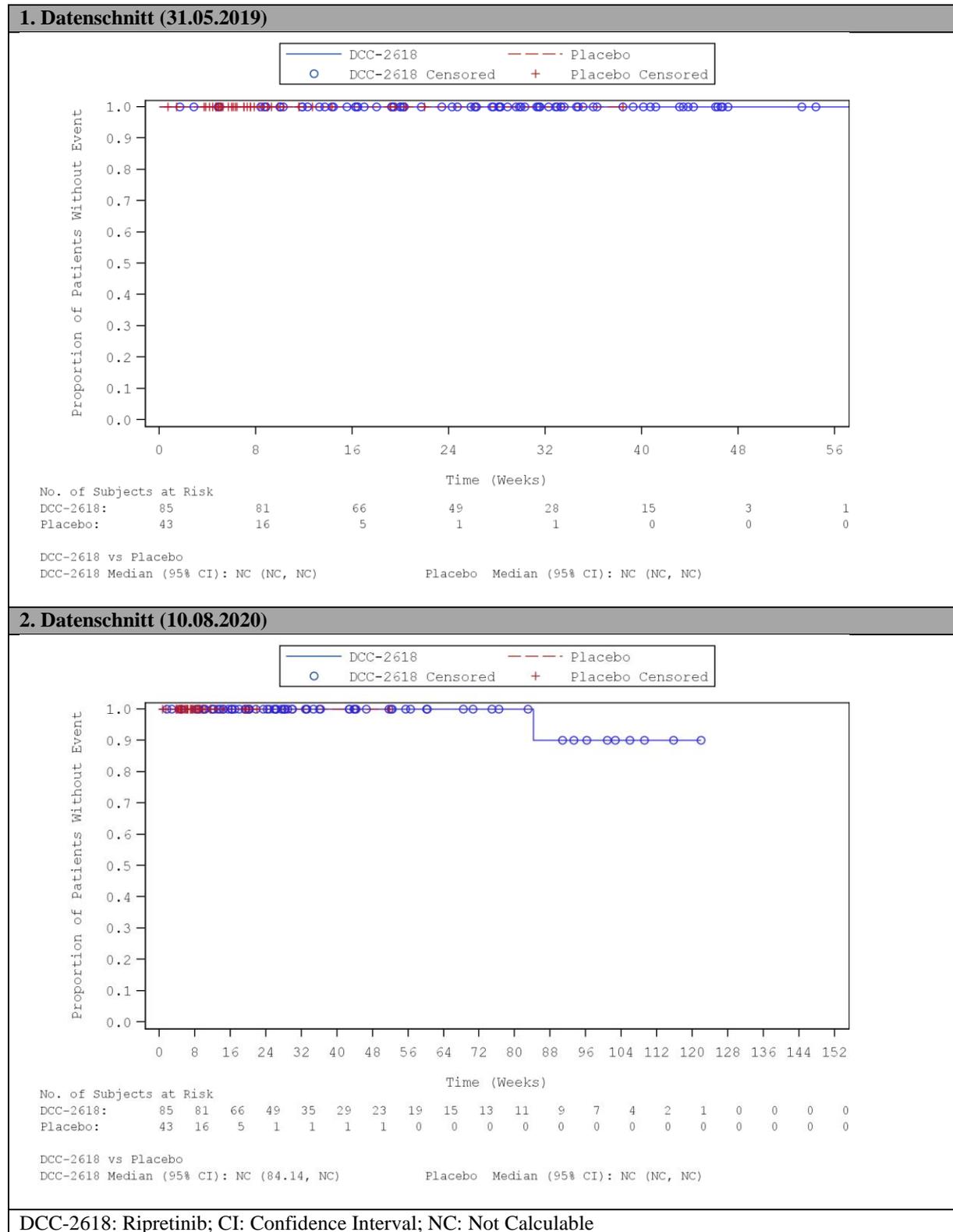


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI (Grad ≥ 3) Hyperkeratose (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

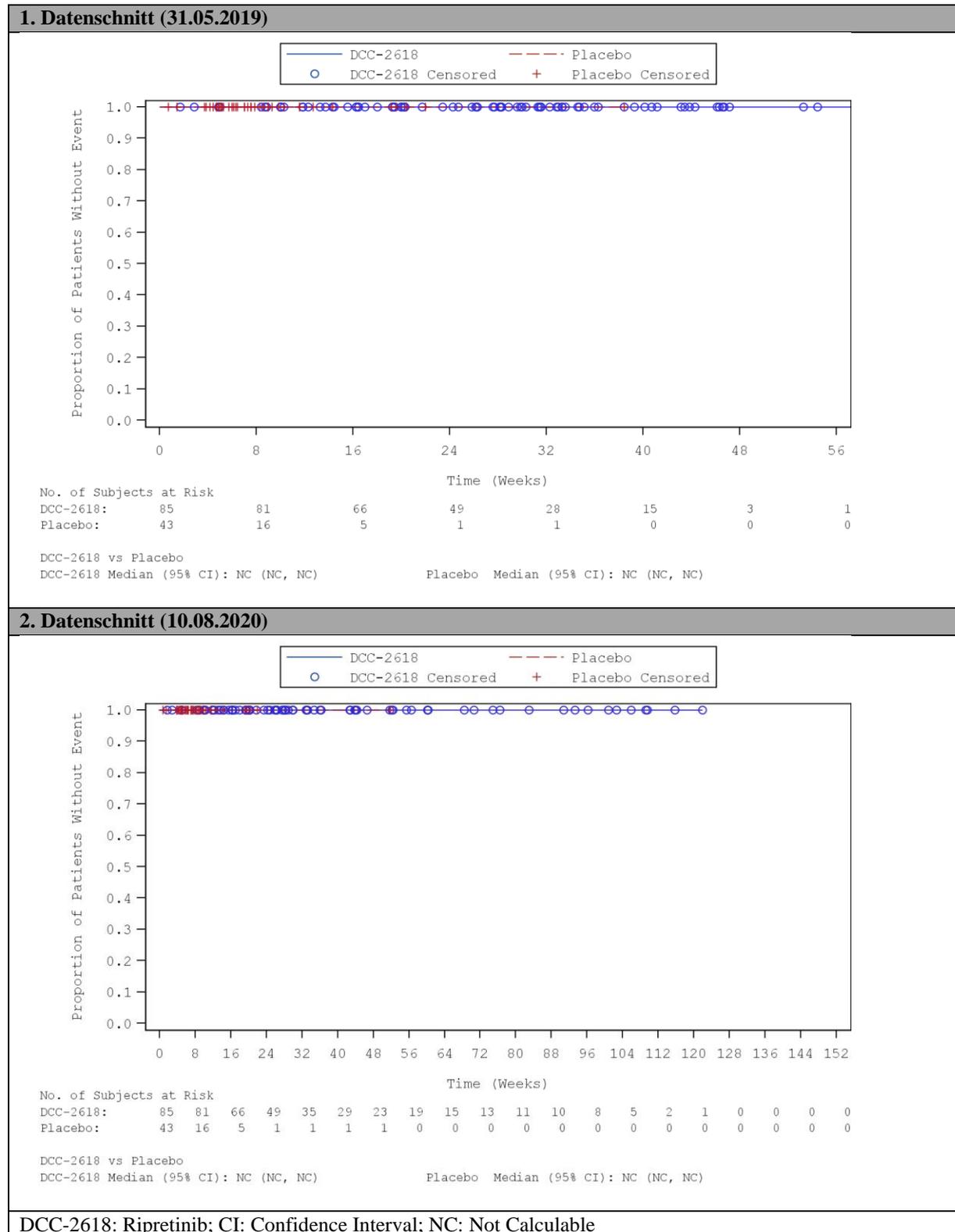


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des AESI (Grad ≥ 3) Melanozytennävus (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

Tabelle 4-71: Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE (1. Datenschnitt [31.05.2019]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

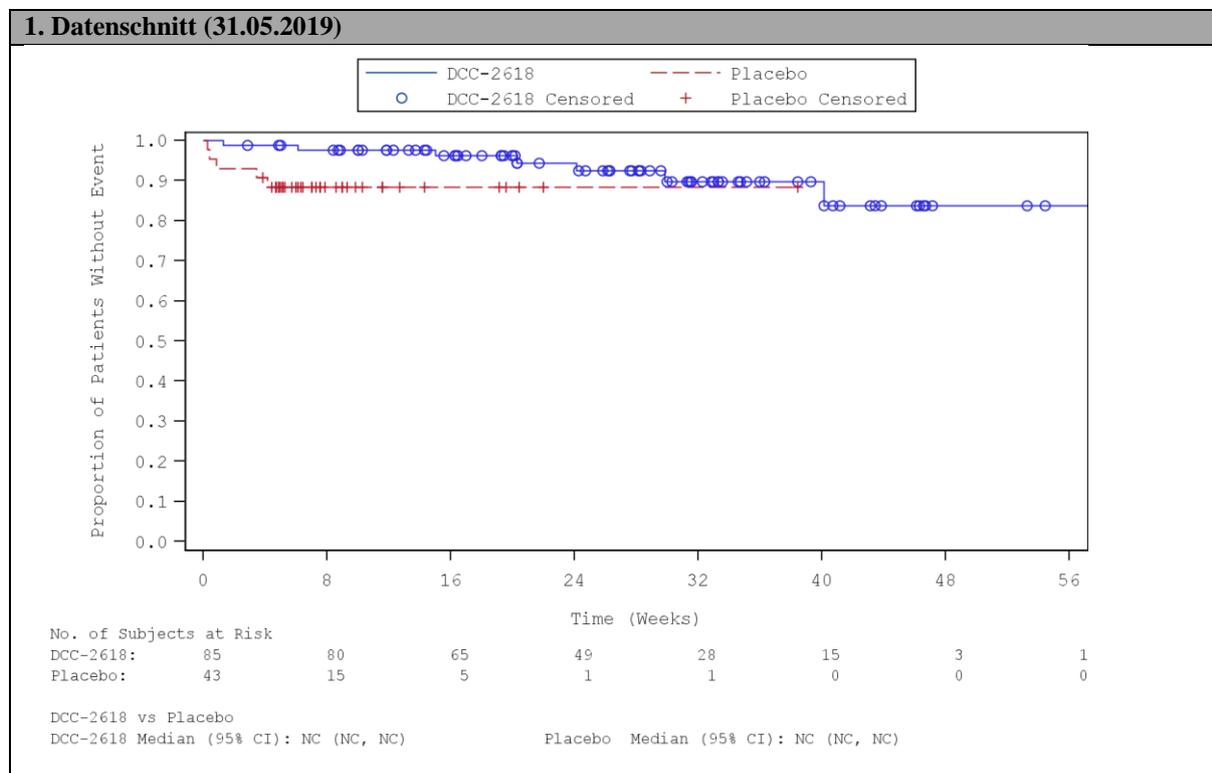
INVICTUS	Ripretinib 150 mg	Placebo
N	85	43
Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE (1. Datenschnitt [31.05.2019])		
Anzahl Patienten; n (%)	7 (8,24)	5 (11,63)
Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE (2. Datenschnitt [10.08.2020])		
Anzahl Patienten; n (%)	7 (8,24)	5 (11,63)
N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-72: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE (1. Datenschnitt [31.05.2019]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis Therapieabbruch aufgrund eines UE in Wochen (1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Ereignisse (%)	7 (8,24)	5 (11,63)	0,260 [0,070; 1,010] 0,0517
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [40,143; NA]	NA [4,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis Therapieabbruch aufgrund eines UE in Wochen (2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Ereignisse (%)	7 (8,24)	5 (11,63)	0,274 [0,070; 1,030] 0,0553
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [40,143; NA]	NA [4,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Kaplan-Meier Kurven



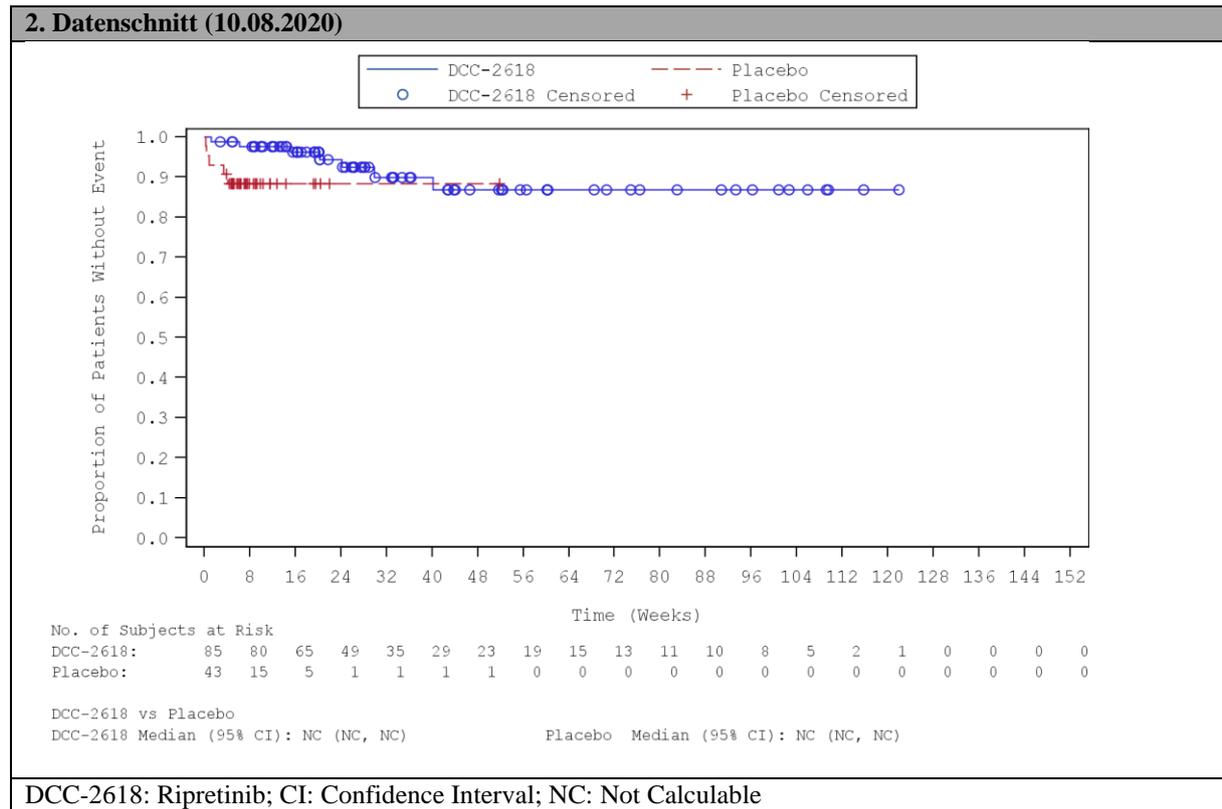


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Therapieabbruch durch ein UE (Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

Tabelle 4-73: Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE nach SOC und PT (Doppelblinde Phase, Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Ripretinib 150 mg	Placebo
N	85	43
Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE (1. Datenschnitt [31.05.2019])		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Anämie; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Herzerkrankungen; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Herzinsuffizienz; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)

INVICTUS	Ripretinib 150 mg	Placebo
N	85	43
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; n (%)	1 (1,18)	2 (4,65)
Abdominalschmerz; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Gastrointestinale Perforation; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Erbrechen; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; n (%)	3 (3,53)	1 (2,33)
Tod; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Ermüdung; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes; n (%)	2 (2,35)	0 (0,00)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen; n (%)	0 (0,00)	2 (4,65)
Genitaler Herpes simplex; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Sepsis; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Harnwegsinfektion durch Pseudomonas; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Frakturen von Gesichtsknochen; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Untersuchungen; n (%)	0 (0,00)	2 (4,65)
Kreatinin im Blut erhöht; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Allgemeinzustand vermindert; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Psychiatrische Erkrankungen; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Verwirrheitszustand; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Akute Nierenschädigung; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)

INVICTUS	Ripretinib 150 mg	Placebo
N	85	43
Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE (2. Datenschnitt [10.08.2020])		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Anämie; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Herzerkrankungen; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Herzinsuffizienz; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; n (%)	1 (1,18)	2 (4,65)
Abdominalschmerz; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Gastrointestinale Perforation; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Erbrechen; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; n (%)	3 (3,53)	2 (4,65)
Asthenie; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Tod; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Ermüdung; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes; n (%)	2 (2,35)	0 (0,00)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen; n (%)	0 (0,00)	2 (4,65)
Genitaler Herpes simplex; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Sepsis; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Harnwegsinfektion durch Pseudomonas; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Frakturen von Gesichtsknochen; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Untersuchungen; n (%)	0 (0,00)	2 (4,65)
Kreatinin im Blut erhöht; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Allgemeinzustand vermindert; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Appetit vermindert; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)

INVICTUS	Ripretinib 150 mg	Placebo
N	85	43
Psychiatrische Erkrankungen; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Verwirrheitszustand; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Akute Nierenschädigung; n (%)	0 (0,00)	1 (2,33)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
Palmar-plantares Erythrodyssaesthesiesyndrom; n (%)	1 (1,18)	0 (0,00)
N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis;		

Zusammenfassende Beschreibung der Sicherheitsdaten der Studie INVICTUS

Bezüglich der Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ wird nachfolgend ausschließlich der 2. Datenschnitt näher beschrieben, da es sich hierbei um die reiferen Daten bezüglich der Sicherheit von Ripretinib handelt. Ein statistisch signifikanter Vorteil trat für Ripretinib im Vergleich zu Placebo für unerwünschte Ereignisse (UE) vom Grad ≥ 3 sowie für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Bei beiden Auswertungen war der Tod eines der wesentlichen Ereignisse, so dass diese Ergebnisse diejenigen für das OS bestätigen. Ohne statistische Signifikanz blieben die Auswertungen für Therapieabbruch aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) jeglichen Grades sowie schwere AESI (Grad ≥ 3).

Auf Ebene der SOC und PT jeglichen Schweregrades trat in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ ein statistisch signifikanter Nachteil auf (HR: 2,50; 95 %-KI: 1,27; 4,94; $p = 0,0082$, primär getrieben durch den ebenfalls statistisch signifikanten Nachteil für Ripretinib für den zugehörigen PT „Alopezie“). Derartige statistisch signifikante Unterschiede sind bei einem Vergleich einer hoch potenten, aktiven Behandlung mit Placebo erwartbar, so dass hier die qualitative Betrachtung der aufgetretenen Ereignisse im Vordergrund steht.

Auf der anderen Seite zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ripretinib für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR: 0,29; 95 %-KI: 0,11; 0,75; $p = 0,0111$) und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR: 0,30; 95 %-KI: 0,15; 0,58; $p = 0,0004$) sowie für den PT „Bauch aufgetrieben“ (HR: 0,12; 95 %-KI: 0,03; 0,61; $p = 0,0101$). Bei den UE vom Grad ≥ 3 zeigen sich ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Ripretinib. Dabei zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR: 0,28; 95 %-KI: 0,11; 0,74; $p = 0,0096$), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR: 0,23; 95 %-KI:

0,05; 0,99; $p = 0,0492$) und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR: 0,11; 95 %-KI: 0,01; 0,97; $p = 0,0464$).

Gleiches gilt für das Auftreten der SUE mit signifikanten Vorteilen in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR: 0,10; 95 %-KI: 0,02; 0,60; $p = 0,0114$). Hinsichtlich der AESI zeigt sich für keinen der relevanten PT ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Die mit statistischer Signifikanz zuungunsten von Ripretinib aufgetretenen Ergebnisse stehen im Einklang mit dem im Rahmen der Zulassung von Ripretinib beurteilten und in Form des Abschnitts 4.8 (Fachinformation) dargestellten Sicherheitsprofils, welches durch die EMA auch als aus klinischer Sicht akzeptabel und günstig mit beherrschbaren Nebenwirkungen eingestuft wurde [1]. Insgesamt haben nur wenige Patienten die Studie aufgrund von UE abgebrochen – 7 Patienten (8,24 %) unter Ripretinib und 5 Patienten (11,63 %) unter Placebo.

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

Es liegt für die Bewertung von Ripretinib nur die Studie INVICTUS vor, es wurden dementsprechend keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten

¹⁶ unbesetzt

Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -74 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Für Orphan Drugs ist gemäß Anlage II.1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig (Abschnitt 3.1) [4]. Auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen wird daher innerhalb dieses Dossiers verzichtet.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-75 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Studie	zugehörige Quellen		
	Studienbericht ja/nein [Zitat]	Registereintrag ja/nein [Zitat]	Publikation ja/nein [Zitat]
INVICTUS	ja [33]	ja [29-32]	ja [25-28; 34]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

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

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Das Ziel dieser frühen Nutzenbewertung ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ripretinib (QINLOCK®), zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben [1].

Ripretinib ist die erste zur Behandlung des fortgeschrittenen GIST ab der Viertlinien-Therapie zugelassene Wirkstoff und erhielt am 12.10.2017 den Orphan Drug Status durch die Europäische Kommission [2]. Am 07.10.2021 erfolgte die Bestätigung der Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Der Zusatznutzen von Ripretinib gilt bereits durch die erfolgreiche Zulassung als belegt [3]. Infolgedessen müssen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V keine Nachweise über einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zVT erbracht werden. Allein das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Patientenpopulation, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, zu belegen (VerfO des G-BA 5. Kap. § 12 [4]).

Evidenzstufe und Verzerrungspotenzial

Grundlage des hier vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ripretinib (QINLOCK®) in der Indikation „Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben“ ist die interventionelle, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 pivotale Zulassungsstudie INVICTUS. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5 (6) im 5. Kapitel der Verfo des G-BA entspricht die Studie INVICTUS der Evidenzstufe Ib.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken sowie durch eine systematische bibliografische Literaturrecherche sichergestellt.

Innerhalb der Studie INVICTUS wurden patientenrelevante Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Insgesamt ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat und es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es ist daher von einer hohen Aussagekraft und Qualität der Studie auszugehen. Die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte waren valide.

Vergleichstherapie und Endpunkte

Die Studie INVICTUS zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Ripretinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC bei Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben.

Zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Ripretinib wird die gesamte Studienpopulation der Studie INVICTUS herangezogen. Die Ergebnisse der Studie INVICTUS können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Ripretinib erfolgt auf Basis von Endpunkten der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind dabei als valide und patientenrelevant einzustufen (Abschnitt 4.2.5.2).

In der Gesamtschau haben aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der Studie INVICTUS die erbrachten Nachweise zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Ripretinib eine hohe Validität und Aussagekraft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Basierend auf dem Status als Orphan Drug gelten der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Ripretinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als belegt, weshalb im Folgenden allein das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens des Arzneimittels bewertet wird.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Ripretinib erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie INVICTUS. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ripretinib wird auf Basis der Datenschnitte vom 31.05.2019 und vom 10.08.2020 abgeleitet. Die Ergebnisse des Datenschnittes vom 15.01.2021 werden unterstützend für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt.

Die nachfolgende Tabelle 4-2 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen:

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Studienergebnisse

Endpunkt	Ripretinib vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Mortalität		
<i>OS</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,423; [0,270; 0,670]; p = 0,0002 2. Datenschnitt: HR = 0,357; [0,210; 0,620]; p = 0,0003	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Fazit zur Mortalität		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität		
<i>PFS</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,152; [0,090; 0,250]; p < 0,0001 2. Datenschnitt: HR = 0,165; [0,100; 0,270]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>TTP</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,159; [0,090; 0,270]; p < 0,0001 2. Datenschnitt: HR = 0,171; [0,100; 0,290]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>ORR</i>	1. Datenschnitt: RR = 8,90; [0,53; 150,63]; p = 0,1300 2. Datenschnitt: RR = 10,99; [0,66; 183,25]; p = 0,0950	Kein statistisch signifikanter Unterschied
<i>DCR</i>	1. Datenschnitt: RR = 3,68; [2,03; 6,68]; p < 0,0001 2. Datenschnitt: RR = 3,68; [2,03; 6,68]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Verschlechterung der EQ-5D-5L VAS um eine Responderschwelle von ≥ 15 mm^c		
<i>EQ-5D-5L VAS</i>	1. Datenschnitt HR = 0,402; [0,210; 0,772]; p = 0,0062 2. Datenschnitt: HR = 0,405; [0,210; 0,776]; p = 0,0065	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Symptomskalen Scores um eine MID von ≥ 10 Punkten^c		
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,428; [0,220; 0,849]; p = 0,0151 2. Datenschnitt: HR = 0,428; [0,220; 0,849]; p = 0,0151	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Fazit zur Morbidität		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Ripretinib vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30: Funktionsskalen Scores um eine MID von ≥ 10 Punkten ^c		
<i>Physische Funktion</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,484; [0,270; 0,871]; p = 0,0156 2. Datenschnitt: HR = 0,492; [0,270; 0,883]; p = 0,0174	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Rollenfunktion</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,568; [0,330; 0,966]; p = 0,0368 2. Datenschnitt: HR = 0,563; [0,330; 0,958]; p = 0,0341	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<i>Kognitive Funktion</i>	1. Datenschnitt: HR = 0,517; [0,290; 0,937]; p = 0,0297 2. Datenschnitt: HR = 0,534; [0,300; 0,961]; p = 0,0362	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Fazit zur Lebensqualität		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit		
UE (Gesamtraten)		
≥ 1 UE	2. Datenschnitt: HR = 1,487; [1,020; 2,170]; p = 0,0396	Rein deskriptive Darstellung, da auch nicht patientenrelevante Komponenten enthalten sind.
≥ 1 UE (Grad ≥ 3)	2. Datenschnitt: HR = 0,554; [0,320; 0,950]; p = 0,0312	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
≥ 1 SUE	2. Datenschnitt: HR = 0,336; [0,180; 0,630]; p = 0,0007	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
UE nach SOC und PT ^d		
<i>Bauch aufgetrieben (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,125; [0,030; 0,610]; p = 0,0101	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,297; [0,150; 0,580]; p = 0,0004	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,288; [0,110; 0,750]; p = 0,0111	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen

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

Endpunkt	Ripretinib vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 2,503; [1,270; 4,940]; p = 0,0082	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
<i>Alopezie (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 7,053; [1,700; 29,340]; p = 0,0072	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
Schwere UE nach SOC und PT^d		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,283; [0,110; 0,740]; p = 0,0096	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Tod (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,118; [0,030; 0,530]; p = 0,0054	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,229; [0,050; 0,990]; p = 0,0492	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,112; [0,010; 0,970]; p = 0,0464	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Akute Nierenschädigung (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,112; [0,010; 0,970]; p = 0,0464	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
SUE nach SOC und PT^d		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,134; [0,040; 0,490]; p = 0,0026	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Tod (PT)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,118; [0,030; 0,530]; p = 0,0054	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</i>	2. Datenschnitt: HR = 0,101; [0,020; 0,600]; p = 0,0114	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
UE von besonderem Interesse		
In der Studie INVICTUS sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>UE von besonderem Interesse</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		

Endpunkt	Ripretinib vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Therapieabbrüche aufgrund von UE		
In der Studie INVICTUS sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
Fazit zur Sicherheit		Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen
<p>Hinweis: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden für die Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Datenschnitte vom 31.05.2019 und vom 10.08.2020 herangezogen. Für die Endpunktkategorie Sicherheit wird der Datenschnitt vom 10.08.2020 herangezogen.</p> <p>^a Die Berechnung des RR beruhte auf der Vierfeldertafel. In dem Fall, dass in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), wurde gemäß den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur von 0,5 für jede der entsprechenden Zellen vorgenommen. Der p-Wert wird über einen 2-seitigen statistischen Test aus dem jeweiligen statistischen Modell (logistisch für das RR) mit einem Signifikanzlevel von 0,05 für die Auswertung der Therapieunterschiede berechnet.</p> <p>^b Das HR, das 95 %-KI und der p-Wert basierten auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, für die Endpunkte OS, PFS und TTP adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren und der Behandlung, für die weiteren Ereigniszeitanalysen ohne Adjustierung nach den Stratifizierungsfaktoren. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.</p> <p>^c Für die Ableitung des Zusatznutzens werden nur die Skalen des Fragebogens herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde und eine Verschlechterung im Sinne eines Nachteils für den Patienten auftrat.</p> <p>^d Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden UE nach SOC und PT herangezogenen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference (minimaler relevanter Unterschied); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTP: Time to Progression (Zeit bis zur Progression); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Allgemeiner Hinweis

Aufgrund der deutlich unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern während der doppelblinden Phase in den beiden Studienarmen (1. Datenschnitt: Ripretinib: 26,1 Wochen, Placebo: 9,6 Wochen; 2. Datenschnitt: 39,2 Wochen, Placebo: 9,9 Wochen) werden nachfolgend für die Ableitung des Zusatznutzens – soweit relevant – die Überlebenszeitanalysen basierend auf dem HR herangezogen.

Mortalität

Als Endpunkt für die Kategorie „Mortalität“ stehen aus der Studie INVICTUS Daten für den Endpunkt OS zur Verfügung. Für diesen Endpunkt zeigt sich über alle Datenschnitte hinweg konsistent ein deutlicher, statistisch signifikanter (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$) und in dieser Größenordnung bisher nicht erreichter Vorteil für Ripretinib gegenüber der Kontrollgruppe. Die Mortalität ist gemäß der Verfo des G-BA ein patientenrelevanter und direkt messbarer Endpunkt [4]. Gerade bei schwersten Erkrankungen wie fortgeschrittenem GIST mit einer

hohen Sterblichkeitsrate ist diese Patientenrelevanz evident. Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [6].

Da es sich beim Gesamtüberleben um einen der Zielgrößenkategorie „Gesamtmortalität“ zuzuordnenden Endpunkt handelt, ergibt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ripretinib.

Morbidität

Unter dem Oberbegriff „Ansprechen“ werden für die Kategorie „Morbidität“ Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt: PFS, TTP, DCR. Alle Endpunkte werden jeweils in Bezug auf die Bewertung mittels IRR dargestellt.

Progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur Progression

Die für das PFS beobachteten Ergebnisse bestätigen den bereits im Rahmen des OS beobachteten deutlichen und statistisch signifikanten Vorteil für Ripretinib. Das Risiko einer Krankheitsprogression ist über alle Datenschnitte hinweg erheblich niedriger für mit Ripretinib behandelte Patienten. Für Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, standen bis zur Zulassung von Ripretinib keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Deshalb waren die Patienten nach Progression unter der Drittlinien-Therapie mit einer sehr belastenden End-of-Life Situation konfrontiert. Ripretinib wurde aufgrund des neuen Wirkmechanismus bereits vor der Zulassung in Europa in der Leitlinie der ESMO als die einzige Therapiemöglichkeit für Patienten der Viertlinie aufgenommen worden, um die Therapielücke nach einem Scheitern der Drittlinien-Therapie zu schließen [8-10].

Die Feststellung einer Progression ist für den Patienten dennoch weiterhin mit einer hohen psychischen wie auch körperlichen Belastung verbunden. Diese Krankheitsprogression zu einem sehr späten Zeitpunkt der Erkrankung wirkt sich oft auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wie auch auf die kognitive und soziale Funktion aus [11; 12]. Darüber hinaus zeigten GIST-Patienten mit einer hohen Angst vor einer Progression auch funktionale Einschränkungen [11-13]. Es können im späteren Verlauf der Erkrankung starke Blutungen, Tumorrupturen oder auch ein Darmverschluss auftreten, die Notfalloperationen und anschließend eine Hospitalisierung nach sich ziehen. Blutungen in den Darm, in die Bauchhöhle oder in den Tumor können zudem zu einer akuten oder chronischen Anämie führen [14]. Ein fortgeschrittenes GIST führt so im schlimmsten Fall dazu, dass die Symptome es unmöglich machen, das Haus zu verlassen. Somit ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV die Verbesserung der Symptome und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch das Ansprechen, einschließlich der Verhinderung bzw. dem Hinauszögern einer Progression der Erkrankung, als patientenrelevant zu bewerten [6].

Die Krankheitsprogression stellt für die Patienten somit ein direkt patientenrelevantes und einschneidendes Ereignis dar. Daher wird das PFS der Zielgrößenkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet. Unter Berücksichtigung

der Ergebnisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ripretinib.

Krankheitskontrollrate

Sowohl zum 1. als zum 2. Datenschnitt zeigte sich das identische Ergebnis bezüglich der DCR und somit ein sehr deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Ripretinib: Mehr als dreimal so viele Patienten erreichten unter der Behandlung mit Ripretinib im Vergleich zu Placebo mindestens eine Stabilisierung ihrer Erkrankung. Das Hinauszögern einer Progression, einschließlich der Stabilisierung der Erkrankung (Stopp des Progresses), ist bei gleichzeitig guter Verträglichkeit das primäre Ziel im Anwendungsgebiet. Das Wissen, dass ein Medikament in der Lage ist, dieses Hinauszögern/Stabilisieren zu verursachen, ist für einen Patienten von hohem Wert und so werden das PFS und die Ansprechraten von den europäischen wie amerikanischen Richtlinien der Zulassungsbehörden als patientenrelevante Endpunkte anerkannt [15; 16]. Neben einem partiellen Ansprechen stellt selbst das Stabilisieren der Erkrankung einen bedeutenden Erfolg innerhalb dieser Therapielinie mit schwerkranken Patienten dar und geht mit einer hohen Patientenzufriedenheit und -relevanz einher. Somit ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV die Verbesserung der Symptome und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch das Ansprechen, einschließlich der Stabilisierung der Erkrankung, auf eine Therapie mit Ripretinib, als patientenrelevant zu bewerten [6].

Das Ansprechen, einschließlich der Stabilisierung der Erkrankung, stellt für die Patienten somit ein direkt patientenrelevantes und einschneidendes Ereignis dar. Daher wird die DCR der Zielgrößenkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ripretinib.

EQ-5D VAS

Einen weiteren patientenrelevanten Endpunkt für die Kategorie „Morbidity“ stellt die Auswertung der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL Five-Dimension Five-Level (EQ-5D-5L) Fragebogens dar. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine Überlebenszeitanalyse mittels Responderschwelle von 15 % der Skalenspannweite (das entspricht einer Veränderung um 15 mm) in Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verwendet [7]. Auf der EQ-5D VAS bedeutet ein Anstieg des Scores eine Verbesserung, eine Verringerung des Scores dementsprechend eine Verschlechterung des Gesundheitszustands.

Ripretinib erreicht hinsichtlich der Verschlechterung des Gesundheitszustands statistisch signifikante Vorteile gegenüber der Kontrollgruppe: Der Gesundheitszustand verschlechtert sich in relevantem Maße unter Placebo deutlich früher und deutlich häufiger als unter Ripretinib. Die EQ-5D-5L VAS wird vom Patienten selbst berichtet und spiegelt unmittelbar dessen Einschätzung zum Gesundheitsstatus wider. Die EQ-5D-5L VAS wird in diesem Nutzenbewertungsdossier wie vom G-BA anerkannt als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidity berücksichtigt [17].

Die Beurteilung des eigenen Gesundheitszustandes durch den Patienten selbst ist von äußerster Wichtigkeit für die Selbstwahrnehmung des Patienten und der Beeinflussung seines Gesundheitszustandes durch seine Erkrankung und die gewählte Therapie. Daher wird die EQ-5D VAS der Zielgrößenkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)“ zugeordnet. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ripretinib.

Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30

Als weitere Komponente für die Kategorie „Morbidity“ stehen Ergebnisse der Symptomskalen des patientenberichteten Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC-QLQ-C30) zur Verfügung. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird eine Responderanalyse basierend auf einem minimalen relevanten Unterschied (Minimal Important Difference, MID) von 10 Punkten in Übereinstimmung mit den Angaben auf der Webseite des G-BA verwendet [18]. Bezüglich der Symptomskalen bedeutet ein Anstieg des Scores eine Verschlechterung (d. h. eine Intensivierung), eine Verringerung des Scores hingegen eine Verbesserung (d. h. eine Linderung) des jeweiligen Symptoms.

Für die Symptomskalen zeigen sich für die beiden bewertungsrelevanten Datenschnitte keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verschlechterung zwischen den Behandlungsarmen. Statistisch signifikante Vorteile für Ripretinib werden in beiden Datenschnitten hinsichtlich der Symptomskala „Finanzielle Schwierigkeiten“ mittels einer Verringerung des Scores und somit zugunsten von Ripretinib erreicht.

Krankheitsspezifische Symptome sind vom Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen der Erkrankung. Die Reduktion der Symptomatik wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt [6].

Aufgrund der für die einzelnen Symptomskalen beobachteten Ergebnisse leitet Deciphera für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Ripretinib ab.

In der Gesamtschau aller Endpunkte der Kategorie „Morbidity“ ergibt sich hier ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Ripretinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Funktionsskalen sowie die Auswertung des globalen Gesundheitsstatus des bereits erwähnten EORTC-QLQ-C30 werden der Kategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet. Auch hier wird für die Ableitung des Zusatznutzens eine Überlebenszeitenanalyse auf Basis der MID von 10 Punkten in Übereinstimmung mit den Angaben auf der Webseite des G-BA verwendet [18]. Bezüglich der Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus

bedeutet ein Anstieg des Scores eine Verbesserung, eine Verringerung des Scores hingegen eine Verschlechterung der jeweiligen Funktion bzw. des globalen Gesundheitsstatus.

Für einen Teil der Funktionsskalen zeigen sich für die beiden bewertungsrelevanten Datenschnitte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Ripretinib ergeben sich für die beiden bewertungsrelevanten Datenschnitte hinsichtlich der Verschlechterung der Funktionsskalen im Sinne einer relevanten Vermeidung bzw. Verzögerung der entsprechenden Ereignisse für die Skalen „Kognitive Funktion“, „Physische Funktion“ sowie „Rollenfunktion“. Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, sind in ihrer Lebensqualität auf Grund von vielseitigen physischen und psychischen Auswirkungen der Erkrankung eingeschränkt. Die Lebensqualität wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt [6].

Insgesamt ist festzuhalten, dass in der vorliegenden Therapiesituation und dem Vergleich einer aktiven Behandlung mit Placebo bereits die Aufrechterhaltung der Lebensqualität einen wesentlichen Therapieerfolg darstellt. Aufgrund der für die einzelnen Funktionsskalen beobachteten Ergebnisse leitet Deciphera für die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 und somit für die Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Ripretinib ab.

Sicherheit

Bezüglich der Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ wird nachfolgend ausschließlich der 2. Datenschnitt näher beschrieben, da es sich hierbei um die reiferen Daten bezüglich der Sicherheit von Ripretinib handelt. Ein statistisch signifikanter Vorteil trat für Ripretinib im Vergleich zu Placebo für UE vom Grad ≥ 3 sowie für SUE auf. Bei beiden Auswertungen war der Tod eines der wesentlichen Ereignisse, so dass diese Ergebnisse diejenigen für das OS bestätigen. Ohne statistische Signifikanz blieben die Auswertungen für Therapieabbruch aufgrund von UE, AESI jeglichen Grades sowie schwere AESI (Grad ≥ 3).

Auf Ebene der SOC und PT jeglichen Schweregrades trat in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ ein statistisch signifikanter Nachteil auf (primär getrieben durch den ebenfalls statistisch signifikanten Nachteil für Ripretinib für den zugehörigen PT „Alopezie“). Derartige statistisch signifikante Unterschiede sind bei einem Vergleich einer hoch potenten, aktiven Behandlung mit Placebo erwartbar, so dass hier die qualitative Betrachtung der aufgetretenen Ereignisse im Vordergrund steht.

Auf der anderen Seite zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ripretinib für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie für den PT „Bauch aufgetrieben“. Bei den UE vom Grad ≥ 3 zeigen sich ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für Ripretinib. Dabei zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“.

Gleiches gilt für das Auftreten der SUE mit signifikanten Vorteilen in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Hinsichtlich der AESI zeigt sich für keinen der relevanten PT ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von Ripretinib sind Alopezie, Müdigkeit, Übelkeit, Verstopfung, Myalgie, Diarrhö, verminderter Appetit, PPES, Gewichtsabnahme und Erbrechen [1]. Die Inzidenz von PPES ist wesentlich geringer als bei der Behandlung mit Regorafenib; Alopezie in dieser Form ist eine Neuerscheinung unter den UE der TKI-Therapien, weist jedoch keine lebensbedrohlichen Folgen für den Patienten auf und trat im Rahmen der Studie INVICTUS nur mit leichtem Schweregrad auf. Die mit statistischer Signifikanz zuungunsten von Ripretinib aufgetretenen Ergebnisse stehen im Einklang mit dem im Rahmen der Zulassung von Ripretinib beurteilten und in Form des Abschnitts 4.8 (Fachinformation) dargestellten Sicherheitsprofils, welches durch die EMA auch als aus klinischer Sicht akzeptabel und günstig mit beherrschbaren Nebenwirkungen eingestuft wurde [1]. Insgesamt haben nur wenige Patienten die Studie aufgrund von UE abgebrochen – 7 Patienten (8,24 %) unter Ripretinib und 5 Patienten (11,63 %) unter Placebo.

Sicherheitsendpunkte, z. B. in Form von UE, SUE sowie der Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE, haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten, womit diese als direkt patientenrelevant anzusehen sind. Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich von Nebenwirkungen vorliegt [6].

Unter Berücksichtigung des Schweregrades der aufgetretenen Ereignisse und der Tatsache, dass es sich hierbei um den Vergleich einer aktiven Behandlung mit Placebo handelt, leitet Deciphera einen **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens beträchtlichen Zusatznutzen** für den Endpunkt Sicherheit ab. Unterstützt werden die Ergebnisse der Sicherheit durch die beobachteten Vorteile für Ripretinib für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, obwohl hier eine hoch potente, aktive Therapie gegen Placebo verglichen wird.

Subgruppenanalysen

Für Orphan Drugs ist gemäß Anlage II.1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig (Abschnitt 3.1) [4]. Auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen wird daher innerhalb dieses Dossiers verzichtet.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ripretinib wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

Die von der Zulassung von Ripretinib umfasste Patientenpopulation befindet sich in einem fortgeschrittenen Stadium einer sehr seltenen, schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Erkrankung. Fortgeschrittenes GIST ist aufgrund der Symptome und dem Einfluss auf die Lebensqualität mit großen Einschränkungen für die Patienten verbunden. Initial werden die Patienten nach chirurgischer Resektion (sofern möglich) mit Imatinib in der Erstlinie behandelt. Wenn Imatinib infolge von Progression oder seltenen Unverträglichkeiten abgesetzt wird, empfinden die Patienten die Erkrankung häufig als vorherrschender aufgrund der unerwünschten Ereignisse der Zweit- und Drittlinien-Therapien mit Sunitinib und Regorafenib. Sunitinib und Regorafenib haben ein weniger günstiges Sicherheitsprofil als Imatinib. Sunitinib wird mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen in Mund und Rachen in Verbindung gebracht; als besonders belastend werden Mukositis und Stomatitis empfunden. Das PPES tritt bei Regorafenib tendenziell früher auf als bei Sunitinib und ist im Allgemeinen schwerwiegender ausgeprägt. Dieses Syndrom ist für Patienten sehr belastend, da es sie darin beeinträchtigt, alltägliche Aktivitäten auszuführen. Das Auftreten von Sekundärmutationen, die zu Resistenzen gegenüber der bestehenden Therapie und somit zu einer Krankheitsprogression führen, ist der limitierende Faktor der derzeitigen TKI-Therapie.

Ab der Viertlinien-Therapie (d. h. nach Versagen auf mindestens drei Kinase-Hemmer), für die Ripretinib eingesetzt wird, standen vor der Zulassung von Ripretinib keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Dementsprechend war eine Progression nach den zugelassenen Therapien Imatinib, Sunitinib und Regorafenib für die Patienten gleichzusetzen mit einer belastenden End-of-Life Situation. Durch die Etablierung von Ripretinib im deutschen Versorgungskontext ist eine relevante Verbesserung der Therapieoptionen für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen GIST, die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben, zu erwarten und die existierende Behandlungslücke, durch das Fehlen von zugelassenen Therapieoptionen, kann geschlossen werden.

In der Gesamtschau leitet Deciphera für Ripretinib einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ab. Dieser begründet sich zum einen in den robusten klinischen Studienergebnissen über alle Datenschnitte hinweg, zum anderen in der Schließung einer vor der Zulassung von Ripretinib existierenden, gravierenden Therapielücke für Patienten mit fortgeschrittenem GIST ab der Viertlinien-Therapie. Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Anwendungsgebiet, hier insbesondere hinsichtlich der großen, deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens und des PFS sowie der Vorteile in der Krankheitskontrolle und der Aufrechterhaltung der Lebensqualität in Kombination mit einem akzeptablen, gut beherrschbaren und – im Vergleich zur Kontrollgruppe – vorteilhaften Sicherheitsprofil, ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet von Ripretinib ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

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

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

Tabelle 4-88: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen stromalen Tumoren (GIST), die zuvor eine Behandlung mit drei oder mehr Kinase-Hemmern, einschließlich Imatinib, erhalten haben	Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. 2021. Fachinformation: QINLOCK 50 mg Tabletten (Stand: November 2021).
2. European Medicines Agency (EMA) 2018. Public summary of opinion on orphan designation: 1-[4-Bromo-5-[1-ethyl-7-(methylamino)-2-oxo-1,2-dihydro-1,6-naphthyridin-3-yl]-2-fluorophenyl]-3-phenylurea for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1936-public-summary-opinion-orphan-designation-1-4-bromo-5-1-ethyl-7-methylamino-2-oxo-12-dihydro-16_en.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) 2021. EPAR - Public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qinlock-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsames Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss am 04. November 2021.
5. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 1988. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html.
6. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden, Version 6.0; Stand: 05.11.2020. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) & Deutschen Krebshilfe e. V. 2021. S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome (Version 1.0 - September 2021) [Online]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Adulte_Weichgewebesarkome/LL_Weichgewebesarkome_Langversion_1.0.pdf [Zugriff am 16.11.2021].

9. Casali, P. G., Abecassis, N., Aro, H. T., Bauer, S., Biagini, R., Bielack, S., Bonvalot, S., Boukovinas, I., Bovee, J., Brodowicz, T., Broto, J. M., Buonadonna, A., De Álava, E., Dei Tos, A. P., Del Muro, X. G., Dileo, P., Eriksson, M., Fedenko, A., Ferraresi, V., Ferrari, A., Ferrari, S., Frezza, A. M., Gasperoni, S., Gelderblom, H., Gil, T., Grignani, G., Gronchi, A., Haas, R. L., Hassan, B., Hohenberger, P., Issels, R., Joensuu, H., Jones, R. L., Judson, I., Jutte, P., Kaal, S., Kasper, B., Kopeckova, K., Krákorová, D. A., Le Cesne, A., Lugowska, I., Merimsky, O., Montemurro, M., Pantaleo, M. A., Piana, R., Picci, P., Piperno-Neumann, S., Pousa, A. L., Reichardt, P., Robinson, M. H., Rutkowski, P., Safwat, A. A., Schöffski, P., Sleijfer, S., Stacchiotti, S., Sundby Hall, K., Unk, M., Van Coevorden, F., van der Graaf, W. T. A., Whelan, J., Wardelmann, E., Zaikova, O. & Blay, J. Y. 2018. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29, iv68-iv78.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) Version 1.2021 - October 30, 2020 [Online]. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf [Zugriff am 16.11.2021].
11. Fauske, L., Hompland, I., Lorem, G., Hall, K. S. & Bondevik, H. 2020. Striving towards Normality in Daily Life: A Qualitative Study of Patients Living with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumour in Long-Term Clinical Remission. *Sarcoma*, 2020, 1814394.
12. Wiener, L., Battles, H., Zadeh, S., Smith, C. J., Helman, L. J. & Kim, S. Y. 2012. Gastrointestinal stromal tumor: psychosocial characteristics and considerations. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 20, 1343-9.
13. Custers, J. A. E., Tielen, R., Prins, J. B., de Wilt, J. H. W., Gielissen, M. F. M. & van der Graaf, W. T. A. 2015. Fear of progression in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): Is extended lifetime related to the Sword of Damocles? *Acta Oncologica*, 54, 1202-8.
14. Joensuu, H., Hohenberger, P. & Corless, C. L. 2013. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet (London, England)*, 382, 973-83.
15. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
16. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) Stand: 05. Januar 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-136.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung (wie-soll-vor-dem-hintergrund-der-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-des-iqwig-am-5-november-2020-derzeit-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden?) [Online]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-der-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-des-iqwig-am-5-november-2020-derzeit-in-der-dossiererstellung-mit-der->

bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden [Zugriff am 19.12.2021].

19. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D. & Verweij, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45, 228-47.
20. Demetri, G. D., Reichardt, P., Kang, Y. K., Blay, J. Y., Rutkowski, P., Gelderblom, H., Hohenberger, P., Leahy, M., von Mehren, M., Joensuu, H., Badalamenti, G., Blackstein, M., Le Cesne, A., Schöffski, P., Maki, R. G., Bauer, S., Nguyen, B. B., Xu, J., Nishida, T., Chung, J., Kappeler, C., Kuss, I., Laurent, D. & Casali, P. G. 2013. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 381, 295-302.
21. Poole, C. D., Connolly, M. P., Chang, J. & Currie, C. J. 2015. Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 18, 627-34.
22. Fayers, P., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Groenvold, M., Curran, D. & Bottomley, A. 2001. *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*, Brussels, European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
23. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., Haes, J. C. J. M. d., Kaasa, S., Klee, M., Osoba, D., Razavi, D., Rofe, P. B., Schraub, S., Sneeuw, K., Sullivan, M. & Takeda, F. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 85, 365-76.
24. Hjerbst, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K. & Kaasa, S. 1995. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 13, 1249-54.
25. Blay, J. Y., Serrano, C., Heinrich, M. C., Zalcborg, J., Bauer, S., Gelderblom, H., Schöffski, P., Jones, R. L., Attia, S., D'Amato, G., Chi, P., Reichardt, P., Meade, J., Shi, K., Ruiz-Soto, R., George, S. & von Mehren, M. 2020. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 21, 923-34.
26. Bauer, S., Heinrich, M. C., George, S., Zalcborg, J. R., Serrano, C., Gelderblom, H., Jones, R. L., Attia, S., D'Amato, G., Chi, P., Reichardt, P., Meade, J., Su, Y., Ruiz-Soto, R., Blay, J. Y., von Mehren, M. & Schöffski, P. 2021. Clinical activity of ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor harboring heterogenous KIT/PDGFR mutations in the phase 3 INVICTUS study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*.
27. Zalcborg, J. R. 2021. Ripretinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 14, 17562848211008177.
28. Zalcborg, J. R., Heinrich, M. C., George, S., Bauer, S., Schöffski, P., Serrano, C., Gelderblom, H., Jones, R. L., Attia, S., D'Amato, G., Chi, P., Reichardt, P., Somaiah, N., Meade, J., Reichert, V., Shi, K., Sherman, M. L., Ruiz-Soto, R., von Mehren, M. &

- Blay, J. Y. 2021. Clinical Benefit of Ripretinib Dose Escalation After Disease Progression in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: An Analysis of the INVICTUS Study. *The oncologist*.
29. Registereintrag clinicaltrials.gov 2017. Phase 3 Study of DCC-2618 vs Placebo in Advanced GIST Patients Who Have Been Treated With Prior Anticancer Therapies (INVICTUS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03353753>.
 30. Registereintrag EUCTR 2017. A Phase 3, INterVentional, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of DCC-2618 In Patients with AdvanCed Gastrointestinal Stromal TUMorS who have Received Treatment with Prior Anticancer Therapies. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002446-76/DE>.
 31. Registereintrag ICTRP 2017. Phase 3 Study of DCC-2618 vs Placebo in Advanced GIST Patients Who Have Been Treated With Prior Anticancer Therapies. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03353753>.
 32. Registereintrag ICTRP 2017. A Phase 3 study of DCC-2618 versus placebo in patients with advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) to learn more about the safety of DCC-2618 and how well it works against GIST in patients who have received prior anticancer treatments. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002446-76-FR>.
 33. Deciphera Pharmaceuticals LLC 2019. Studienbericht (CSR) INVICTUS: A PHASE 3, INTERVENTIONAL, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF DCC-2618 IN PATIENTS WITH ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS WHO HAVE RECEIVED TREATMENT WITH PRIOR ANTICANCER THERAPIES (INVICTUS).
 34. Deciphera Pharmaceuticals (Netherlands) B.V. 2021. G-BA spezifische Zusatzanalysen für Modul 4A.
 35. Liegl-Atzwanger, B., Fletcher, J. A. & Fletcher, C. D. 2010. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch*, 456, 111-27.
 36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2019. Gastrointestinale Stromatumore (GIST), Onkopedia Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, [Online]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gastrointestinale-stromatumoren-gist/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am 28.07.2021].

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	11.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ripretinib[tiab] OR "DCC-2618"[tiab] OR "DCC 2618"[tiab] OR DCC2618[tiab] OR Qinlock[tiab]	53
2	1442472-39-0[rn] OR 9XW757O13D[rn]	9
3	#1 or #2	53

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	11.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(ripretinib or "DCC-2618" or "DCC 2618" or "DCC2618" qinlock):ti,ab,kw	20
2	("1442472-39-0" or 9XW757O13D):ti,ab,kw	2
3	#1 or #2	20
	All results	20
	Cochrane Reviews	0
	Cochrane Protocols	0
	Trials	20
	Editorials	0
	Special collections	0
	Clinical Answers	0
	Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	11.10.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ripetinib/exp OR ripetinib:ti,ab,kw OR 'DCC-2618':ti,ab,kw OR 'DCC 2618':ti,ab,kw OR DCC2618:ti,ab,kw OR qinlock:ti,ab,kw	126
2	(1442472-39-0 OR 9XW757O13D):rn	93
3	#1 OR #2	126

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	08.10.2021
Suchstrategie	Intervention: Ripretinib OR "DCC-2618" OR "DCC 2618" OR DC2618 OR Qinlock
Treffer	6

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrialsregister.eu (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	08.10.2021
Suchstrategie	Ripretinib OR "DCC-2618" OR "DCC 2618" OR DC2618 OR Qinlock
Treffer	3

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx
Datum der Suche	08.10.2021
Suchstrategie	Ripretinib OR "DCC-2618" OR "DCC 2618" OR DC2618 OR Qinlock
Treffer	26 Einträge für 11 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund
1	A Phase 3 study of DCC-2618 versus placebo in patients with advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) to learn more about the safety of DCC-2618 and how well it works against GIST in patients who have received prior anticancer treatments http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002446-76-ES	Duplikat vom ICTRP Registereintrag [32]
2	Phase 3 Study of DCC-2618 vs Placebo in Advanced GIST Patients Who Have Been Treated With Prior Anticancer Therapies https://clinicaltrials.gov/show/NCT03353753	Duplikat vom clinicaltrials.gov Registereintrag [29]

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Register-Nr.	Titel	Jahr	Internetadresse	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov					
1	Nct02571036	A Safety, Tolerability and PK Study of DCC-2618 in Patients With Advanced Malignancies	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571036	A5
2	Nct03353753	Phase 3 Study of DCC-2618 vs Placebo in Advanced GIST Patients Who Have Been Treated With Prior Anticancer Therapies	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03353753	E
3	Nct03673501	A Study of DCC-2618 vs Sunitinib in Advanced GIST Patients After Treatment With Imatinib	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673501	A1
4	Nct04530981	A Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Ripretinib on the Pharmacokinetics of a CYP2C8 Probe Substrate in Patients With Advanced GIST	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530981	A5
5	Nct04282980	A Study of DCC-2618 (Ripretinib) Evaluating Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics In Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST)	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04282980	A5
6	Nct04633122	A Study to Assess the Efficacy and Safety of DCC-2618 and Sunitinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors After Treatment With Imatinib	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04633122	A1

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

EUCTR					
1	2017-002446-76	A Phase 3, INterVentional, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of DCC-2618 In Patients with AdvanCed Gastrointestinal Stromal TUMorS who have Received Treatment	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002446-76	E
2	2018-001803-35	A Phase 3, Interventional, Randomized, Multicenter, Open-Label Study of DCC-2618 vs Sunitinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors after Treatment with Imatinib	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001803-35	A1
3	2021-000177-80	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, and Pharmacokinetics of Ripretinib in Combination with Binimetinib in Patients with Gastrointestinal Str	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000177-80	A5
ICTRP					
1	Euctr2017-002446-76-Fr	A Phase 3 study of DCC-2618 versus placebo in patients with advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) to learn more about the safety of DCC-2618 and how well it works against GIST in patients who have received prior anticancer treatments	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002446-76	Eingeschlossen
2	Euctr2017-002446-76-De	A Phase 3 study of DCC-2618 versus placebo in patients with advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) to learn more about the safety of DCC-2618 and how well it works against GIST in patients who have received prior anticancer treatments	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002446-76	Eingeschlossen – Duplikat der Nr. 1
3	Euctr2017-002446-76-Gb	A Phase 3 study of DCC-2618 versus placebo in patients with advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) to learn more about the safety of DCC-2618 and how well it works against GIST in patients who have received prior anticancer treatments	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002446-76	Eingeschlossen – Duplikat der Nr. 1
4	Euctr2018-001803-35-Gb	A Phase 3 Study to compare how effective and safe DCC-	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr	A1

		2618 is versus sunitinib against GIST in patients who have been treated previously with imatinib		= search/search?query=eudract_number:2018-001803-35	
5	Euctr2017-002446-76-Be	A Phase 3 study of DCC-2618 versus placebo in patients with advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) to learn more about the safety of DCC-2618 and how well it works against GIST in patients who have received prior anticancer treatments	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002446-76	Eingeschlossen – Duplikat der Nr. 1
6	Nct02571036	A Safety, Tolerability and PK Study of DCC-2618 in Patients With Advanced Malignancies	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02571036	A5
7	Nct03353753	Phase 3 Study of DCC-2618 vs Placebo in Advanced GIST Patients Who Have Been Treated With Prior Anticancer Therapies	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03353753	Eingeschlossen
8	Nct04148092	Expanded Access Program of Ripretinib (DCC-2618) for the Treatment of Patients With Advanced GIST	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04148092	A5
9	Nct04530981	A Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Ripretinib on the Pharmacokinetics of a CYP2C8 Probe Substrate in Patients With Advanced GIST	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04530981	A5
10	Nct04633122	A Study to Assess the Efficacy and Safety of DCC-2618 and Sunitinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors After Treatment With Imatinib	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04633122	A1
11	Nct04282980	A Study of DCC-2618 (Ripretinib) Evaluating Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics In Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04282980	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie INVICTUS (DCC-2618-03-001)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ripretinib bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, welche zuvor andere Krebstherapien erhalten haben.</p> <p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit (PFS) von Ripretinib basierend auf einem IRR bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, welche zuvor andere Krebstherapien erhalten haben. <p><u>Sekundäres Studienziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung anderer Wirksamkeitsparameter, einschließlich, aber nicht beschränkt auf TTP und OS. • Untersuchung des PK/PD Verhältnisses von Ripretinib. • Untersuchung der Robustheit der Wirksamkeit mittels Sensitivitätsanalysen. • Untersuchung der Verbesserung der Erkrankung mittels krankheitsbezogener Symptome und QoL. • Untersuchung der Sicherheit von Ripretinib. <p><u>Explorative Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Ripretinib bei Patienten nach einer Eskalation der Dosis auf 150 mg BID. • Charakterisierung von KIT- und PDGFRA-Resistenzmutationen (und potenziell andere Mutationen) und ihre durch Ripretinib getriebene longitudinale Mutation-Allelfrequenz-Veränderung in Plasma cfDNA. • Retrospektive Korrelation von KIT- und PDGFRA-Mutationen und ihrer Frequenz (und potenziell andere Mutationen). • Das Verstehen potenzieller TKI-Resistenzmechanismen bei GIST zum Zeitpunkt der Progression. • Bestimmen der Konkordanz zu Baseline zwischen KIT-, PDGFRA- und anderen Mutationen. • Untersuchung der Inanspruchnahme des Gesundheitswesens von Patienten mit GIST, welche zugelassene Therapien erhalten haben.
Methoden		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Interventionelle, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ripretinib in Patienten mit fortgeschrittenen GIST, welche zuvor andere Krebstherapien erhalten haben.</p> <p>Vorherige Krebstherapien müssen Therapien mit Imatinib, Sunitinib und Regorafenib (3 vorherige Therapien) beinhalten. Bis zu 40 % der eingeschlossenen Patienten können vorherige Therapien mit Imatinib, Sunitinib, Regorafenib und anderen Medikamenten erhalten haben (≥ 4 vorherige Therapien).</p> <p>Etwa 120 Patienten werden 2:1 auf die Behandlungsarme Ripretinib (150 mg QD) oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung wird entsprechend der folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die zuvor drei Krebstherapien erhalten haben, versus Patienten, die zuvor \geq vier Krebstherapien erhalten haben. (Hinweis: Die Anzahl an Patienten, welche zuvor \geq vier Krebstherapien erhalten haben, ist auf 40 % aller eingeschlossenen Patienten limitiert.) • ECOG-PS = 0 versus ECOG-PS = 1 oder 2 <p>Die Primäranalyse der Studie wurde anhand der GIST-spezifischen mRECIST-Kriterien basierend auf einem IRR bestimmt.</p> <p>Nach einer Krankheitsprogression gemäß mRECIST basierend auf einem IRR wird die Verblindung hinsichtlich des Studienpräparats aufgehoben.</p> <p>Zu diesem Zeitpunkt haben Patienten welche Ripretinib (150 mg QD) erhalten haben, folgende Optionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung ihrer Dosierung auf 150 mg BID oder • weitere Anwendung ihrer aktuellen Dosierung Ripretinib (150 mg QD), wenn der Prüfarzt der Meinung ist, dass der Patient von der aktuellen Dosierung profitiert, oder eine Erhöhung der Dosierung möglicherweise nicht tolerabel ist oder • Abbruch der Studie <p>Patienten, welche zu diesem Zeitpunkt Placebo erhielten, hatten die folgenden Optionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wechsel zu Ripretinib (150 mg QD), oder • Abbruch der Studie <p>Patienten, welche zuvor Placebo erhalten und zu Ripretinib (150 mg QD) gewechselt sind und eine Krankheitsprogression gemäß mRECIST-Kriterien basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes haben, hatten die folgenden Optionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung ihrer Dosierung auf 150 mg BID oder • weitere Anwendung ihrer aktuellen Dosierung (150 mg QD), wenn der Prüfarzt der Meinung ist, dass der Patient von der aktuellen Dosierung profitiert, oder eine Erhöhung der Dosierung möglicherweise nicht tolerabel ist oder • Abbruch der Studie <p>Extension:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, welche mindestens 12 Zyklen Ripretinib erhalten haben und dem Amendment 6 des Protokolls zugestimmt haben, haben alle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		4 Zyklen eine Visite.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es 6 Amendments, welche die folgenden wesentlichen Änderungen beinhalten:</p> <p>Amendment 1 (07.11.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung von ORR statt TTP als das sekundäre Hauptstudienziel. • Klarstellung vorheriger Krebstherapien: Diese beinhalten zugelassene Medikamente (z. B. Imatinib, Sunitinib und Regorafenib); außerdem Festlegung, dass bis zu 40 % der Studienpopulation diese Medikamente und zusätzliche andere Medikamente (\geq vier Krebstherapien) erhalten haben dürfen. • Hinzufügen eines weiteren Ausschlusskriteriums (Nummer 4.): Hat ein bekannte zusätzliche Malignität, welche progressiv ist oder innerhalb der ersten drei Jahren nach Studienbeginn eine aktive Behandlung benötigt. Ausnahmen beinhalten: Basaliom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut, welches eine potenziell kurative Behandlung durchlaufen hat, oder andere <i>in situ</i> Karzinome. • Aktualisierung: Einbeziehung der Anzahl der Events und Berechnung der Fallzahl durch Reduzierung der Studienlänge von 21 Monaten auf 15 Monate und Erhöhung der Drop-Out Rate von 10 % auf 15 %. • Hinzufügen eines neuen Tests und neuer Analysevorraussetzungen: Echokardiogram/Multigated acquisition (zusätzliche Zeitpunkte hinzugefügt), Testung der Schilddrüse (Thyroid stimulating hormone, Triiodothyronin, Thyroxin), augenärztliche Untersuchung. • Keratoakanthom als AESI hinzugefügt. • Aktualisierung der statischen Sprache: Analyse des PFS wird unstratifiziert sein. Der p-Wert wird von einem 2-seitigen Log-Rank-Test bei einem Signifikanzlevel von 0,05 für die Auswertung der Unterschiede in der Therapie verwendet. Punktschätzung des HR wird durch ein Cox-Regressionsmodell berechnet. Das 95 %-KI wird mittels der Wald Methode berechnet. Primäranalyse basiert auf der modifizierten ITT Population, supportiv wird die PP Population verwendet. • Hinzufügen der Statistik für die Auswertung der ORR: Verwendung der modifizierten ITT Population für die primäre Analyse, supportiv wird die PP Population verwendet. Verwendung eines unstratifizierten exakten Tests nach Fischer bei einem Signifikanzlevel von 0,05 für die Auswertung der Unterschiede in den Behandlungsarmen. Das 95 %-KI wird mittels der Wald Methode berechnet. <p>Amendment 2 (01.03.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Einschlusskriterium Nummer 3: Entfernung der Sprache in Bezug auf die US-amerikanische Packungsbeilage/europäische Summary of Product Characteristics. ○ Einschlusskriterium Nummer 6: Möglichkeit, einen Schwangerschaftstest über Urin oder Serumtests für Zyklus 1 Tag 1 durchzuführen. • Aktualisierte Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschlusskriterium Nummer 4: Möglichkeit, Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auf adjuvanter Therapie einzuschließen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Neues Ausschlusskriterium Nummer 20: Ausschluss aktiver Blutungen, jedoch sind hämorrhoidale und Zahnfleischblutungen erlaubt. <ul style="list-style-type: none"> • Patienten können inmitten eines Zyklus die Dosis erhöhen. • Verlängerung der Periode mit Verwendung von Kontrazeptiva und Berichten von Schwangerschaften auf 104 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation. <p>Amendment 3 (22.03.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifizierung, um Patienten mit bekanntem KIT oder PDGFRA wt GIST einzuschließen. • Hinzufügen zusätzlicher Informationen zu Medikamenten, die vermieden oder mit Vorsicht einzunehmen sind. <p>Amendment 4 (27.08.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung von Einschlusskriterium Nummer 10 zur Sicherstellung von adäquater Organfunktion und Knochenmarksreserve. Einschluss von AST <u>und</u> ALT (anstelle von AST <u>oder</u> ALT) sowie PTT, INR <u>und</u> partieller Thromboplastinzeit (anstelle von PTT, INR <u>oder</u> partieller Thromboplastinzeit) • Ergänzungen bezüglich des Ausschlusses von Patienten mit Stevens-Johnson-Syndrom, welche eine vorherige Behandlung mit TKI erhalten haben (basierend auf Daten der Phase 1 Studie DCC-2618-01-001), sowie bezüglich der Dosisunterbrechung bei Patienten, welche unter dem Stevens-Johnson-Syndrom leiden. <p>Amendment 5 (30.10.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der statistischen Analysemethoden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klarstellung der Definition der Analysepopulationen, einschließlich einer globalen Änderung von „modifizierte ITT“ auf „ITT“. ○ Klarstellung der Prozeduren bei fehlenden Daten. ○ Klarstellung der Adjustierung bei multiplen Vergleichen, einschließlich des Entfernens von Endpunkten mit niedriger Power und Gewicht in der multiplen Testprozedur. Einschluss der QoL-Endpunkte in die Testprozedur. ○ Klarstellung unter welchen Bedingungen eine Entblindung des Studienpräparats stattfindet. ○ Klarstellung, dass die primäre Analyse stattfindet, wenn 90 PFS-Events aufgetreten sind. ○ Änderung der Analyse des primären Endpunkts PFS und OS von einem unstratifizierten Modell in ein Modell mit Stratifizierungsfaktoren gemäß ICH Richtlinien. <p>Eine Änderung gegenüber den im SAP (Version 2.0) spezifizierten Analysen war:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der Anzahl und Anteil der Patienten welche jegliche LVEF (%) < 50 % nach Post-Baseline hatten. <p>Zusätzliche Änderungen gegenüber Version 2.0 waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Analysen des nicht-bestätigten Gesamtansprechen und DCR. • Keine KM-Analyse für den Endpunkt der Zeit bis zum Ansprechen. • Keine Durchführung der Überlebenswahrscheinlichkeit für den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunkt der Zeit bis zum Ansprechen.</p> <p>Amendment 6 (06.03.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzugefügt: Reduktion der Frequenz von Bewertungen von einmal alle 4 Zyklen, nachdem Patienten mindestens 12 Zyklen von Ripretinib beendet und diesem Protokoll-Amendment zugestimmt haben. • Patienten wurde erlaubt, Medikamente einzunehmen, die den pH-Wert des Magens erhöhen, nachdem diese mindestens 12 Zyklen von Ripretinib beendet und diesem Protokoll-Amendment zugestimmt haben. • Patienten wurde erlaubt, Protonen-Pumpen-Inhibitoren einzunehmen, nachdem diese mindestens 12 Zyklen von Ripretinib beendet und diesem Protokoll-Amendment zugestimmt haben. • Die Bedingung, H2 Rezeptor Antagonisten und Magensäuremittel einzutragen, wurde entfernt, nachdem die Patienten mindestens 12 Zyklen von Ripretinib beendet und diesem Protokoll-Amendment zugestimmt haben. • Klarstellung, wann EKG Werte vom zentralen EKG Diagnose Service für die Datenanalyse verwendet werden, sowie Einführung des Wechsels vom zentralen Service zu lokalen Services. • Die Bedingung, die Zeit und das Datum 3 Tage vor der PK Probenahme zu erfassen, wurde entfernt, nachdem Patienten mindestens 12 Zyklen von Ripretinib beendet und diesem Protokoll-Amendment zugestimmt haben. • Klarstellung, wann SUE im Eilverfahren berichtet werden müssen. • Aktualisierung der Definitionen von UE Schweregraden gemäß der NCI-CTCAE • Die Bedingung, Informationen über den Healthcare Utilization Questionnaire aufzunehmen, wurde entfernt, wenn Patienten mindestens 12 Zyklen von Ripretinib beendet und diesem Protokoll Amendment zugestimmt haben. • Die Einschränkung, zu einem späteren Zeitpunkt in der Studie nicht mehr in der Dosis eskalieren zu können, wurde entfernt. <p>Änderungen im CSR von denen im SAP spezifizierten Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ad-hoc Analyse, die nach Genehmigung von Version 2.0 des SAP durchgeführt wurde: Hinzufügen der Anzahl und Anteil der Patienten, die jegliche LVEF (%) > 50 % zu Post-Baseline hatten. • Änderung gegenüber der geplanten Analyse in Version 2.0 des SAP: Analyse des unbestätigten besten allgemeinen Ansprechens und der Krankheitskontrollrate wurden nicht durchgeführt; eine Kaplan-Meier Analyse für die Zeit bis zum Ansprechen wurde nicht durchgeführt. • Überlebenswahrscheinlichkeit wurde nicht für die Dauer des Ansprechens durchgeführt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. • Histologische Diagnose von GIST.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mussten unter Imatinib, Sunitinib und Regorafenib progressiert haben oder eine dokumentierte Intoleranz gegen eine dieser Therapien trotz Dosismodifizierung aufweisen. • ECOG-PS von 0 bis 2 zum Zeitpunkt des Screenings • Fähig, eine archivierte Tumorprobe bereitzustellen, wenn seit der Probenentnahme keine Krebstherapie durchgeführt wurde. Wenn eine Krebstherapie seit der Probenentnahme durchgeführt wurde, muss eine frische Tumorprobe vor der ersten Dosis des Studienpräparats entnommen werden. • Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum Beta Humanes Choriongonadotropin Schwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings sowie zu Zyklus 1 Tag 1 vor der ersten Dosis des Studienpräparats aufweisen. • Patienten mussten der Verwendung von mindestens 2 Methoden der Empfängnisverhütung zustimmen, wobei eine der Methoden höchsteffektiv sein muss. Die Anwendung muss beginnend 14 Tage vor der ersten Dosis des Studienpräparats bis 104 Tage nach der letzten Dosis des Studienpräparats durchgeführt werden. <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine detaillierte Auflistung der Bedingungen ist in Abschnitt 6.11.10. (Contraception and Pregnancy Avoidance Measures) des Protokolls beschrieben. • Der Patient ist in der Lage, das Protokoll zu verstehen und diesem zu folgen. Der Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben. Bevor irgendeine studienspezifische Prozedur durchgeführt wird, muss eine unterschriebene Einverständniserklärung vorliegen. • Mindestens eine messbare Läsion gemäß der mRECIST-Kriterien Version 1.1. Nicht-nodale Läsionen müssen innerhalb von 21 Tagen vor Erhalt der ersten Dosis des Studienpräparats folgende Eigenschaften aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> ○ $\geq 1,0$ cm in der Längsachse oder ○ \geq doppelt so dick wie der Objektträger in der Längsachse. • Adäquate Organfunktion und Knochenmarksreserve zum Zeitpunkt des Screenings gemäß den folgenden labordiagnostischen Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ $ANC \geq 1\ 000/\mu l$ ○ Hämoglobin ≥ 8 g/dl ○ Thrombozytenzahl $\geq 75\ 000/\mu l$ ○ Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ des ULN ○ AST und ALT $\leq 3 \times$ des ULN ($\leq 5 \times$ des ULN, wenn hepatische Metastasen vorhanden sind) ○ Serum Kreatin $\leq 1,5 \times$ des ULN oder Kreatin-Ausscheidung ≥ 50 ml/min basierend auf Urinsammlung oder Cockcroft Gault Schätzung ○ PTT, INR und partielle Thromboplastinzeit Zeit $\leq 1,5 \times$ des ULN. Patienten, welche seit mindestens 30 Tage vor Erhalt des Studienpräparats auf einer stabilen gerinnungshemmenden Erhaltungsbehandlung sind, können möglicherweise $> 1,5 \times$ des ULN aufweisen, wenn nach Einschätzung des Prüfarztes der Patient für die Studie geeignet ist. Eine angemessene Begründung muss dem Sponsor vor Randomisierung zur Verfügung gestellt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resolution sämtlicher Toxizität vor Beginn der Behandlung zu \leq Grad 1 (oder Baseline) innerhalb 1 Woche vor der ersten Dosis des Studienpräparats (ausgenommen Alopezie und \leq Grad 3 klinisch asymptomatische Lipase, Amylase und KreatinPhosphokinase Laborabnormalitäten). <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit einer Krebstherapie, einschließlich einer Studienbehandlung, oder Studienprozedur innerhalb von 14 Tagen oder $5 \times$ der Halbwertszeit (je nachdem was länger ist) vor der ersten Dosis des Studienpräparats. Für biologische Therapien, z. B. monoklonale Antikörper mit einer Halbwertszeit über 3 Tage, muss das Intervall mindestens 28 Tage vor der ersten Dosis des Studienpräparats sein. • Vorherige Behandlung mit Ripretinib. • Vorherige oder gleichzeitige Malignome, deren natürlicher Verlauf oder deren Behandlung das Potenzial haben, mit der Sicherheit oder der Wirksamkeit von Ripretinib zu interferieren. Patienten, die eine adjuvante Krebstherapie erhalten, sind nicht geeignet, wenn diese Therapien potenziell aktiv gegenüber GIST sind oder vom Protokoll ausgeschlossen werden. • Patienten mit bekannten, aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems. • New York Heart Association Klasse II – IV Herzerkrankung, Ischämie oder andere unkontrollierte Herzerkrankungen wie Angina Pectoris, klinisch relevante kardiologische Arrhythmien, welche eine Behandlung erfordern, unkontrollierte Hypertonie oder Herzinsuffizienz. • Arterielle thrombotische oder embolische Ereignisse wie Schlaganfall (einschließlich ischämischer Attacken) oder Hämoptysis innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis des Studienpräparats. • Venöse thrombotische Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose) oder pulmonal-arterielle Ereignisse (z. B. Lungenembolie) innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis des Studienpräparats. Patienten mit venösen thrombotischen Ereignissen \geq 3 Monate vor der ersten Dosis des Studienpräparats, welche auf einer stabilen gerinnungshemmenden Behandlung sind, sind geeignet. • 12Kanal EKG, welches ein QTcF von > 450 ms bei Männern oder > 470 ms bei Frauen zum Zeitpunkt des Screenings zeigt, oder Patienten, eine Vorgeschichte eines langen QTc Syndroms haben. • LVEF < 50 % zum Zeitpunkt des Screenings. • Verwendung von Protonenpumpen Inhibitoren innerhalb von 4 Tagen vor der ersten Dosis des Studienpräparats. Andere Medikamente, die den Magen-pH erhöhen wie z. B. Histamin H2 Rezeptorantagonisten und Antazida, können eingenommen werden vorausgesetzt die Einnahme erfolgt nicht innerhalb von 2 Stunden vor oder nach Erhalt des Studienpräparats. • Verwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren, einschließlich bestimmter pflanzlicher Medikamente (z. B. Johanniskraut) und Einnahme von Grapefruit oder Grapefruitsaft innerhalb von 14 Tagen oder $5 \times$ Halbwertszeit (je

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nachdem was länger ist) vor der ersten Dosis des Studienpräparats.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung bekannter Substrate oder Inhibitoren von BCRP Transportern innerhalb von 14 Tagen oder 5 × Halbwertszeit (je nachdem was länger ist) vor der ersten Dosis des Studienpräparats. • Große Operationen (z. B. abdominale Laparotomie) innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienpräparats. Nach einer großen Operation müssen > 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienpräparats alle Operationswunden verheilt sowie frei von Infektionen und nicht dehiszent sein. • Jegliche andere signifikante Komorbidität, wie eine unkontrollierte Lungenerkrankung, aktive Infektion oder jeglicher andere Zustand, der nach Ermessen des Prüfarztes die Compliance mit dem Protokoll oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt sowie den Patienten gegenüber Sicherheitsrisiken prädisponiert. • Bekannte Infektion mit HIV oder Hepatitis C nur dann, wenn der Patient ein Medikament einnimmt, welches vom Protokoll ausgeschlossen ist. Aktive Hepatitis B oder aktive Hepatitis C Infektion. • Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen. • Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile des Studienpräparats. Patienten mit einer Vorgeschichte eines Stevens-Johnson-Syndroms • <ul style="list-style-type: none"> ○ Unvermögen orale Medikamente einzunehmen. ○ Malabsorptionssyndrome. ○ Erforderliche i. v. Ernährung. • Jegliche aktive Blutung, außer hämorrhoidale oder Zahnfleischblutungen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	35 Zentren in 13 Ländern (USA, Australien, Belgien, Kanada, Finnland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien, UK)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Doppelblinde Phase:</u> Behandlungsgruppe 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ripretinib, 150 mg QD (28 Tage Zyklen) <p>Behandlungsgruppe 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo (28 Tage Zyklen) <p>Wenn durch ein IRR eine Krankheitsprogression bestätigt wird, wurde die Verblindung hinsichtlich des Studienpräparats aufgehoben und es erfolgte der Übergang in die Open-Label Phase.</p> <p><u>Open-Label Phase:</u> Optionen für Behandlungsgruppe 1 (vorher Ripretinib 150 mg QD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisescalation: Ripretinib, 150 mg BID • Dosiserhaltung: Ripretinib, 150 mg QD • Studienabbruch <p>Optionen für Behandlungsgruppe 2 (vorher Placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cross-over: Ripretinib, 150 mg QD • Studienabbruch <p>Wenn in der Behandlungsgruppe 2 (vorher Placebo) nach einem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Cross-over zu Ripretinib eine durch einen Prüfarzt bestätigte Krankheitsprogression auftritt, so bestehen folgende Optionen:</p> <p>Optionen für Behandlungsgruppe 2 nach einem Cross-over:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisescalation: Ripretinib, 150 mg BID • Dosiserhaltung: Ripretinib, 150 mg QD • Studienabbruch <p>Ripretinib wird als 50 mg Tabletten zur Verfügung gestellt. Placebo wird als farb- und formgleiche Tablette mit identischer Größe bereitgestellt.</p> <p>Patienten werden angewiesen, die entsprechende Dosis jeden Tag zur gleichen Uhrzeit mit 6 Unzen Wasser direkt ohne Kauen, Zerstampfen oder Auflösen einzunehmen.</p> <p>Die Einnahme BID erfolgt zweimal täglich zur gleichen Uhrzeit mit mindestens 6 Stunden Abstand.</p> <p><u>Patientenpopulationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT Population: Alle randomisierten Patienten. • PP Population: Alle randomisierten Patienten, die keine bedeutende Protokollverletzung (Protokollverletzungen von denen erwartet wird, dass diese die Wirksamkeit oder Sicherheitsanalysen beeinträchtigen, Abweichungen von den Ein-/Ausschlusskriterien, Patienten, welche die falsche Behandlung erhalten, Patienten, die eine inkorrekte Dosierung erhalten, und Patienten, die nicht erlaubte Medikamente einnehmen) aufweisen. • Sicherheitspopulation: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienpräparats erhalten haben.
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (basierend auf einem IRR mittels mRECIST) <p>Die mRECIST beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Lymphknoten als Zielläsionen; vergrößerte Lymphknoten als Nicht-Zielläsionen verfolgt. ○ Keine Knochenläsionen als Zielläsionen. ○ PET ist als radiologische Untersuchung nicht zulässig. ○ Ein progressiv wachsendes neues Tumorknötchen innerhalb einer bereits existierenden Tumormasse muss die folgenden Kriterien erfüllen, um als eindeutiger Beweis einer Progression gemäß den mRECIST-Kriterien zu gelten: <ul style="list-style-type: none"> a. Die Läsion ist mindestens 2 cm groß und ist definitiv eine neue GIST-Läsion (z. B. verstärkend mit Kontrast oder anderen Kriterien, um Artefakte auszuschließen); oder b. Die Läsion dehnt sich über zwei aufeinanderfolgende Bildgebungsverfahren aus. <p>Sekundärer Hauptendpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (bestätigtes CR + bestätigtes PR) <p>Subgruppen:</p> <p>Für den primären und den sekundären Hauptendpunkt wurden für</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>folgende Subgruppen Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (18 – 64 Jahre vs. 65 – 74 Jahre vs. 75 Jahre oder älter) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch vs. nicht angegeben) • Region (USA vs. Nicht-USA) • Screening ECOG-PS (0 vs. 1 oder 2) • Anzahl vorheriger Therapien (3 vs. ≥ 4) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TTP basierend auf einem IRR • OS • Zeit bis zur Progression • Zeit bis zum Ansprechen • Dauer des Ansprechens • PFS basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes • QoL über die Veränderung von Baseline im EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-5L (VAS) <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • AESI • SUE • Dosisreduktion oder Abbruch des Studienpräparats aufgrund von Toxizität • Zusammenfassung und Veränderung von Baseline in klinischen Laborparametern • Zusammenfassung und Veränderung von Baseline in Vitalparametern • Zusammenfassung und Veränderung von Baseline für EKG und LVEF • Veränderung von Baseline im ECOG-PS • Veränderung von Baseline in dermatologischen Untersuchungen • Veränderung von Baseline in ophthalmologischen Untersuchungen <p>PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrelation der PK mit der Wirksamkeit/Sicherheit • Populations Pharmakokinetik <p>Explorative Endpunkte:</p> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes nach Dosisescalation zu Ripretinib 150 mg BID <p><u>Biomarker und Pharmakodynamik:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ und Last von Mutationen in Plasma-cfDNA • Behandlungseffekt von Ripretinib auf cfDNA Allelmutationsfrequenz • Konkordanz zwischen KIT-, PDGFRA- und anderen Mutationen in Tumor und cfDNA <p><u>Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Veränderung über die Zeit bei der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen <p>Für die Open-Label Phase werden die gleichen Endpunkte analysiert mit folgenden Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Der Open-Label Analysezeitraum wird in zwei Subzeiträume unterteilt: <ul style="list-style-type: none"> Vor Intra Patienten Dosisescalation (Sicherheitspopulation: Patienten, welche mit Ripretinib 150 mg QD, jedoch noch nicht mit Ripretinib 150 mg BID behandelt wurden) Nach Intra Patienten Dosisescalation (Sicherheitspopulation: Patienten, welche mit Ripretinib 150 mg BID behandelt wurden)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Änderungen unter Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung von etwa 120 Patienten (n = 80 Ripretinib; n = 40 Placebo) fand unter Berücksichtigung der Power für den primären Endpunkt, den sekundären Hauptendpunkt, der Erfassung von seltenen Sicherheitsereignissen und allgemeiner Exposition gegenüber Ripretinib, sowie einer Dropout Rate der Patienten von 15 % statt. Patienten wurden im Verhältnis 2:1 Ripretinib versus Placebo randomisiert.</p> <p>Dieser Fallzahl (105 Patienten [n = 70 Ripretinib; n = 35 Placebo] mit 90 Ereignissen [55 Ripretinib; 35 Placebo] in der finalen Analyse) wird eine Power von mindestens 90 % haben, um einen Unterschied im PFS zwischen Ripretinib und Placebo unter der Annahme eines medianen PFS von 4,5 Monaten für Ripretinib und 1 Monat für Placebo zu zeigen. Zusätzlich setzt dies eine gleichmäßige Rekrutierung und 6 zusätzliche Monate Follow-Up voraus (Gesamt Follow-Up von 15 Monaten)</p> <p>Zusätzlich haben 105 Patienten (n = 70 Ripretinib; n = 35 Placebo) eine geschätzte Power von 80 %, um einen Unterschied von 0,2 in der ORR, unter der Annahme, dass die ORR 0,22 für Ripretinib und 0,02 für Placebo beträgt, zu zeigen.</p> <p>Außerdem erlaubt eine Fallzahl von mindestens 80 Ripretinib-Patienten eine adäquate Power, um seltene Sicherheitsereignisse zu identifizieren. Eine Stichprobe von 80 Patienten liefert eine 95%ige Wahrscheinlichkeit, dass die Studie mindestens ein Vorkommen eines jeden Sicherheitsereignisses aufzeigt, welches bei Patienten mit einer Rate von 4,0 % oder häufiger auftritt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen:</p> <p>Es sind keine Interimsanalysen für diese Studie geplant. Ein IDMC überprüft regelmäßig über den Verlauf der Studie die Sicherheitsdaten. Der aktuelle Datenschnitt war wie <i>a priori</i> definiert ereignisgesteuert basierend auf der Anzahl der auftretenden PFS-Ereignisse.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <p>Patienten konnten jederzeit aufgrund jeglicher Ursache die Einnahme des Studienpräparats ohne Angabe von Gründen und ohne Strafen oder andere Beeinträchtigungen abbrechen. Der Prüfarzt ist ebenfalls frei in der Entscheidung, die Teilnahme eines Patienten an der Studie jederzeit zu beenden, wenn es der klinische Zustand verlangt. Der Grund für den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abbruch der Einnahme des Studienpräparats muss mit Hilfe der folgenden Angaben kategorisiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis • Tod • Lost-to-Follow-Up • Entscheidung des Arztes • Schwangerschaft • Bestätigter Progress durch ein IRR • Bestätigter Progress durch den Prüfarzt • Abweichung von Protokoll • Abbruch der Zusammenarbeit mit dem Studienstandort durch den Sponsor • Abbruch der Studie durch den Sponsor • Abbruch durch den Patienten • Jeglicher andere Grund, welcher nach Ermessen des Prüfarztes den Abbruch der Studie das bestmögliche Interesse des Patienten abbildet. <p>Wenn ein Patient freiwillig die Studie abbricht, sollte der Prüfarzt versuchen, den Patienten zu kontaktieren, und den Grund/die Gründe des Abbruchs bestimmen. Zusätzlich sollte der Prüfarzt den Patienten bitten, für eine EOT-Visite und Folgevisiten zur Sicherheit zum Studienstandort zurückzukehren. Wenn der Patient aus einem anderen Grund, außer einem freiwilligen Abbruch, die Studie abbricht, müssen eine EOT-Visite sowie Folgevisiten zur Sicherheit durchgeführt werden. Außerdem muss der Patient bezüglich des OS überwacht werden. Patienten müssen alle gebrauchten, angebrochenen und ungebrauchten Behälter des Studienpräparats zurückbringen.</p> <p>Patienten werden in dieser Studie nicht ersetzt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurde ein IRT für die Zuweisung des Studienpräparats verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung wurde wie folgt stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die zuvor drei Krebstherapien erhalten haben, versus Patienten, welche zuvor \geq vier Krebstherapien erhalten haben. (Hinweis: Die Anzahl an Patienten, welche zuvor \geq vier Krebstherapien erhalten haben, ist auf 40 % der Gesamtpatientenzahl limitiert.) • ECOG-PS = 0 versus. ECOG-PS = 1 oder 2 <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Ripretinib versus Placebo).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Studie erfolgte bis zu einer Krankheitsprogression doppelblind.</p> <p>Die Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Ripretinib versus Placebo) erfolgte mittels eines IRT.</p> <p>Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet. Ausgenommen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches Personal am Studienzentrum, für das die Information über die Verblindung notwendig ist, um die Sicherheit des Patienten bei einem lebensgefährlichen Ereignis zu gewährleisten • Jegliches Personal am Studienzentrum, für das die Information über die Verblindung notwendig ist, um die Sicherheit der Patientin und ihres Fötus im Falle einer Schwangerschaft zu gewährleisten • Anbieter, die für die Pharmakovigilanz verantwortlich sind, sowie behördliche Mitarbeiter beim Sponsor, um die Bearbeitung und Berichtsanforderungen von SUE zu gewährleisten • Klinische Lieferkette • Unverblindete Statistiker, welche die finale (Produktions-) Liste für die Randomisierung erstellen, sowie die unverblindeten Analysen für das IDMC • IDMC • Anbieter, welche die PK sowie Biomarkerproben analysieren • Anbieter, welche die PK Populationsanalyse durchführen • IRT Anbieter <p>Der Prüfarzt, der Patient, das Personal an den Studienzentren, der Standort-Monitor sowie das Studienteam wurden für individuelle Behandlungszuweisungen entblindet, sobald ein Patient einen durch ein IRR bestätigten Krankheitsprogress hat.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es wurde ein IRT für die Zuweisung des Studienpräparats verwendet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung	<p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Für Ausnahmen siehe Abschnitt 9.</p> <p>Der Prüfarzt, der Patient, das Personal an den Studienzentren, der Standort-Monitor sowie das Studienteam wurden für individuelle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	vorgenommen?	<p>Behandlungszuweisungen entblindet, sobald ein Patient einen durch ein IRR bestätigten Krankheitsprogress hat.</p> <p>Eine Entblindung über das IRT erfolgte gemäß dem Referenzhandbuch für die Studie.</p> <p>Eine Entblindung über den Prüfarzt ist auf medizinische Notfälle limitiert, in denen die Kenntnis über das Studienpräparat notwendig für die Behandlung ist. Im Falle eines Notfalls muss der Prüfarzt nach bestem Ermessen entscheiden, ob eine Entblindung erfolgen soll. Wenn es nach Ermessen des Prüfarztes eine Entblindung nicht unmittelbar notwendig ist, so muss dieser zunächst den Sponsor kontaktieren, die Gründe für ein Entblinden diskutieren und eine Entscheidung treffen. Sollte der Sponsor nicht erreichbar sein, muss der Prüfarzt nach bestem Ermessen ggf. mit einer Entblindung fortfahren, ohne dass der Sponsor hierüber informiert wird.</p> <p>Im Falle einer Entblindung aufgrund eines medizinischen Ereignisses muss der Sponsor innerhalb von 24 Stunden hierüber informiert werden. Es muss entschieden werden, ob das medizinische Ereignis ein SUE war. War dies der Fall, muss ein SUE-Bericht angefertigt werden. Wenn der Patient aufgrund eines medizinischen Notfalls oder einer anderen dringenden klinischen Situation entblindet werden muss, muss die Einnahme des Studienpräparats abgebrochen werden.</p> <p>Eine Entblindung aufgrund von Sicherheitsbedenken oder durch SUE-Berichte aufgrund von regulatorischen Anforderungen kann vom Sponsor jederzeit durchgeführt werden.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Bei Ripretinib handelt sich um Tabletten mit 50 mg Wirkstoff in HDPE-Behältern mit je 30 Tabletten.</p> <p>Placebo-Tabletten hatten eine übereinstimmende Größe, Form und Farbe in identischen HDPE-Behältern mit je 30 Tabletten.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Allgemeine Methoden:</p> <p>Die Daten werden mittels zusammenfassender Tabellen sowie einzelner Patientenlisten dokumentiert. Kontinuierliche Variablen werden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst (Anzahl der Patienten, MW, Median, STD, Min und Max). Kategorische Variablen werden mittels Häufigkeiten und Anteilen zusammengefasst. Die Ereignis-Zeit-Analysen werden mittels KM-Methodik, 25. Perzentil, 50. Perzentil (Median) und 75. Perzentil mit assoziiertem 2-seitigem 95 %-KI zusammengefasst.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, muss der Baseline-Wert der jüngste Wert vor Erhalt der ersten Dosis des Studienpräparats sein. Wenn eine</p>

		<p>Bewertung nicht vorliegt, so wird die letzte Bewertung vor dieser Visite verwendet.</p> <p>Die medizinische Vorgeschichte, UEs und gleichzeitige Prozeduren werden mittels MedDRA kodiert. Vorherige und begleitende Medikamente werden mit Hilfe des WHO Drug Dictionary kodiert.</p> <p>Die Studie wird in zwei Phasen unterteilt: Die randomisierte doppelblinde Phase und die Open-Label Phase, welche mit der Entblindung nach Progression basierend auf einem IRR beginnt.</p> <p>Der Datenschnitt erfolgt wie <i>a priori</i> definiert ereignisgesteuert. Die finale Analyse wird 6 Monate, nachdem der letzte Patient in die Studie aufgenommen wurde, erwartet.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, wird die ITT Population für die Wirksamkeitsanalysen verwendet und die Sicherheitspopulation für die Sicherheitsauswertungen.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Der primäre Endpunkt PFS ist definiert als die Zeitspanne (in Wochen) zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten, basierend auf einem IRR (gemäß den mRECIST-Kriterien) festgestellten Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Patienten, welche eine operative Entfernung der Ziel- oder Nicht-Zielläsion haben, Patienten, welche eine andere Krebsbehandlung erhalten haben, sowie Patienten, welche kein dokumentiertes Datum für den Zeitpunkt von Progression oder Tod aufweisen, werden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.</p> <p>Die Analyse des PFS wird nach den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren stratifiziert (vorherige Krebstherapien [3 vs. ≥ 4] und ECOG-PS [0 vs. 1 oder 2]). Der p-Wert wird über einen 2-seitigen Log-Rank Test mit einem Signifikanzlevel von 0,05 für die Auswertung der Therapieunterschiede berechnet. Punktschätzungen des HR werden mittels eines Cox-Regressionsmodells berechnet. Feste Faktoren sind hierbei die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren, das zugehörige 95 %-KI wird über die Wald Methode berechnet.</p> <p>Die Primäranalyse basiert auf der ITT Population, während die Analyse der PP Population supportiv verwendet wird.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse PFS (Prüfarzt bestätigt):</u></p> <p>Das PFS (Prüfarzt bestätigt) ist definiert als die Zeitspanne (in Wochen) zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer basierende auf der Entscheidung der Prüfarztes festgestellten Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache. Patienten, welche eine operative Entfernung der Ziel- oder Nicht-Zielläsion haben, Patienten, welche eine andere Krebsbehandlung erhalten haben, sowie Patienten, welche kein dokumentiertes Datum für den Zeitpunkt von Progression oder Tod aufweisen, werden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.</p> <p>Die Analyse erfolgt vergleichbar mit der des primären Endpunkts.</p> <p>Sekundärer Hauptendpunkt (ORR):</p> <p>Die ORR ist definiert als der Anteil an Patienten mit einem auf dem IRR basierenden bestätigten CR oder PR. Der Status eines CR oder PR über die Messung des Tumors muss sich in wiederholenden Messungen bestätigen, die mindestens 4 Wochen nach der ersten Erfüllung der Ansprech-Kriterien, durchgeführt wurden. Patienten mit fehlendem oder unbekanntem Ansprechen gelten als Nicht-Ansprecher und sind</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>Bestandteil des Denominators in der Berechnung des Anteils. Die Zeit bis zum CR oder PR ist die Spanne (in Wochen) zwischen der ersten Dosis des Studienpräparats und dem ersten dokumentierten CR oder PR. Patienten ohne ein bestätigtes CR oder PR werden zum nächstgeeigneten Zeitpunkt zensiert. Für den statistischen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird ein unstratifizierter 2-seitiger exakter Test nach Fischer mit einem Signifikanzlevel von 0,05 verwendet. Das 95 %-KI wird über die Wald-Methode berechnet.</p> <p>Die Primäranalyse basiert auf der ITT Population, während die Analyse der PP Population supportiv verwendet wird.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p><u>OS:</u></p> <p>Das OS ist definiert als die Zeitspanne (in Wochen) zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Patienten, welche noch am Leben oder Lost-to-Follow-Up sind, werden zum letzten Kontaktzeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Analyse erfolgt vergleichbar mit der des primären Endpunkts.</p> <p><u>EORTC-QLQ-C30</u></p> <p>Der EORTC-QLQ-C30 wird mittels Skalen zusammengefasst. Auf allen Skalen entspricht ein höherer Wert einer höheren Zustimmung. Dementsprechend handelt es sich bei einer Reduktion im Skalenwert bei den Symptomskalen um eine Verbesserung der Symptomatik und bei einem Anstieg um eine Verschlechterung der Symptomatik. Eine Reduktion im Skalenwert der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus entspricht einer Verschlechterung der Funktion bzw. des globalen Gesundheitsstatus und ein Anstieg einer Verbesserung der Funktion bzw. des globalen Gesundheitsstatus. Die Bewertung erfolgt in 2 Schritten. Der erste Schritt ist die Berechnung des Durchschnitts der Items, die zu der Skala beitragen. Dies ist der Rohwert für die Skala. Nachdem der Rohwert berechnet wurde, wird eine lineare Regression durchgeführt, um die Rohwerte zu standardisieren, so dass der Skalenwert von 0 bis 100 reicht. Eine Kovarianz Analyse mit Behandlung, KIT/PDGFRA vierte Linie/KIT/PDGFRA fünfte Linie/PDGFRA D842V Status, und ECOG-PS zu Baseline, wird durchgeführt. Die Veränderung von Baseline zu Zyklus 2 im EORTC-QLQ-C30 Rollenfunktion und physischer Funktion wurden zwischen den beiden Behandlungsarmen mittels eines ANCOVA Modells mit den Stratifizierungsfaktoren als Faktoren.</p> <p><u>EQ-5D-5L:</u></p> <p>Der EQ-5D-5L wird mittels Gesamtzahl (n) und prozentualer Angabe für jedes Level und jede Dimension durchgeführt.</p> <p>Die Analyse des Behandlungsunterschied zwischen Baseline und Zyklus 2 zwischen Ripretinib und Placebo beim Schmerz/Unannehmlichkeiten und übliche Aktivitäten erfolgt über einen CMH Test. Für den EQ-5D-5L Index Score wurde ein ANCOVA Modell mit den Stratifizierungsfaktoren als Faktoren zur Analyse der Veränderung von Baseline zu Zyklus 2 in den beiden Behandlungsarmen verwendet.</p> <p><u>EQ-5D-5L VAS:</u></p> <p>Der EQ-5D-5L VAS wird über eine kontinuierliche deskriptive Statistik erfasst.</p>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die EQ-5D-5L VAS erfasst die vom Patienten selbst berichtete Einschätzung seiner Gesundheit auf einer vertikalen Skala von „schlechtestem vorstellbarem Gesundheitsstatus (0)“ bis „bestem vorstellbarem Gesundheitsstatus (100)“. Der Patient markiert auf der Skala seinen Gesundheitszustand wie er „heute“ ist.</p> <p><u>TTP:</u></p> <p>Die TTP ist definiert als die Zeitspanne (in Wochen) zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer mittels eines IRR festgestellten Krankheitsprogression.</p> <p>Patienten, welche eine operative Entfernung der Ziel- oder Nicht-Zielläsion haben, Patienten, welche eine andere Krebsbehandlung erhalten haben, sowie Patienten, welche kein dokumentiertes Datum für den Zeitpunkt von Progression oder Tod aufweisen, werden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert.</p> <p>Der p-Wert wird über einen 2-seitigen Log-Rank Test für die Auswertung der Therapieunterschiede berechnet. Punktschätzungen des HR werden mittels eines Cox-Regressionsmodells berechnet. Feste Faktoren sind hierbei die Behandlung und die Stratifizierungsfaktoren, das zugehörige 95 %-KI wird über die Wald Methode berechnet.</p> <p><u>Zeit bis zum Tumoransprechen:</u></p> <p>Die Zeit bis zum Tumoransprechen basierend auf dem IRR ist definiert als die Zeit zwischen dem ersten bestätigten CR oder frühestem Zeitpunkt einer bestätigten PR, wenn der Patient keine bestätigte CR hat. Die Zeit bis zum Tumoransprechen wurde für bestätigte Ansprecher deskriptiv zusammengefasst.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens:</u></p> <p>Die Dauer des Ansprechens ist definiert als das Zeitintervall zwischen dem ersten bestätigten CR oder PR bis zur ersten Krankheitsprogression oder Tod. In dem Fall, dass das PFS zensiert wurde, wurde die Zeit bis zum Tumoransprechen zum Zeitpunkt der letzten messbaren radiologischen PFS-Erfassung in einer analogen Weise zensiert.</p> <p>Die Zeit bis zum Tumoransprechen basierend auf dem IRR wurde mittels KM-Methode analysiert unter Verwendung der 25., 50. (Median) und 75. Perzentile. Die Dauer des Ansprechens basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes erfolgte in einer ähnlichen Weise.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt, sowie für den sekundären Hauptendpunkt wurden für die folgenden Variablen Subgruppenanalysen durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (18 – 64 Jahre vs. 65 – 75 Jahre vs. 75 Jahre oder älter) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Abstammung (kaukasisch vs. nicht-kaukasisch vs. nicht angegeben) • Region (USA vs. Nicht-USA) • Screening ECOG-PS (0 vs. 1 oder 2) • Anzahl vorheriger Therapien (3 vs. ≥ 4)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe im Anschluss an diese Tabelle.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden 129 Patienten 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert: Ripretinib (150 mg QD) 85 Patienten und Placebo 44 Patienten. b) Es erhielten 128 Patienten die tatsächlich geplante Behandlung: 85 Patienten Ripretinib und 43 Patienten Placebo c) In der Analyse des primären Zielkriteriums wurden 129 Patienten (85 Patienten Ripretinib und 44 Patienten Placebo) berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Doppelblinde Phase:</p> <p><u>Ripretinib (150 mg QD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbrüche gesamt (n = 17) • Klinische Progression (n = 4) • Progression gemäß Prüfarzt (n = 3) • UE (n = 3) • Tod (n = 3) • Einverständniserklärung zurückgezogen (n = 2) • Progression gemäß IRR (n = 1) • Entscheidung des Prüfarztes (n = 1) <p><u>Placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbrüche gesamt (n = 13) • Tod (n = 4) • Klinische Progression (n = 3) • Progression gemäß IRR (n = 2) • UE (n = 2) • Einverständniserklärung zurückgezogen (n = 1) • Entscheidung des Prüfarztes (n = 1) <p>Open-Label Phase:</p> <p>Patienten, welche zuvor Ripretinib erhalten haben, gesamt: n = 32 Patienten, welche zuvor Placebo erhalten haben, gesamt: n = 18</p> <p><u>Vor Dosisescalation pro Patient:</u></p> <p>Ripretinib (150 mg QD) zuvor Ripretinib (150 mg QD), Behandlungsabbrüche gesamt (n = 10)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Progression (n = 2) • Progression gemäß IRR (n = 2) • Einverständniserklärung zurückgezogen (n = 2) • Entscheidung des Prüfarztes (n = 1) • Progression gemäß Prüfarzt (n = 1) • Tod (n = 1) • Anderer Grund (n = 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ripretinib (150 mg QD) zuvor Placebo, Behandlungsabbrüche gesamt (n = 9)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Progression (n = 4) • Progression gemäß Prüfarzt (n = 3) • Einverständniserklärung zurückgezogen (n = 2) <p>Ripretinib (150 mg BID), Behandlungsabbrüche gesamt (n = 31)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression gemäß Prüfarzt (n = 13) • Klinische Progression (n = 7) • UE (n = 4) • Tod (n = 2) • Progression gemäß IRR (n = 2) • Einverständniserklärung zurückgezogen (n = 1) • Anderer Grund (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Screening Periode: 28 Tage vor Studienbeginn Baseline Visite: Zyklus 1, Tag 1 Behandlungsperiode: 28 Tage Zyklen für bis zu 2 Jahre Wirksamkeitsanalysen: Jeden Zyklus (bis Zyklus 4) danach jeder zweite Zyklus Sicherheitsanalysen: Jeder Zyklus EOT-Visite: 7 Tage nach der letzten Dosis des Studienpräparats Nachbeobachtung Sicherheitsvisite: Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienpräparats (Telefonanruf) Nachbeobachtung Visiten für OS: Alle 3 Monate (Telefonanrufe)</p> <p>Erster Patient eingeschlossen: 30.01.2018 (first patient informed consent) Letzter Patient eingeschlossen: Studie laufend 19.10.2018 (last patient informed consent) Datenschnitt: 31.05.2019 geplantes Studienende: April 2022</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend.

a: nach CONSORT 2010.

AESI: Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ALT: Alanin-Transaminase; ANC: Absolute Neutrophil Count (Absolute Neutrophilenzahl); AST: Aspartat-Transaminase; BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; BID: *Bis In Die* (zweimal täglich); cfDNA: cell-free Desoxyribonucleic Acid (Zellfreie DNA); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); CYP: Cytochrom P450; EKG: Elektrokardiogramm; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; EOT: End-of-Treatment; EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; GIST: Gastrointestinaler stromaler Tumor; HDPE: High-Density Polyethylene; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; HR: Hazard Ratio; ICH: International Conference on Harmonisation; IDMC: Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Komitee zur Datenkontrolle);

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		INR: International Normalized Ratio; IRR: Independent Radiologic Review (unabhängiges radiologisches Gutachten); ITT: Intention-to-treat; i. v.: Intravenös; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion ; Max: Maximum; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Min: Minimum; mRECIST: ; MW: Mittelwert; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PDGFRA: Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha; PFS: Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PK: Pharmakokinetisch; PP: Per Protokoll; PR: Partial Response (partielleres Ansprechen); PTT: Prothrombin Time (Prothrombinzeit); QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich); QoL: Quality of Life (Lebensqualität); QTcF: QT Intervall mittels Fridericia's Formel korrigiert; STD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; TTP: Time to Progression (Zeit bis zur Progression); UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal (Oberer Normbereich), VAS: Visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization; wt: Wildtyp

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

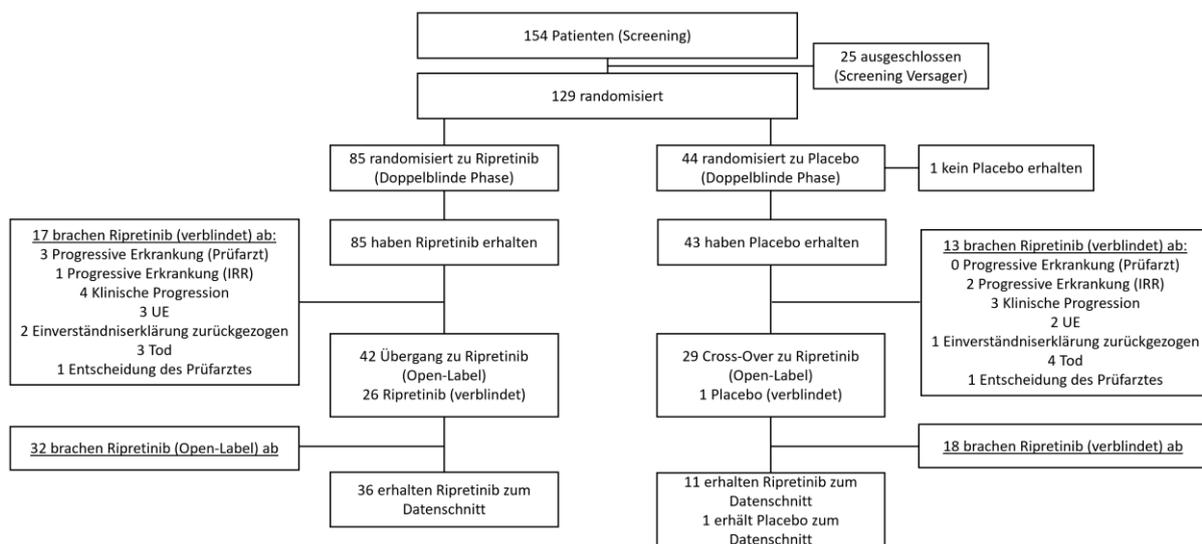


Abbildung 4-49: Patientenfluss der Studie INVICTUS

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-90 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie INVICTUS

Studie: INVICTUS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: RIPRETINIB (DCC-2618) STUDY NUMBER: DCC-2618-03-001 A PHASE 3, INTERVENTIONAL, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF DCC-2618 IN PATIENTS WITH ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS WHO HAVE RECEIVED TREATMENT WITH PRIOR ANTICANCER THERAPIES (INVICTUS) CLINICAL STUDY REPORT	A
Protokoll: CLINICAL STUDY PROTOCOL Protocol DCC-2618-03-001 (invictus) A Phase 3, INterVentional, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of DCC-2618 In Patients with AdvanCed Gastrointestinal Stromal TUMorS who have Received Treatment with Prior Anticancer Therapies	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie INVICTUS handelt sich um eine interventionelle, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ripretinib bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, welche zuvor andere Krebstherapien erhalten haben.

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet.

Die Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Ripretinib versus Placebo) erfolgte mittels Interactive Response Technology (IRT) und wurde mit folgenden Faktoren stratifiziert:

Patienten, die zuvor drei Krebstherapien erhalten haben, versus Patienten, die zuvor mehr als vier Krebstherapien erhalten haben. (Hinweis: Die Anzahl an Patienten, welche zuvor \geq vier Krebstherapien erhalten haben, ist auf 40 % der Gesamtpatientenzahl limitiert.)

ECOG-PS = 0 versus ECOG-PS = 1 oder 2

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene.

Der Prüfarzt, der Patient, das Personal an den Studienzentren, der Standort-Monitor sowie das Studienteam wurden für individuelle Behandlungszuweisungen entblindet, sobald ein Patient einen durch ein IRR bestätigten Krankheitsprogress hatte. Daten dieser Open Label Phase werden jedoch nur im Rahmen des Endpunktes OS vorgelegt. Da die Erfassung des OS per se definitionsgemäß keine Verzerrung aufweisen kann, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig anzusehen.

A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

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

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IRT.
A, B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

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

ja unklar nein

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

Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
A, B

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

ja unklar nein

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Daten dieser Open Label Phase werden jedoch nur im Rahmen des Endpunktes OS vorgelegt. Da die Erfassung des OS per se definitionsgemäß keine Verzerrung aufweisen kann, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig anzusehen.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Daten dieser Open Label Phase werden jedoch nur im Rahmen des Endpunktes OS vorgelegt. Da die Erfassung des OS per se definitionsgemäß keine Verzerrung aufweisen kann, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig anzusehen.

A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es fanden sich keine Hinweise in den vorliegenden Quellen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Daten dieser Open Label Phase werden jedoch nur im Rahmen des Endpunktes OS vorgelegt. Da die Erfassung des OS per se definitionsgemäß keine Verzerrung aufweisen kann, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig anzusehen. Es fanden sich in den vorliegenden Quellen keine weiteren (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

A, B

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie INVICTUS handelt sich um eine interventionelle, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3 Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ripretinib bei Patienten mit fortgeschrittenen GIST, welche zuvor andere Krebstherapien erhalten haben.

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet.

Die Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Ripretinib versus Placebo) erfolgte mittels Interactive Response Technology (IRT) und wurde mit folgenden Faktoren stratifiziert:

- Patienten, die zuvor drei Krebstherapien erhalten haben, versus Patienten, die zuvor mehr als vier Krebstherapien erhalten haben. (Hinweis: Die Anzahl an Patienten, welche zuvor \geq vier Krebstherapien erhalten haben, ist auf 40 % der Gesamtpatientenzahl limitiert.)
- ECOG-PS = 0 versus ECOG-PS = 1 oder 2

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene.

Der Prüfarzt, der Patient, das Personal an den Studienzentren, der Standort-Monitor sowie das Studienteam wurden für individuelle Behandlungszuweisungen entblindet, sobald ein Patient einen durch ein IRR bestätigten Krankheitsprogress hatte. Daten dieser Open Label Phase werden jedoch nur im Rahmen des Endpunktes OS vorgelegt. Da die Erfassung des OS per se definitionsgemäß keine Verzerrung aufweisen kann, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als niedrig anzusehen.

A, B

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

Das OS ist ein objektiv messbarer Endpunkt, es resultiert daher kein erhöhtes Verzerrungspotenzial daraus, dass dieser Endpunkt sowohl für die doppelblinde Phase als auch für die Open-Label Phase ausgewertet wurde.

A, B

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

Es wurden bis zum aktuellen Datenschnitt keine Lost-to-Follow-Up oder Non-Compliance mit dem Studienpräparat verzeichnet.

A, B

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

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

A, B

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

Für die Auswertung des Endpunktes OS wurden für den Placebo-Arm auch jene Patienten weiter betrachtet, die nach einer bestätigten Progression (IRR) in den Ripretinib-Arm wechselten. Es besteht daher die Möglichkeit, dass der Endpunkt OS zuungunsten von Ripretinib verzerrt ist, da auch Placebo-Patienten nach einer Progression die Möglichkeit erhielten, Ripretinib zu erhalten, jedoch für die Auswertung des OS im Rahmen ihrer ursprünglich zugewiesenen Behandlungsgruppe ausgewiesen wurden. Um den möglichen Einfluss einer Dosisescalation auf Ripretinib 150 mg BID zu bewerten, wurde eine ergänzende Sensitivitätsanalyse unter Zensierung der Patienten mit einer derartigen Dosisescalation durchgeführt.

A, B

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet. Es fanden sich keine Hinweise in den vorliegenden Quellen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Placebo-Patienten, die einen nachgewiesenen Progress hatten (bestätigt durch ein IRR), hatten unter anderem die Möglichkeit, zu Ripretinib zu wechseln. Ripretinib-Patienten hatten nach einem nachgewiesenen Progress unter anderem die Möglichkeit einer Dosisescalation. Für derartige Patienten verlief die restliche Teilnahme an der Studie unverblindet (Open-Label Phase), hier ist mit einer entsprechenden Verzerrung zu rechnen.

Für die Auswertung des Endpunktes OS wurden für den Placebo-Arm auch jene Patienten weiter betrachtet, die nach einer bestätigten Progression (IRR) in den Ripretinib-Arm wechselten. Es besteht daher die Möglichkeit, dass der Endpunkt OS zuungunsten von Ripretinib verzerrt ist, da auch Placebo-Patienten nach einer Progression die Möglichkeit erhielten, Ripretinib zu erhalten, jedoch für die Auswertung des OS im Rahmen ihrer ursprünglich zugewiesenen Behandlungsgruppe ausgewiesen wurden. Um den möglichen Einfluss einer Dosisescalation auf Ripretinib 150 mg BID zu bewerten, wurde eine ergänzende Sensitivitätsanalyse unter Zensierung der Patienten mit einer derartigen Dosisescalation durchgeführt.

A, B

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

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet.

A, B

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

Es wurden bis zum aktuellen Datenschnitt keine Lost-to-Follow-Up oder Non-Compliance mit dem Studienpräparat verzeichnet.

A, B

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

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

A, B

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

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die eingesetzten statistischen Methoden waren adäquat.

A, B

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet.

Die Auswertung dieses Endpunktes fand für die doppelblinde Phase statt.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden bis zum aktuellen Datenschnitt keine Lost-to-Follow-Up oder Non-Compliance mit dem Studienpräparat verzeichnet.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können.

A, B

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet. Es fanden sich keine Hinweise in den vorliegenden Quellen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die eingesetzten statistischen Methoden waren adäquat.

A, B

Endpunkt: EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet.

Die Auswertung dieses Endpunktes fand für die doppelblinde Phase statt.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Es wurden bis zum aktuellen Datenschnitt keine Lost-to-Follow-Up oder Non-Compliance mit dem Studienpräparat verzeichnet.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.
A, B

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

ja nein

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

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können.
A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet. Es fanden sich keine Hinweise in den vorliegenden Quellen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die eingesetzten statistischen Methoden waren adäquat.

A, B

Endpunkt: EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet.

Die Auswertung dieses Endpunktes fand für die doppelblinde Phase statt.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurden bis zum aktuellen Datenschnitt keine Lost-to-Follow-Up oder Non-Compliance mit dem Studienpräparat verzeichnet.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

A, B

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

ja nein

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

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet. Es fanden sich keine Hinweise in den vorliegenden Quellen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die eingesetzten statistischen Methoden waren adäquat.

A, B

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

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet.

Die Auswertung dieses Endpunktes fand für die doppelblinde Phase statt.

A, B

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

Es wurden bis zum aktuellen Datenschnitt keine Lost-to-Follow-Up oder Non-Compliance mit dem Studienpräparat verzeichnet.

A, B

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

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

A, B

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

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, das gesamte Personal an den Studienzentren, einschließlich des Prüfarztes, der Standort-Monitor und das Studienteam waren zu Studienbeginn und während der doppelblinden Phase verblindet. Es fanden sich keine Hinweise in den vorliegenden Quellen auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu einer Verzerrung hätten führen können.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Die eingesetzten statistischen Methoden waren adäquat.

A, B

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

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

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
 - Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).
- unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

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

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Tabellen-Anhang

G.1: Charakterisierung der Studienpopulation und Krankheitsgeschichte und vorheriger systemischer Therapien

Anhang 4-G-Tabelle 4-1: Demographische Patientencharakteristika – INVICTUS (Sicherheitspopulation, doppelblinde Phase)

INVICTUS (Sicherheitspopulation)		
Charakteristika	Ripretinib (150 mg QD)	Placebo
N	85	43
Geschlecht		
Weiblich; n (%)	38 (44,7)	18 (41,9)
Männlich; n (%)	47 (55,3)	25 (58,1)
Alter (Jahre) zum Studieneinschluss ¹, n		
MW (STD)	59,1 (10,84)	61,7 (13,43)
Median	59,0	64,0
Min, Max	29; 82	33; 83
Alterskategorie (Jahre)		
18 – 64; n (%)	57 (67,1)	22 (51,2)
65 – 74; n (%)	20 (23,5)	12 (27,9)
≥ 75; n (%)	8 (9,4)	9 (20,9)
Abstammung		
Asiatisch; n (%)	4 (4,7)	5 (11,6)
Schwarz oder afroamerikanisch; n (%)	8 (9,4)	2 (4,7)
Kaukasisch; n (%)	64 (75,3)	32 (74,4)
Nicht angegeben; n (%)	8 (9,4)	4 (9,3)
Andere; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Abstammungskategorie		
Kaukasisch; n (%)	64 (75,3)	32 (74,4)
Nicht-kaukasisch; n (%)	13 (15,3)	7 (16,3)
Nicht angeben; n (%)	8 (9,4)	4 (9,3)
Ethnie		
Hispanisch oder Latino; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Nicht-Hispanisch oder Latino; n (%)	76 (89,4)	37 (86,0)
Nicht angegeben; n (%)	5 (5,9)	5 (11,6)
Andere; n (%)	3 (3,5)	1 (2,3)
Region ²		
USA; n (%)	40 (47,1)	19 (44,2)
Nicht-USA; n (%)	45 (52,9)	24 (55,8)

INVICTUS (Sicherheitspopulation)		
Charakteristika	Ripretinib (150 mg QD)	Placebo
Größe (cm), n	84	42
MW (STD)	169,7 (10,38)	169,7 (11,72)
Median	169,3	170,0
Min, Max	147; 192	151; 190
Gewicht (kg), n	85	43
MW (STD)	73,9 (19,02)	71,4 (18,04)
Median	73,0	67,5
Min, Max	39; 133	44; 110
BMI (kg/m ²) ³ , n	84	42
MW (STD)	25,6 (6,22)	24,5 (5,08)
Median	24,4	22,9
Min, Max	13; 47	16; 39
<p>¹ Alter zum Studieneinschluss wird berechnet als: (Zeitpunkt des Studieneinschlusses – Tag der Geburt + 1) : 365,25 wenn nicht im CRF angegeben.</p> <p>² Nicht-USA beinhalten: Kanada, Australien, Belgien, UK, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Singapur, Spanien.</p> <p>³ BMI = Gewicht (kg) : Größe (m²).</p> <p>Die Patientengruppen entsprechen der initial zugewiesenen Behandlungsgruppe Die Gruppe „andere“ bei der Abstammung beinhaltet einen Patienten dessen Abstammung „indisch“ ist.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CRF: Case Report Form; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich); STD: Standardabweichung</p>		

Anhang 4-G-Tabelle 4-2: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika – INVICTUS (Sicherheitspopulation)

INVICTUS (Sicherheitspopulation)		
Charakteristika	Ripretinib (150 mg QD)	Placebo
N	85	43
ECOG-PS zum Screening ¹		
0; n (%)	37 (43,5)	17 (39,5)
1; n (%)	40 (47,1)	23 (53,5)
2; n (%)	8 (9,4)	3 (7,0)
ECOG Stratum zum Screening ²		
0; n (%)	38 (44,7)	19 (44,2)
1 oder 2; n (%)	47 (55,3)	24 (55,8)
Lokalisation des Primärtumors		
Gastrisch; n (%)	40 (47,1)	18 (41,9)
Duodenum; n (%)	2 (2,4)	8 (18,6)
Jejunum/Ileum; n (%)	20 (23,5)	7 (16,3)
Kolon/Rektum; n (%)	9 (10,6)	0 (0)
Mesenterisch/omental; n (%)	6 (7,1)	6 (14,0)
Andere; n (%)	7 (8,2)	4 (9,3)
Unbekannt; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Mutiertes Gen (Mutationsstatus)		
KIT Exon 9; n (%)	14 (16,5)	6 (14,0)
KIT Exon 11; n (%)	47 (55,3)	27 (62,8)
KIT anderes Exon; n (%)	2 (2,4)	2 (4,7)
PDGFRA; n (%)	3 (3,5)	0 (0)
KIT wt/PDGFRA wt; n (%)	7 (8,2)	3 (7,0)
Nicht verfügbar; n (%)	11 (12,9)	5 (11,6)
Nicht durchgeführt; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Stadium bei der initialen Diagnose		
I; n (%)	2 (2,4)	0 (0)
IA; n (%)	1 (1,2)	1 (2,3)
IB; n (%)	2 (2,4)	0 (0)
II; n (%)	1 (1,2)	1 (2,3)
IIIA; n (%)	7 (8,2)	0 (0)
IIIB; n (%)	7 (8,2)	6 (14,0)
IV; n (%)	56 (65,9)	30 (69,8)
Unbekannt; n (%)	9 (10,6)	5 (11,6)

INVICTUS (Sicherheitspopulation)		
Charakteristika	Ripretinib (150 mg QD)	Placebo
Histologie bei der initialen Diagnose		
Epitheloid; n (%)	17 (20,0)	3 (7,0)
Gemischt (Epitheloid und Spindelzell-Typ); n (%)	16 (18,8)	4 (9,3)
Spindelzell-Typ; n (%)	37 (43,5)	30 (69,8)
Andere; n (%)	10 (11,8)	4 (9,3)
Unbekannt; n (%)	5 (5,9)	2 (4,7)
Zeit seit der initialen Diagnose (Jahre)		
n	85	43
MW (STD)	7,11 (4,129)	7,08 (4,346)
Median	5,87	5,37
Min, Max	1,5; 16,4	1,4; 17,5
¹ Der ECOG-PS zum Screening wurde im eCRF dokumentiert. ² Das ECOG Stratum zum Screening im IRT wurde für die Stratifizierung der Randomisierung verwendet. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: elektronisches Case Report Form; GIST: Gastrointestinaler stromaler Tumor; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; PDGFRA: Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; STD: Standardabweichung; QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich); wt: Wildtyp		

Anhang 4-G-Tabelle 4-3: Charakterisierung vorheriger systemischer Therapien – INVICTUS (Sicherheitspopulation)

INVICTUS (Sicherheitspopulation)		
Charakteristika	Ripretinib (150 mg QD)	Placebo
N	85	43
Jegliche vorherige Krebstherapie von GIST		
Jegliche systemische Therapie von GIST; n (%)	85 (100,0)	43 (100,0)
Jegliche Operation von GIST; n (%)	71 (83,5)	35 (81,4)
Jegliche Radiotherapie von GIST; n (%)	18 (21,2)	9 (20,9)
Systemische Therapien (nach Einzeltherapien)		
Imatinib; n (%)	85 (100,0)	43 (100,0)
Regorafenib; n (%)	85 (100,0)	43 (100,0)
Sunitinib; n (%)	85 (100,0)	43 (100,0)
Sorafenib; n (%)	9 (10,6)	3 (7,0)
Pazopanib; n (%)	8 (9,4)	5 (11,6)
Nilotinib; n (%)	7 (8,2)	6 (14,0)
Masitinib; n (%)	4 (4,7)	1 (2,3)
Avapritinib; n (%)	3 (3,5)	3 (7,0)

INVICTUS (Sicherheitspopulation)		
Charakteristika	Ripretinib (150 mg QD)	Placebo
Cabozantinib; n (%)	2 (2,4)	1 (2,3)
Nivolumab; n (%)	2 (2,4)	0 (0)
Dasatinib; n (%)	1 (1,2)	1 (2,3)
Studienmedikament; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Monoklonale Antikörper; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Ponatinib; n (%)	1 (1,2)	2 (4,7)
Protein Kinaseinhibitoren; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Temozolomid; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
PLX 9486; n (%)	0 (0)	1 (2,3)
Systemische Therapien (nach Kombinationstherapien)		
Imatinib + Binimetinib; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Imatinib + Infigratinib; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Pembrolizumab + Pexidartinib; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Pexidartinib + PLX 9486; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Sunitinib + Sirolimus; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
Imatinib + Alpelisib; n (%)	0 (0)	1 (2,3)
Ipilimumab + Nivolumab; n (%)	0 (0)	1 (2,3)
Monoklonale Antikörper + Spartalizumab; n (%)	0 (0)	1 (2,3)
Sunitinib + Regorafenib; n (%)	0 (0)	1 (2,3)
Gesamtzahl vorheriger Krebstherapien		
3; n (%)	54 (63,5)	26 (60,5)
4; n (%)	21 (24,7)	11 (25,6)
5; n (%)	6 (7,1)	4 (9,3)
6; n (%)	1 (1,2)	0 (0)
7; n (%)	3 (3,5)	2 (4,7)
Anzahl vorheriger systemischer Krebstherapien¹		
3; n (%)	54 (63,5)	27 (62,8)
≥ 4; n (%)	31 (36,5)	16 (37,2)
¹ Das Stratum nach der Anzahl der vorherigen systemischen Krebstherapie wurde für die Stratifizierung der Randomisierung verwendet. GIST: Gastrointestinaler stromaler Tumor; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; QD: <i>Quaque Die</i> (einmal täglich)		

G.2: Darstellung der Raten für die Endpunkte OS, PFS und TTP

Anhang 4-G-Tabelle 4-4: Geschätzte Rate des OS (ITT Population)

INVICTUS		Behandlungsarm			
		Ripretinib 150 mg		Placebo	
		Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI]	Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI]
		N = 85		N = 44	
ITT: OS (1. Datenschnitt [31.05.2019])					
Geschätzte Rate in %, bei	Woche 4	n = 84	99 [92; 100]	n = 40	93 [80; 98]
	Woche 8	n = 81	96 [89; 99]	n = 34	79 [64; 89]
	Woche 12	n = 78	93 [85; 97]	n = 32	72 [56; 83]
	Woche 26	n = 68	84 [75; 91]	n = 24	56 [40; 69]
	Woche 39	n = 36	71 [59; 80]	n = 10	43 [28; 57]
	Woche 52	n = 10	65 [52; 76]	n = 1	26 [7; 50]
	Woche 78	n = 0	0 [NA; NA]	n = 0	NA [NA; NA]
ITT: OS (2. Datenschnitt [10.08.2020])					
Geschätzte Rate in %, bei	Woche 4	n = 84	99 [92; 100]	n = 40	93 [80; 98]
	Woche 8	n = 81	96 [89; 99]	n = 34	79 [64; 89]
	Woche 12	n = 78	93 [85; 97]	n = 32	72 [56; 83]
	Woche 26	n = 68	84 [75; 91]	n = 24	56 [40; 69]
	Woche 39	n = 57	73 [62; 81]	n = 16	40 [25; 54]
	Woche 52	n = 50	65 [54; 74]	n = 12	30 [17; 44]
	Woche 78	n = 36	52 [40; 62]	n = 12	30 [17; 44]

INVICTUS		Behandlungsarm			
		Ripretinib 150 mg		Placebo	
		Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI]	Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI]
		N = 85		N = 44	
ITT: OS (3. Datenschnitt [15.01.2021])					
Geschätzte Rate in %, bei	Woche 4	n = 84	99 [92; 100]	n = 40	93 [80; 98]
	Woche 8	n = 81	96 [89; 99]	n = 34	79 [64; 89]
	Woche 12	n = 78	93 [85; 97]	n = 32	72 [56; 83]
	Woche 26	n = 68	84 [75; 91]	n = 24	56 [40; 69]
	Woche 39	n = 57	73 [62; 81]	n = 16	40 [25; 54]
	Woche 52	n = 50	65 [54; 74]	n = 12	30 [17; 44]
	Woche 78	n = 36	52 [40; 62]	n = 12	30 [17; 44]
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten unter Risiko; NA: Not available (nicht verfügbar)					

Anhang 4-G-Tabelle 4-5: Geschätzte Rate des OS (Zensierung der Patienten, welche nach einer Progression Ripretinib 150 mg BID erhalten haben; 1. Datenschnitt [31.05.2019])

INVICTUS		Behandlungsarm			
		Ripretinib150 mg		Placebo	
		Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI]	Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI]
		N = 85		N = 44	
ITT: OS (Zensierung der Patienten, welche nach einer Progression Ripretinib 150 mg BID erhalten haben; 1. Datenschnitt [31.05.2019])					
Geschätzte Rate in %, bei	Woche 4	n = 84	99 [92; 100]	n = 40	93 [80; 98]
	Woche 8	n = 78	96 [89; 99]	n = 33	79 [63; 88]
	Woche 12	n = 70	94 [86; 97]	n = 30	74 [58; 85]
	Woche 26	n = 46	88 [77; 93]	n = 18	60 [42; 73]
	Woche 39	n = 19	74 [58; 84]	n = 7	49 [31; 64]
	Woche 52	n = 5	67 [47; 81]	n = 0	NA [NA; NA]
	Woche 78	n = 0	NA [NA; NA]	n = 0	NA [NA; NA]

INVICTUS		Behandlungsarm			
		Ripretinib 150 mg		Placebo	
		Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI]	Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI]
		N = 85		N = 44	
ITT: OS (Zensierung der Patienten, welche nach einer Progression Ripretinib 150 mg BID erhalten haben; 2. Datenschnitt [10.08.2020])					
Geschätzte Rate in %, bei	Woche 4	n = 84	99 [92; 100]	n = 40	93 [80; 98]
	Woche 8	n = 78	96 [89; 99]	n = 33	79 [63; 88]
	Woche 12	n = 70	94 [86; 97]	n = 30	74 [58; 85]
	Woche 26	n = 46	88 [77; 93]	n = 18	60 [42; 73]
	Woche 39	n = 34	77 [63; 86]	n = 11	43 [26; 58]
	Woche 52	n = 29	70 [55; 81]	n = 9	38 [22; 55]
	Woche 78	n = 20	62 [47; 74]	n = 6	38 [22; 55]
ITT: OS (Zensierung der Patienten, welche nach einer Progression Ripretinib 150 mg BID erhalten haben; 3. Datenschnitt [15.01.2021])					
Geschätzte Rate in %, bei	Woche 4	n = 84	99 [92; 100]	n = 40	93 [80; 98]
	Woche 8	n = 78	96 [89; 99]	n = 33	79 [63; 88]
	Woche 12	n = 70	94 [86; 97]	n = 30	74 [58; 85]
	Woche 26	n = 46	88 [77; 93]	n = 18	60 [42; 73]
	Woche 39	n = 34	77 [63; 86]	n = 11	43 [26; 58]
	Woche 52	n = 29	70 [55; 81]	n = 9	38 [22; 55]
	Woche 78	n = 20	62 [47; 74]	n = 6	38 [22; 55]
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten unter Risiko; NA: Not available (nicht verfügbar)					

Anhang 4-G-Tabelle 4-6: Geschätzte Rate des PFS (IRR; doppelblinde Phase)

INVICTUS		Behandlungsarm			
		Ripretinib 150 mg		Placebo	
		Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI] ^a	Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI] ^a
		N = 85		N = 44	
ITT: PFS (IRR; doppelblinde Phase) in Wochen (1. Datenschnitt [31.05.2019])					
Geschätzte Rate in %, bei	Woche 4	n = 81	95 [88; 98]	n = 27	62 [45; 75]
	Woche 8	n = 70	82 [72; 89]	n = 10	25 [13; 40]
	Woche 12	n = 56	71 [60; 79]	n = 5	16 [6; 30]
	Woche 26	n = 38	51 [39; 61]	n = 1	3 [0; 14]
	Woche 39	n = 9	34 [23; 46]	n = 0	NA [NA; NA]
	Woche 52	n = 2	21 [9; 36]	n = 0	NA [NA; NA]
	Woche 78	n = 0	NA [NA; NA]	n = 0	NA [NA; NA]
ITT: PFS (IRR; doppelblinde Phase) in Wochen (2. Datenschnitt [10.08.2020])					
Geschätzte Rate in %, bei	Woche 4	n = 81	95 [88; 98]	n = 27	62 [45; 75]
	Woche 8	n = 70	82 [72; 89]	n = 10	25 [13; 40]
	Woche 12	n = 56	71 [60; 79]	n = 5	16 [6; 30]
	Woche 26	n = 38	51 [39; 61]	n = 1	3 [0; 14]
	Woche 39	n = 24	35 [25; 46]	n = 1	3 [0; 14]
	Woche 52	n = 15	22 [13; 32]	n = 0	NA [NA; NA]
	Woche 78	n = 8	12 [6; 21]	n = 0	NA [NA; NA]

INVICTUS		Behandlungsarm			
		Ripretinib 150 mg		Placebo	
		Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI] ^a	Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI] ^a
		N = 85		N = 44	
ITT: PFS (IRR; doppelblinde Phase) in Wochen (3. Datenschnitt [15.01.2021])					
Geschätzte Rate in %, bei	Woche 4	n = 81	95 [88; 98]	n = 27	62 [45; 75]
	Woche 8	n = 70	82 [72; 89]	n = 10	25 [13; 40]
	Woche 12	n = 56	71 [60; 79]	n = 5	16 [6; 30]
	Woche 26	n = 38	51 [39; 61]	n = 1	3 [0; 14]
	Woche 39	n = 24	35 [25; 46]	n = 1	3 [0; 14]
	Woche 52	n = 15	22 [13; 32]	n = 0	NA [NA; NA]
	Woche 78	n = 8	12 [6; 21]	n = 0	NA [NA; NA]
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten unter Risiko; NA: Not available (nicht verfügbar)					

Anhang 4-G-Tabelle 4-7: Geschätzte Rate der TTP (IRR; doppelblinde Phase)

INVICTUS		Behandlungsarm			
		Ripretinib 150 mg		Placebo	
		Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI] ^a	Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI] ^a
		N = 85		N = 44	
ITT: TTP (IRR; doppelblinde Phase) in Wochen (1. Datenschnitt [31.05.2019])					
Geschätzte Rate in %, bei	Woche 4	n = 81	96 [89; 99]	n = 27	67 [50; 79]
	Woche 8	n = 70	84 [74; 90]	n = 10	28 [14; 43]
	Woche 12	n = 56	74 [62; 82]	n = 5	17 [7; 32]
	Woche 26	n = 38	53 [41; 64]	n = 1	10 [3; 24]
	Woche 39	n = 9	38 [26; 50]	n = 0	NA [NA; NA]
	Woche 52	n = 2	27 [13; 43]	n = 0	NA [NA; NA]
	Woche 78	n = 0	NA [NA; NA]	n = 0	NA [NA; NA]

INVICTUS		Behandlungsarm			
		Ripretinib 150 mg		Placebo	
		Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI] ^a	Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI] ^a
		N = 85		N = 44	
ITT: TTP (IRR; doppelblinde Phase) in Wochen (2. Datenschnitt [10.08.2020])					
Geschätzte Rate in %, bei	Woche 4	n = 81	96 [89; 99]	n = 27	67 [50; 79]
	Woche 8	n = 70	84 [74; 90]	n = 10	28 [14; 43]
	Woche 12	n = 56	74 [62; 82]	n = 5	17 [7; 32]
	Woche 26	n = 38	53 [41; 64]	n = 1	10 [3; 24]
	Woche 39	n = 24	38 [27; 49]	n = 1	10 [3; 24]
	Woche 52	n = 15	26 [16; 37]	n = 0	NA [NA; NA]
	Woche 78	n = 8	14 [7; 24]	n = 0	NA [NA; NA]
ITT: TTP (IRR; doppelblinde Phase) in Wochen (3. Datenschnitt [15.01.2021])					
Geschätzte Rate in %, bei	Woche 4	n = 81	96 [89; 99]	n = 27	67 [50; 79]
	Woche 8	n = 70	84 [74; 90]	n = 10	28 [14; 43]
	Woche 12	n = 56	74 [62; 82]	n = 5	17 [7; 32]
	Woche 26	n = 38	53 [41; 64]	n = 1	10 [3; 24]
	Woche 39	n = 24	38 [27; 49]	n = 1	10 [3; 24]
	Woche 52	n = 15	26 [16; 37]	n = 0	NA [NA; NA]
	Woche 78	n = 8	14 [7; 24]	n = 0	NA [NA; NA]
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten unter Risiko; NA: Not available (nicht verfügbar)					

G.3: Veränderung zu Baseline Analysen (EQ-5D-5L VAS und EORTC-QLQ-C30) inkl. Abbildungen der Verlaufskurven

Anhang 4-G-Tabelle 4-8: Veränderung von Baseline der EQ-5D-5L VAS (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase, ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EQ-5D-5L VAS					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	63,6 (22,09)	65,6 (22,91)			
Median	70,0	70,0			
Min; Max	9; 97	2; 98			
Zyklus 1 – Tag 15					
n	80	37	72	36	0,39 [-0,02; 0,79]
MW (STD)	70,3 (19,04)	67,1 (23,64)	5,0 (17,45)	-1,8 (17,37)	
Median	74,5	79,0	2,0	-2,5	
Min; Max	11; 100	21; 100	-47; 65	-36; 43	
SE	2,13	3,89	2,06	2,90	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	78	33	70	32	0,62 [0,20; 1,05]
MW (STD)	69,5 (20,47)	64,1 (23,25)	3,7 (20,36)	-8,9 (19,31)	
Median	74,0	70,0	1,0	-4,5	
Min; Max	23; 100	15; 97	-43; 91	-68; 23	
SE	2,32	4,05	2,43	3,41	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	69	13	60	13	0,18 [-0,41; 0,78]
MW (STD)	69,0 (19,35)	72,5 (18,83)	1,2 (17,82)	-2,2 (19,25)	
Median	70,0	71,0	0,5	0,0	
Min; Max	20; 100	35; 98	-48; 42	-38; 45	
SE	2,33	5,22	2,30	5,34	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	63	7	55	7	-0,14 [-0,92; 0,63]
MW (STD)	70,5 (18,65)	74,1 (17,43)	2,0 (18,51)	4,7 (21,05)	
Median	75,0	80,0	-1,0	0,0	
Min; Max	21; 100	54; 95	-32; 61	-19; 43	
SE	2,35	6,59	2,50	7,95	
Zyklus 5 – Tag 1					
n	54	4	48	4	0,74 [-0,27; 1,76]
MW (STD)	71,1 (19,01)	67,0 (44,94)	2,0 (18,90)	-13,8 (40,93)	
Median	73,0	86,5	-0,5	-1,0	
Min; Max	19; 100	0; 95	-38; 53	-73; 20	
SE	2,59	22,47	2,73	20,46	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	0,37 [-0,78; 1,52]
MW (STD)	72,8 (18,36)	79,3 (25,48)	2,3 (16,89)	-4,0 (13,89)	
Median	75,0	92,0	-1,0	3,0	
Min; Max	17; 100	50; 96	-21; 47	-20; 5	
SE	2,65	14,71	2,61	8,02	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,8 (18,61)	94,0 (NA)	1,5 (18,33)	3,0 (NA)	
Median	78,0	94,0	0,0	3,0	
Min; Max	30; 100	94; 94	-37; 47	3; 3	
SE	2,98	NA	3,10	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,7 (17,06)	98,0 (NA)	1,4 (17,74)	7,0 (NA)	
Median	75,0	98,0	-2,0	7,0	
Min; Max	27; 100	98; 98	-26; 46	7; 7	
SE	2,73	NA	3,00	NA	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	29	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,2 (19,63)	94,0 (NA)	-0,6 (17,86)	3,0 (NA)	
Median	75,0	94,0	-1,0	3,0	
Min; Max	21; 100	94; 94	-38; 47	3; 3	
SE	3,64	NA	3,38	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,6 (19,74)	97,0 (NA)	-0,4 (20,66)	6,0 (NA)	
Median	76,0	97,0	-1,5	6,0	
Min; Max	18; 99	97; 97	-58; 61	6; 6	
SE	3,60	NA	3,90	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,4 (19,33)	97,0 (NA)	-0,3 (18,37)	6,0 (NA)	
Median	75,5	97,0	-1,0	6,0	
Min; Max	12; 100	97; 97	-47; 47	6; 6	
SE	3,65	NA	3,60	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,1 (15,64)	97,0 (NA)	1,4 (15,93)	6,0 (NA)	
Median	72,5	97,0	-1,0	6,0	
Min; Max	49; 100	97; 97	-28; 45	6; 6	
SE	3,19	NA	3,40	NA	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	73,9 (16,56)	97,0 (NA)	2,2 (17,11)	6,0 (NA)	
Median	78,0	97,0	0,0	6,0	
Min; Max	40; 100	97; 97	-30; 43	6; 6	
SE	3,53	NA	3,83	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	68,4 (15,66)	NA (NA)	-0,9 (22,18)	NA (NA)	
Median	66,5	NA	-3,0	NA	
Min; Max	40; 96	NA; NA	-35; 46	NA; NA	
SE	3,69	NA	5,55	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,9 (15,65)	NA (NA)	0,9 (17,64)	NA (NA)	
Median	71,0	NA	-1,0	NA	
Min; Max	47; 99	NA; NA	-34; 34	NA; NA	
SE	4,04	NA	4,89	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,2 (14,92)	NA (NA)	0,0 (13,71)	NA (NA)	
Median	70,5	NA	-2,5	NA	
Min; Max	41; 100	NA; NA	-27; 31	NA; NA	
SE	3,73	NA	3,66	NA	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,9 (18,19)	NA (NA)	1,8 (16,91)	NA (NA)	
Median	68,0	NA	1,0	NA	
Min; Max	32; 100	NA; NA	-28; 39	NA; NA	
SE	4,70	NA	4,69	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,4 (11,55)	NA (NA)	6,0 (17,60)	NA (NA)	
Median	75,0	NA	2,0	NA	
Min; Max	58; 96	NA; NA	-13; 45	NA; NA	
SE	3,20	NA	5,31	NA	

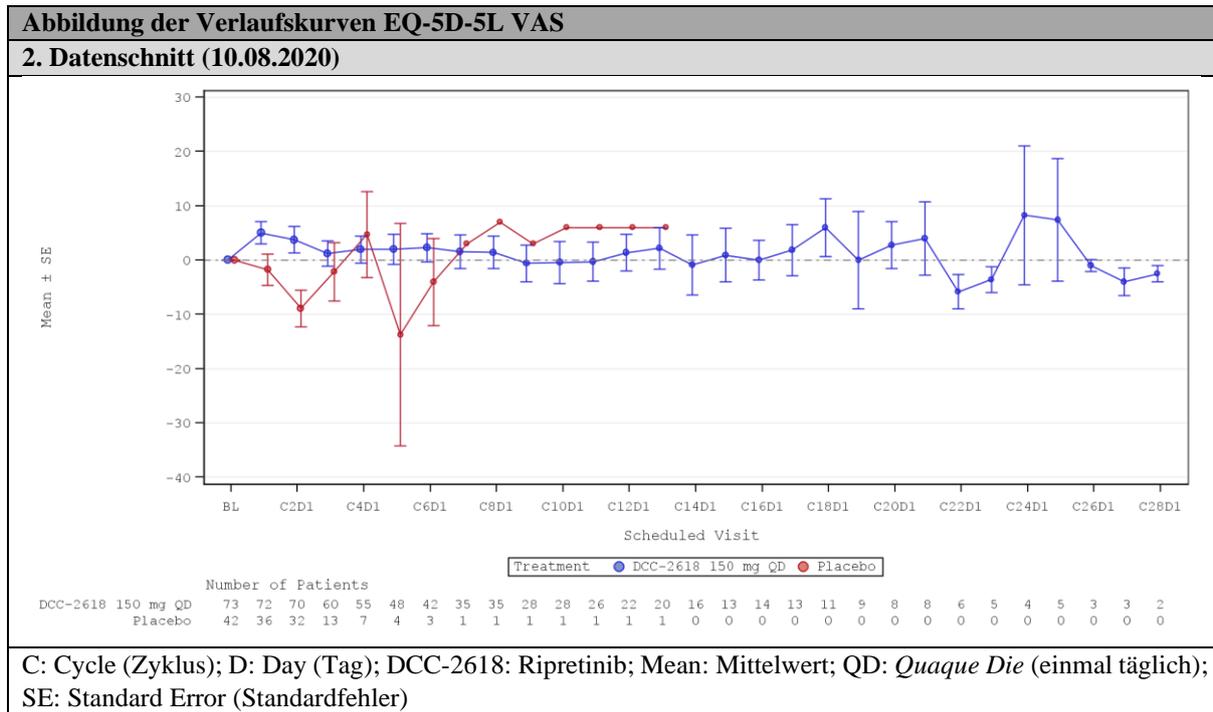
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,6 (21,62)	NA (NA)	0,0 (26,77)	NA (NA)	
Median	70,0	NA	-2,0	NA	
Min; Max	20; 100	NA; NA	-55; 43	NA; NA	
SE	6,52	NA	8,92	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,7 (19,55)	NA (NA)	2,8 (12,22)	NA (NA)	
Median	65,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	49; 100	NA; NA	-11; 30	NA; NA	
SE	6,18	NA	4,32	NA	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,5 (17,75)	NA (NA)	4,0 (19,06)	NA (NA)	
Median	69,0	NA	-1,5	NA	
Min; Max	45; 100	NA; NA	-14; 43	NA; NA	
SE	5,61	NA	6,74	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,3 (10,81)	NA (NA)	-5,8 (7,81)	NA (NA)	
Median	73,0	NA	-4,0	NA	
Min; Max	57; 85	NA; NA	-17; 4	NA; NA	
SE	4,09	NA	3,19	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,4 (13,50)	NA (NA)	-3,6 (5,27)	NA (NA)	
Median	69,0	NA	-2,0	NA	
Min; Max	58; 88	NA; NA	-9; 3	NA; NA	
SE	6,04	NA	2,36	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	64,2 (15,90)	NA (NA)	8,2 (25,51)	NA (NA)	
Median	61,0	NA	-1,5	NA	
Min; Max	49; 86	NA; NA	-10; 46	NA; NA	
SE	7,95	NA	12,76	NA	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,4 (12,84)	NA (NA)	7,4 (25,21)	NA (NA)	
Median	71,0	NA	-1,0	NA	
Min; Max	57; 85	NA; NA	-10; 52	NA; NA	
SE	5,74	NA	11,27	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	79,7 (17,62)	NA (NA)	-1,0 (2,00)	NA (NA)	
Median	85,0	NA	-1,0	NA	
Min; Max	60; 94	NA; NA	-3; 1	NA; NA	
SE	10,17	NA	1,15	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,7 (21,46)	NA (NA)	-4,0 (4,36)	NA (NA)	
Median	87,0	NA	-6,0	NA	
Min; Max	52; 91	NA; NA	-7; 1	NA; NA	
SE	12,39	NA	2,52	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,0 (21,21)	NA (NA)	-2,5 (2,12)	NA (NA)	
Median	70,0	NA	-2,5	NA	
Min; Max	55; 85	NA; NA	-4; -1	NA; NA	
SE	15,00	NA	1,50	NA	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	61,0 (NA)	NA (NA)	23,0 (NA)	
Median	NA	61,0	NA	23,0	
Min; Max	NA; NA	61; 61	NA; NA	23; 23	
SE	NA	NA	NA	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	0,00 [-1,39; 1,39]
MW (STD)	57,7 (24,14)	44,0 (5,66)	-3,0 (13,90)	-3,0 (19,80)	
Median	61,5	44,0	0,5	-3,0	
Min; Max	29; 82	40; 48	-27; 15	-17; 11	
SE	9,85	4,00	5,67	14,00	
<p>^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet.</p> <p>EQ-5D-5L: EuroQoL Five-Dimension Five-Level; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala</p>					



Anhang 4-G-Abbildung 4-1: Abbildung der Verlaufskurven EQ-5D-5L VAS (Doppelblinde Phase, ITT Population)

EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen)

Anhang 4-G-Tabelle 4-9: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Fatigue)

(2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Fatigue					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	60,6 (27,28)	60,6 (29,47)			
Median	66,7	66,7			
Min; Max	0; 100	0; 100			
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	0,31 [-0,09; 0,70]
MW (STD)	62,3 (25,07)	58,1 (28,21)	-0,2 (19,20)	-5,8 (17,08)	
Median	66,7	66,7	0,0	-11,1	
Min; Max	0; 100	0; 100	-44; 67	-33; 56	
SE	2,79	4,52	2,25	2,77	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	0,46 [0,04; 0,88]
MW (STD)	62,3 (24,03)	54,5 (28,38)	-1,3 (25,49)	-13,2 (25,62)	
Median	66,7	55,6	0,0	-11,1	
Min; Max	0; 100	0; 100	-78; 67	-67; 67	
SE	2,70	4,94	3,05	4,53	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	0,06 [-0,54; 0,65]
MW (STD)	64,9 (23,14)	65,8 (27,01)	0,7 (28,54)	-0,9 (26,63)	
Median	66,7	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-89; 78	-44; 67	
SE	2,77	7,49	3,65	7,39	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	-0,18 [-0,96; 0,60]
MW (STD)	61,8 (24,48)	69,8 (21,00)	-0,8 (20,85)	3,2 (29,89)	
Median	66,7	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	44; 100	-56; 67	-22; 67	
SE	3,06	7,94	2,79	11,30	
Zyklus 5 – Tag 1					
n	55	4	49	4	-0,04 [-1,04; 0,97]
MW (STD)	63,8 (24,21)	83,3 (26,45)	-0,9 (23,99)	0,0 (9,07)	
Median	66,7	94,4	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	44; 100	-56; 56	-11; 11	
SE	3,26	13,22	3,43	4,54	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	0,86 [-0,31; 2,02]
MW (STD)	65,7 (23,91)	77,8 (19,25)	0,5 (22,08)	-18,5 (16,97)	
Median	72,2	66,7	0,0	-22,2	
Min; Max	0; 100	67; 100	-33; 67	-33; 0	
SE	3,45	11,11	3,41	9,80	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,1 (24,47)	100,0 (NA)	2,5 (27,09)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-56; 67	0; 0	
SE	3,92	NA	4,58	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	65,8 (20,92)	100,0 (NA)	-0,6 (20,16)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	22; 100	100; 100	-44; 44	0; 0	
SE	3,35	NA	3,41	NA	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	67,0 (20,53)	100,0 (NA)	0,8 (19,58)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	22; 100	100; 100	-44; 44	0; 0	
SE	3,75	NA	3,70	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	65,6 (22,29)	100,0 (NA)	-1,6 (24,51)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-56; 56	0; 0	
SE	4,07	NA	4,63	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	61,5 (23,90)	100,0 (NA)	-4,7 (19,92)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-56; 22	0; 0	
SE	4,52	NA	3,91	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,8 (19,88)	100,0 (NA)	1,0 (20,55)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 44	0; 0	
SE	4,06	NA	4,38	NA	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,2 (21,54)	100,0 (NA)	-4,4 (22,05)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	-11,1	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 44	0; 0	
SE	4,59	NA	4,93	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	60,5 (24,47)	NA (NA)	-7,6 (30,56)	NA (NA)	
Median	61,1	NA	0,0	NA	
Min; Max	22; 100	NA; NA	-78; 44	NA; NA	
SE	5,77	NA	7,64	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	68,1 (17,75)	NA (NA)	0,0 (23,57)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-44; 44	NA; NA	
SE	4,58	NA	6,54	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	68,8 (19,55)	NA (NA)	0,8 (27,03)	NA (NA)	
Median	72,2	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-56; 44	NA; NA	
SE	4,89	NA	7,22	NA	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	67,4 (21,61)	NA (NA)	-1,7 (25,60)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	5,58	NA	7,10	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	67,5 (19,49)	NA (NA)	-1,0 (16,07)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 22	NA; NA	
SE	5,41	NA	4,84	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	56,6 (26,04)	NA (NA)	-11,1 (24,22)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	11; 100	NA; NA	-44; 22	NA; NA	
SE	7,85	NA	8,07	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	60,0 (23,54)	NA (NA)	-9,7 (15,07)	NA (NA)	
Median	61,1	NA	-5,6	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 11	NA; NA	
SE	7,44	NA	5,33	NA	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	60,0 (23,54)	NA (NA)	-5,6 (15,71)	NA (NA)	
Median	61,1	NA	-5,6	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 22	NA; NA	
SE	7,44	NA	5,56	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	69,8 (22,87)	NA (NA)	-3,7 (18,14)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-5,6	NA	
Min; Max	44; 100	NA; NA	-22; 22	NA; NA	
SE	8,65	NA	7,41	NA	

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

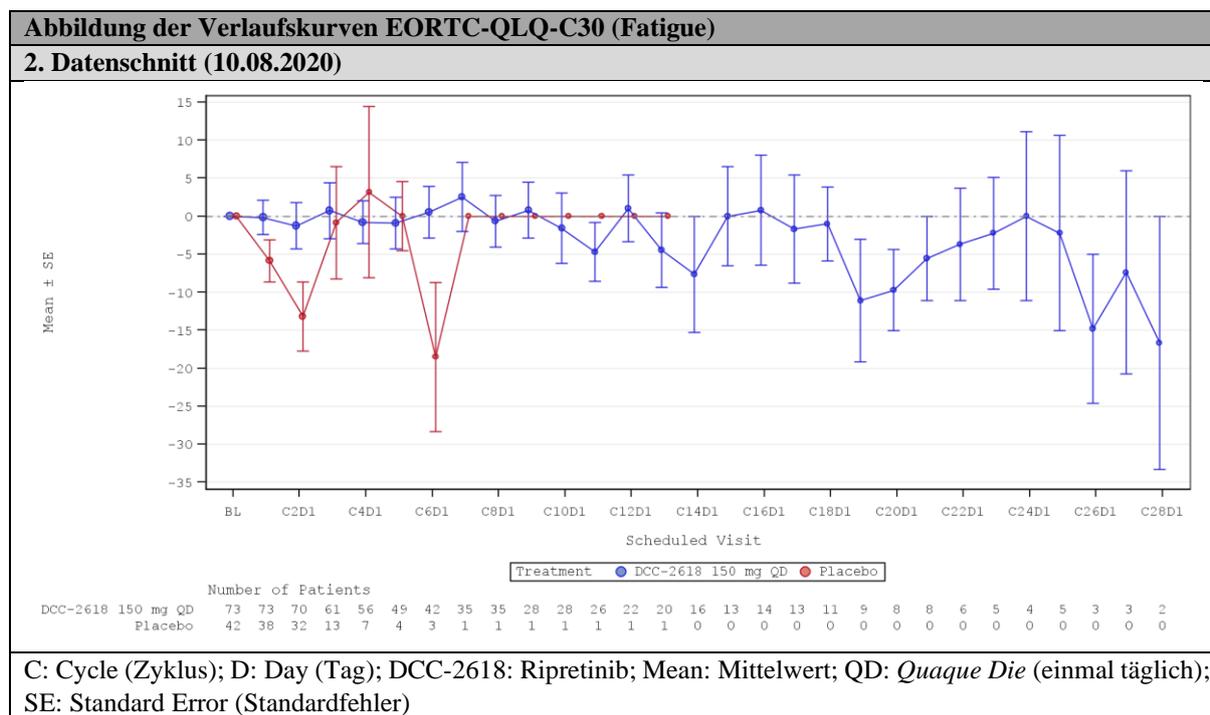
INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	68,9 (19,88)	NA (NA)	-2,2 (16,48)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	44; 100	NA; NA	-22; 22	NA; NA	
SE	8,89	NA	7,37	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	55,6 (24,00)	NA (NA)	0,0 (22,22)	NA (NA)	
Median	50,0	NA	11,1	NA	
Min; Max	33; 89	NA; NA	-33; 11	NA; NA	
SE	12,00	NA	11,11	NA	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	60,0 (14,91)	NA (NA)	-2,2 (28,76)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-11,1	NA	
Min; Max	33; 67	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	6,67	NA	12,86	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (33,33)	NA (NA)	-14,8 (16,97)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-11,1	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	19,25	NA	9,80	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	74,1 (35,72)	NA (NA)	-7,4 (23,13)	NA (NA)	
Median	88,9	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 11	NA; NA	
SE	20,62	NA	13,35	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	55,6 (31,43)	NA (NA)	-16,7 (23,57)	NA (NA)	
Median	55,6	NA	-16,7	NA	
Min; Max	33; 78	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	22,22	NA	16,67	NA	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	11,1 (NA)	NA (NA)	-44,4 (NA)	
Median	NA	11,1	NA	-44,4	
Min; Max	NA; NA	11; 11	NA; NA	-44; -44	
SE	NA	NA	NA	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	-0,48 [-1,89; 0,93]
MW (STD)	40,7 (29,54)	22,2 (31,43)	-14,8 (18,14)	-5,6 (7,86)	
Median	44,4	22,2	-11,1	-5,6	
Min; Max	0; 67	0; 44	-44; 0	-11; 0	
SE	12,06	22,22	7,41	5,56	
<p>^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet.</p> <p>EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung</p>					



Anhang 4-G-Abbildung 4-2: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Fatigue) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-10: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	89,0 (19,29)	90,5 (18,09)			
Median	100,0	100,0			
Min; Max	17; 100	17; 100			
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	0,01 [-0,38; 0,40]
MW (STD)	89,7 (16,15)	90,2 (21,19)	-0,7 (17,22)	-0,9 (16,87)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	17; 100	17; 100	-50; 67	-50; 50	
SE	1,79	3,39	2,02	2,74	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	0,08 [-0,34; 0,50]
MW (STD)	88,8 (13,54)	87,4 (25,01)	-2,9 (17,49)	-4,7 (31,46)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	50; 100	0; 100	-33; 50	-100; 67	
SE	1,52	4,35	2,09	5,56	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	-0,28 [-0,88; 0,31]
MW (STD)	88,8 (15,98)	88,5 (15,79)	-3,8 (20,73)	2,6 (28,74)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	67; 100	-50; 50	-33; 83	
SE	1,91	4,38	2,65	7,97	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	-0,48 [-1,26; 0,30]
MW (STD)	87,5 (16,27)	95,2 (8,13)	-6,0 (17,24)	2,4 (15,00)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	50; 100	83; 100	-50; 33	-17; 33	
SE	2,03	3,07	2,30	5,67	
Zyklus 5 – Tag 1					
n	55	4	49	4	-0,26 [-1,27; 0,74]
MW (STD)	91,2 (14,65)	100,0 (0,00)	-3,4 (13,17)	0,0 (0,00)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-50; 33	0; 0	
SE	1,98	0,00	1,88	0,00	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	0,16 [-0,99; 1,32]
MW (STD)	91,7 (12,86)	94,4 (9,62)	-3,2 (14,37)	-5,6 (9,62)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	50; 100	83; 100	-33; 33	-17; 0	
SE	1,86	5,56	2,22	5,56	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	90,6 (15,67)	100,0 (NA)	-5,7 (14,54)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 17	0; 0	
SE	2,51	NA	2,46	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	91,0 (12,00)	100,0 (NA)	-5,7 (12,09)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	67; 100	100; 100	-33; 17	0; 0	
SE	1,92	NA	2,04	NA	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	88,9 (17,69)	100,0 (NA)	-6,5 (15,27)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 17	0; 0	
SE	3,23	NA	2,89	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	92,2 (14,34)	100,0 (NA)	-3,0 (11,16)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 17	0; 0	
SE	2,62	NA	2,11	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	87,5 (22,05)	100,0 (NA)	-7,1 (17,75)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 17	0; 0	
SE	4,17	NA	3,48	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	95,8 (8,86)	100,0 (NA)	0,8 (9,59)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	67; 100	100; 100	-17; 17	0; 0	
SE	1,81	NA	2,04	NA	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	95,5 (9,17)	100,0 (NA)	-1,7 (9,21)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	67; 100	100; 100	-33; 17	0; 0	
SE	1,96	NA	2,06	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	94,4 (9,90)	NA (NA)	-3,1 (13,90)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 17	NA; NA	
SE	2,33	NA	3,48	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	97,8 (5,86)	NA (NA)	0,0 (9,62)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	83; 100	NA; NA	-17; 17	NA; NA	
SE	1,51	NA	2,67	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	95,8 (7,45)	NA (NA)	-2,4 (11,05)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	83; 100	NA; NA	-17; 17	NA; NA	
SE	1,86	NA	2,95	NA	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	93,3 (10,54)	NA (NA)	-3,8 (9,99)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-17; 17	NA; NA	
SE	2,72	NA	2,77	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	94,9 (8,01)	NA (NA)	-3,0 (10,05)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	83; 100	NA; NA	-17; 17	NA; NA	
SE	2,22	NA	3,03	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	93,9 (13,48)	NA (NA)	-3,7 (18,22)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 17	NA; NA	
SE	4,07	NA	6,07	NA	

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

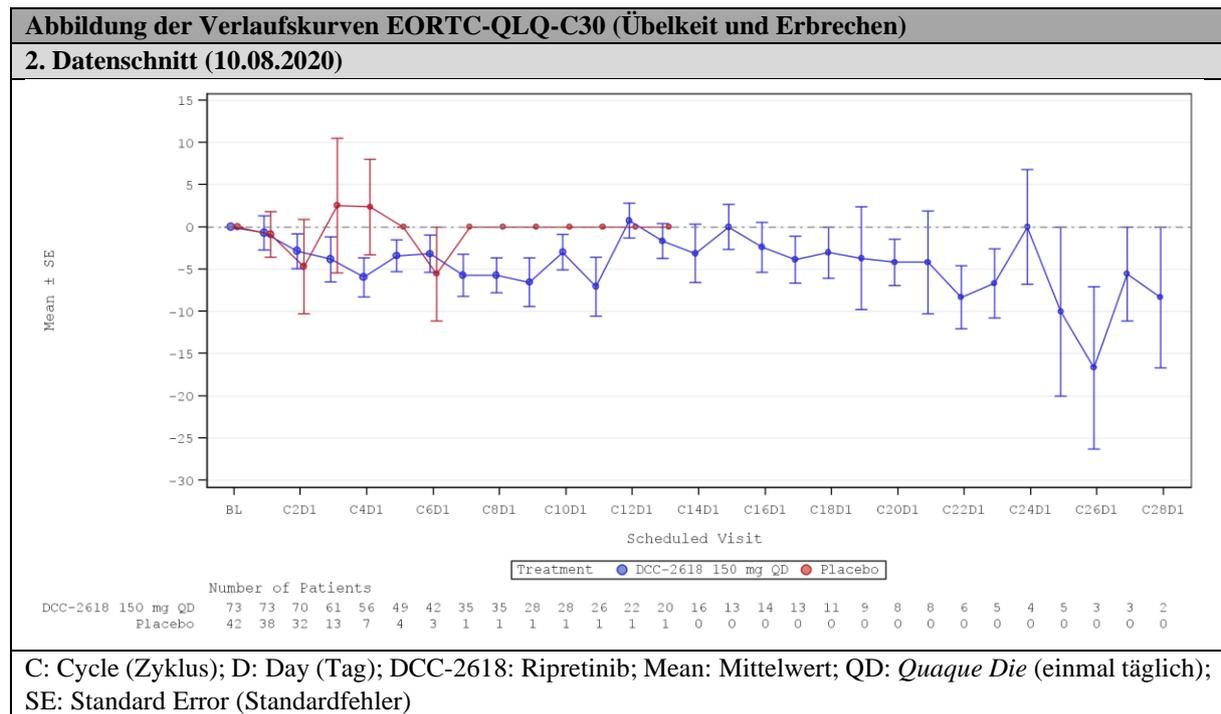
INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	93,3 (8,61)	NA (NA)	-4,2 (7,72)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	83; 100	NA; NA	-17; 0	NA; NA	
SE	2,72	NA	2,73	NA	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	93,3 (11,65)	NA (NA)	-4,2 (17,25)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 17	NA; NA	
SE	3,69	NA	6,10	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	90,5 (8,91)	NA (NA)	-8,3 (9,13)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	-8,3	NA	
Min; Max	83; 100	NA; NA	-17; 0	NA; NA	
SE	3,37	NA	3,73	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	93,3 (9,13)	NA (NA)	-6,7 (9,13)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	83; 100	NA; NA	-17; 0	NA; NA	
SE	4,08	NA	4,08	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	95,8 (8,33)	NA (NA)	0,0 (13,61)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	83; 100	NA; NA	-17; 17	NA; NA	
SE	4,17	NA	6,80	NA	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	86,7 (18,26)	NA (NA)	-10,0 (22,36)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 17	NA; NA	
SE	8,16	NA	10,00	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (16,67)	NA (NA)	-16,7 (16,67)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	-16,7	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	9,62	NA	9,62	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	94,4 (9,62)	NA (NA)	-5,6 (9,62)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	83; 100	NA; NA	-17; 0	NA; NA	
SE	5,56	NA	5,56	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	91,7 (11,79)	NA (NA)	-8,3 (11,79)	NA (NA)	
Median	91,7	NA	-8,3	NA	
Min; Max	83; 100	NA; NA	-17; 0	NA; NA	
SE	8,33	NA	8,33	NA	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	33,3 (NA)	NA (NA)	-33,3 (NA)	
Median	NA	33,3	NA	-33,3	
Min; Max	NA; NA	33; 33	NA; NA	-33; -33	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	0,52 [-0,89; 1,94]
MW (STD)	88,9 (13,61)	83,3 (23,57)	2,8 (12,55)	-8,3 (35,36)	
Median	91,7	83,3	0,0	-8,3	
Min; Max	67; 100	67; 100	-17; 17	-33; 17	
SE	5,56	16,67	5,12	25,00	
^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					



Anhang 4-G-Abbildung 4-3 Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-11: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Schmerzen					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	65,3 (29,23)	71,4 (28,82)			
Median	66,7	75,0			
Min; Max	0; 100	0; 100			

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	-0,05 [-0,44; 0,34]
MW (STD)	67,9 (26,19)	73,9 (28,04)	0,2 (25,23)	1,3 (19,90)	
Median	66,7	83,3	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-50; 67	-33; 67	
SE	2,91	4,49	2,95	3,23	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	0,39 [-0,03; 0,81]
MW (STD)	70,3 (23,67)	65,2 (32,64)	1,0 (27,64)	-10,4 (31,32)	
Median	66,7	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-50; 100	-67; 67	
SE	2,66	5,68	3,30	5,54	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	0,17 [-0,42; 0,77]
MW (STD)	70,0 (21,54)	71,8 (22,96)	0,8 (26,95)	-3,8 (25,60)	
Median	66,7	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	17; 100	17; 100	-83; 100	-33; 67	
SE	2,57	6,37	3,45	7,10	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	-0,27 [-1,04; 0,51]
MW (STD)	70,3 (22,51)	81,0 (15,00)	0,3 (23,68)	7,1 (37,09)	
Median	75,0	83,3	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	67; 100	-50; 67	-33; 67	
SE	2,81	5,67	3,16	14,02	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 5 – Tag 1					
n	55	4	49	4	0,00 [-1,00; 1,00]
MW (STD)	69,7 (24,66)	87,5 (15,96)	0,0 (24,77)	0,0 (27,22)	
Median	66,7	91,7	0,0	0,0	
Min; Max	17; 100	67; 100	-50; 67	-33; 33	
SE	3,32	7,98	3,54	13,61	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	0,70 [-0,46; 1,86]
MW (STD)	70,8 (25,61)	83,3 (28,87)	0,4 (23,71)	-16,7 (28,87)	
Median	75,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	50; 100	-67; 50	-50; 0	
SE	3,70	16,67	3,66	16,67	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,5 (21,45)	100,0 (NA)	-3,3 (22,79)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-50; 50	0; 0	
SE	3,43	NA	3,85	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,4 (19,48)	100,0 (NA)	-1,9 (20,92)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-50; 33	0; 0	
SE	3,12	NA	3,54	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	65,6 (20,50)	100,0 (NA)	-7,1 (24,61)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	17; 100	100; 100	-67; 67	0; 0	
SE	3,74	NA	4,65	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,1 (18,01)	100,0 (NA)	-1,8 (23,72)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 50	0; 0	
SE	3,29	NA	4,48	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	64,3 (21,14)	100,0 (NA)	-7,7 (20,13)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-33; 50	0; 0	
SE	3,99	NA	3,95	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,8 (16,48)	83,3 (NA)	-5,3 (25,92)	-16,7 (NA)	
Median	66,7	83,3	0,0	-16,7	
Min; Max	33; 100	83; 83	-50; 67	-17; -17	
SE	3,36	NA	5,53	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,7 (15,89)	100,0 (NA)	-3,3 (26,27)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	50; 100	100; 100	-33; 67	0; 0	
SE	3,39	NA	5,87	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	63,0 (27,15)	NA (NA)	-11,5 (41,15)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-100; 67	NA; NA	
SE	6,40	NA	10,29	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	77,8 (15,00)	NA (NA)	2,6 (21,35)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	50; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	3,87	NA	5,92	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,9 (11,98)	NA (NA)	-2,4 (18,32)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	50; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	2,99	NA	4,90	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	64,4 (24,29)	NA (NA)	-9,0 (23,19)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-67; 17	NA; NA	
SE	6,27	NA	6,43	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	67,9 (22,01)	NA (NA)	-6,1 (22,70)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-16,7	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-50; 33	NA; NA	
SE	6,10	NA	6,84	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (18,26)	NA (NA)	-7,4 (34,47)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-16,7	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-50; 67	NA; NA	
SE	5,50	NA	11,49	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	61,7 (19,33)	NA (NA)	-6,2 (29,46)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 83	NA; NA	-50; 50	NA; NA	
SE	6,11	NA	10,42	NA	

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

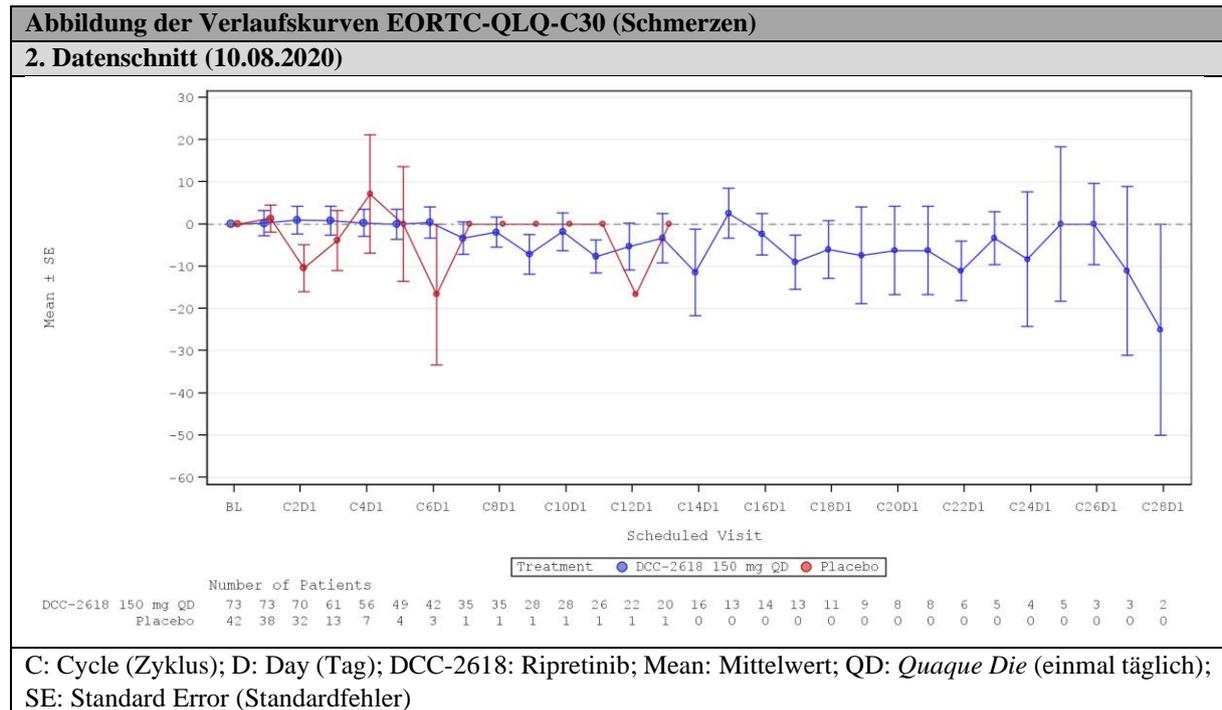
INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	65,0 (26,59)	NA (NA)	-6,2 (29,46)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-50; 33	NA; NA	
SE	8,41	NA	10,42	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	64,3 (20,25)	NA (NA)	-11,1 (17,21)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-16,7	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 17	NA; NA	
SE	7,65	NA	7,03	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,7 (14,91)	NA (NA)	-3,3 (13,94)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-17; 17	NA; NA	
SE	6,67	NA	6,24	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	50,0 (13,61)	NA (NA)	-8,3 (31,91)	NA (NA)	
Median	50,0	NA	-16,7	NA	
Min; Max	33; 67	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	6,80	NA	15,96	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	60,0 (19,00)	NA (NA)	0,0 (40,82)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 83	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	8,50	NA	18,26	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (16,67)	NA (NA)	0,0 (16,67)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-17; 17	NA; NA	
SE	9,62	NA	9,62	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,2 (34,69)	NA (NA)	-11,1 (34,69)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-50; 17	NA; NA	
SE	20,03	NA	20,03	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	58,3 (35,36)	NA (NA)	-25,0 (35,36)	NA (NA)	
Median	58,3	NA	-25,0	NA	
Min; Max	33; 83	NA; NA	-50; 0	NA; NA	
SE	25,00	NA	25,00	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	33,3 (NA)	NA (NA)	33,3 (NA)	
Median	NA	33,3	NA	33,3	
Min; Max	NA; NA	33; 33	NA; NA	33; 33	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	1,45 [-0,11; 3,01]
MW (STD)	55,6 (29,19)	50,0 (23,57)	-5,6 (27,22)	-50,0 (23,57)	
Median	58,3	50,0	0,0	-50,0	
Min; Max	17; 100	33; 67	-50; 33	-67; -33	
SE	11,92	16,67	11,11	16,67	
^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					



Anhang 4-G-Abbildung 4-4: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-12: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Dyspnoe					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	80,8 (21,46)	78,6 (27,37)			
Median	66,7	100,0			
Min; Max	0; 100	0; 100			

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	-0,13 [-0,52; 0,26]
MW (STD)	81,1 (24,69)	82,1 (30,44)	-1,8 (19,95)	0,9 (22,58)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-33; 33	-67; 33	
SE	2,74	4,87	2,33	3,66	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	-0,07 [-0,49; 0,34]
MW (STD)	79,3 (23,45)	82,8 (25,17)	-3,8 (22,37)	-2,1 (25,31)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-67; 33	-67; 67	
SE	2,64	4,38	2,67	4,47	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	-0,14 [-0,73; 0,45]
MW (STD)	80,5 (22,34)	79,5 (28,99)	-2,7 (18,55)	0,0 (23,57)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	33; 100	-67; 33	-33; 33	
SE	2,67	8,04	2,38	6,54	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	-0,11 [-0,89; 0,67]
MW (STD)	83,3 (20,57)	81,0 (17,82)	2,4 (20,94)	4,8 (23,00)	
Median	100,0	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	67; 100	-33; 67	-33; 33	
SE	2,57	6,73	2,80	8,69	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 5 – Tag 1					
n	55	4	49	4	-0,64 [-1,65; 0,37]
MW (STD)	81,8 (20,10)	91,7 (16,67)	0,7 (24,99)	16,7 (19,25)	
Median	100,0	100,0	0,0	16,7	
Min; Max	33; 100	67; 100	-33; 67	0; 33	
SE	2,71	8,33	3,57	9,62	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	-1,05 [-2,23; 0,12]
MW (STD)	79,2 (23,44)	100,0 (0,00)	-4,0 (24,64)	22,2 (19,25)	
Median	83,3	100,0	0,0	33,3	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 67	0; 33	
SE	3,38	0,00	3,80	11,11	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	79,5 (21,10)	100,0 (NA)	-5,7 (24,90)	33,3 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	33,3	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 67	33; 33	
SE	3,38	NA	4,21	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	85,5 (19,93)	100,0 (NA)	1,0 (24,90)	33,3 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	33,3	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 67	33; 33	
SE	3,19	NA	4,21	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	75,6 (23,05)	100,0 (NA)	-9,5 (21,96)	33,3 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	33,3	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 33	33; 33	
SE	4,21	NA	4,15	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	77,8 (22,03)	100,0 (NA)	-7,1 (24,61)	33,3 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	33,3	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 33	33; 33	
SE	4,02	NA	4,65	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,2 (27,00)	100,0 (NA)	-7,7 (23,68)	33,3 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	33,3	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 33	33; 33	
SE	5,10	NA	4,64	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	79,2 (19,19)	100,0 (NA)	-4,5 (21,32)	33,3 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	33,3	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 33	33; 33	
SE	3,92	NA	4,55	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	86,4 (22,20)	100,0 (NA)	0,0 (24,18)	33,3 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	33,3	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 33	33; 33	
SE	4,73	NA	5,41	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,2 (30,78)	NA (NA)	-12,5 (29,50)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	7,26	NA	7,38	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	82,2 (24,77)	NA (NA)	-2,6 (25,32)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	6,40	NA	7,02	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	85,4 (20,97)	NA (NA)	0,0 (22,65)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	5,24	NA	6,05	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	82,2 (24,77)	NA (NA)	-2,6 (21,35)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	6,40	NA	5,92	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	79,5 (21,68)	NA (NA)	-6,1 (20,10)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	6,01	NA	6,06	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	81,8 (22,92)	NA (NA)	-7,4 (27,78)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	6,91	NA	9,26	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	80,0 (23,31)	NA (NA)	-8,3 (15,43)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	7,37	NA	5,46	NA	

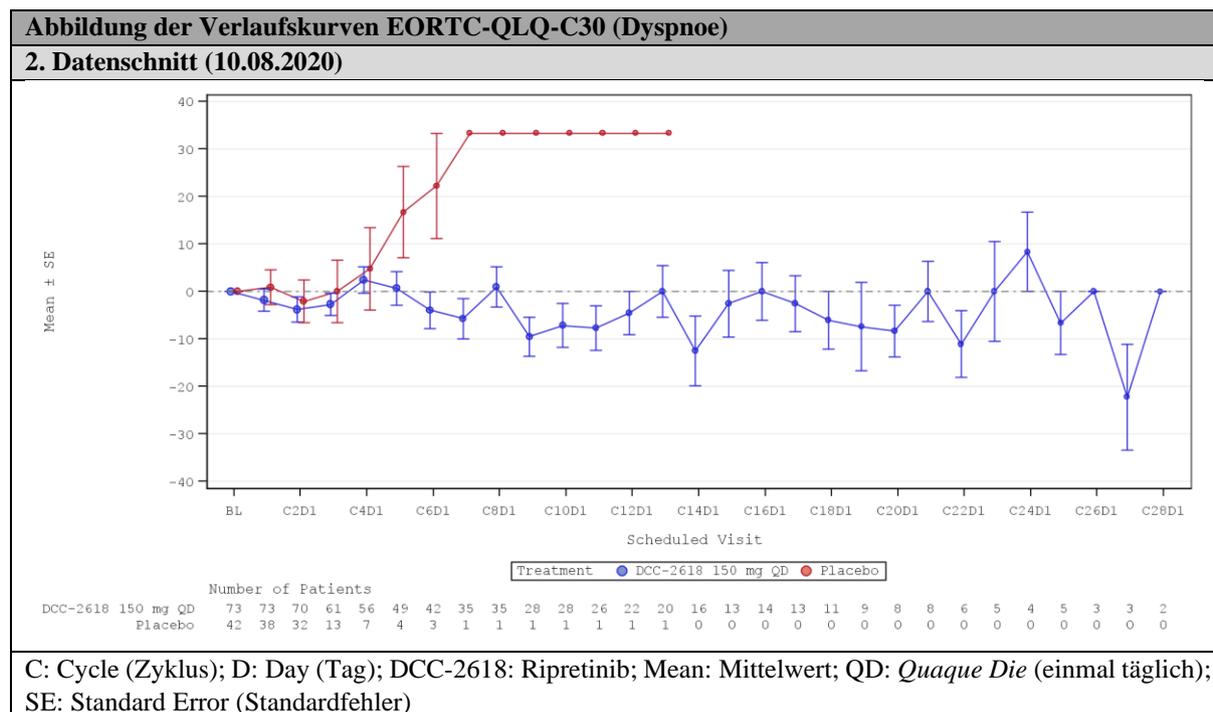
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (17,57)	NA (NA)	0,0 (17,82)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	5,56	NA	6,30	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,2 (16,27)	NA (NA)	-11,1 (17,21)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	6,15	NA	7,03	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	86,7 (18,26)	NA (NA)	0,0 (23,57)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	8,16	NA	10,54	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	91,7 (16,67)	NA (NA)	8,3 (16,67)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	0; 33	NA; NA	
SE	8,33	NA	8,33	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	80,0 (18,26)	NA (NA)	-6,7 (14,91)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	8,16	NA	6,67	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	88,9 (19,25)	NA (NA)	0,0 (0,00)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	0; 0	NA; NA	
SE	11,11	NA	0,00	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (33,33)	NA (NA)	-22,2 (19,25)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-33,3	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	19,25	NA	11,11	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (23,57)	NA (NA)	0,0 (0,00)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	0; 0	NA; NA	
SE	16,67	NA	0,00	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	66,7 (NA)	NA (NA)	0,0 (NA)	
Median	NA	66,7	NA	0,0	
Min; Max	NA; NA	67; 67	NA; NA	0; 0	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	0,61 [-0,81; 2,04]
MW (STD)	66,7 (21,08)	33,3 (47,14)	-11,1 (34,43)	-33,3 (0,00)	
Median	66,7	33,3	0,0	-33,3	
Min; Max	33; 100	0; 67	-67; 33	-33; -33	
SE	8,61	33,33	14,05	0,00	
^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					



Anhang 4-G-Abbildung 4-5: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-13: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Schlaflosigkeit					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	68,0 (32,60)	72,2 (32,02)			
Median	66,7	66,7			
Min; Max	0; 100	0; 100			

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	-0,07 [-0,46; 0,32]
MW (STD)	67,1 (30,95)	71,8 (30,14)	-3,7 (27,53)	-1,8 (23,18)	
Median	66,7	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-67; 67	-33; 67	
SE	3,44	4,83	3,22	3,76	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	0,20 [-0,22; 0,61]
MW (STD)	68,8 (28,42)	63,6 (33,71)	-1,9 (32,54)	-8,3 (32,79)	
Median	66,7	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 100	-100; 67	
SE	3,20	5,87	3,89	5,80	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	0,11 [-0,48; 0,71]
MW (STD)	67,6 (30,01)	64,1 (34,59)	-1,6 (30,69)	-5,1 (29,96)	
Median	66,7	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 100	-33; 67	
SE	3,59	9,59	3,93	8,31	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	0,38 [-0,40; 1,16]
MW (STD)	71,9 (30,99)	57,1 (37,09)	3,0 (31,32)	-9,5 (41,79)	
Median	66,7	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 100	-67; 67	
SE	3,87	14,02	4,19	15,79	
Zyklus 5 – Tag 1					

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	1,01 [-0,02; 2,03]
n	55	4	49	4	
MW (STD)	69,7 (28,88)	58,3 (50,00)	-0,7 (30,80)	-33,3 (47,14)	
Median	66,7	66,7	0,0	-16,7	
Min; Max	0; 100	0; 100	-67; 100	-100; 0	
SE	3,89	25,00	4,40	23,57	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	0,94 [-0,23; 2,11]
MW (STD)	72,9 (31,25)	66,7 (33,33)	4,0 (27,74)	-22,2 (19,25)	
Median	66,7	66,7	0,0	-33,3	
Min; Max	0; 100	33; 100	-33; 67	-33; 0	
SE	4,51	19,25	4,28	11,11	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	77,8 (26,86)	100,0 (NA)	5,7 (30,77)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 100	0; 0	
SE	4,30	NA	5,20	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	75,2 (33,08)	100,0 (NA)	3,8 (33,11)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 100	0; 0	
SE	5,30	NA	5,60	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (31,56)	100,0 (NA)	0,0 (30,09)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-100; 67	0; 0	
SE	5,76	NA	5,69	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,1 (29,99)	100,0 (NA)	4,8 (29,70)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 100	0; 0	
SE	5,47	NA	5,61	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	63,1 (33,13)	100,0 (NA)	-2,6 (38,78)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-100; 100	0; 0	
SE	6,26	NA	7,61	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	79,2 (29,18)	100,0 (NA)	13,6 (30,27)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-33; 100	0; 0	
SE	5,96	NA	6,45	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	68,2 (29,95)	100,0 (NA)	3,3 (34,03)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-33; 100	0; 0	
SE	6,39	NA	7,61	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,4 (32,11)	NA (NA)	8,3 (35,49)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 100	NA; NA	
SE	7,57	NA	8,87	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	68,9 (26,63)	NA (NA)	7,7 (27,74)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	6,88	NA	7,69	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (34,43)	NA (NA)	4,8 (25,68)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	8,61	NA	6,86	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	62,2 (35,34)	NA (NA)	0,0 (30,43)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-67; 67	NA; NA	
SE	9,12	NA	8,44	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	69,2 (31,80)	NA (NA)	9,1 (26,21)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	8,82	NA	7,90	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	63,6 (34,82)	NA (NA)	3,7 (42,31)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 100	NA; NA	
SE	10,50	NA	14,10	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (35,14)	NA (NA)	4,2 (27,82)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	11,11	NA	9,83	NA	

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

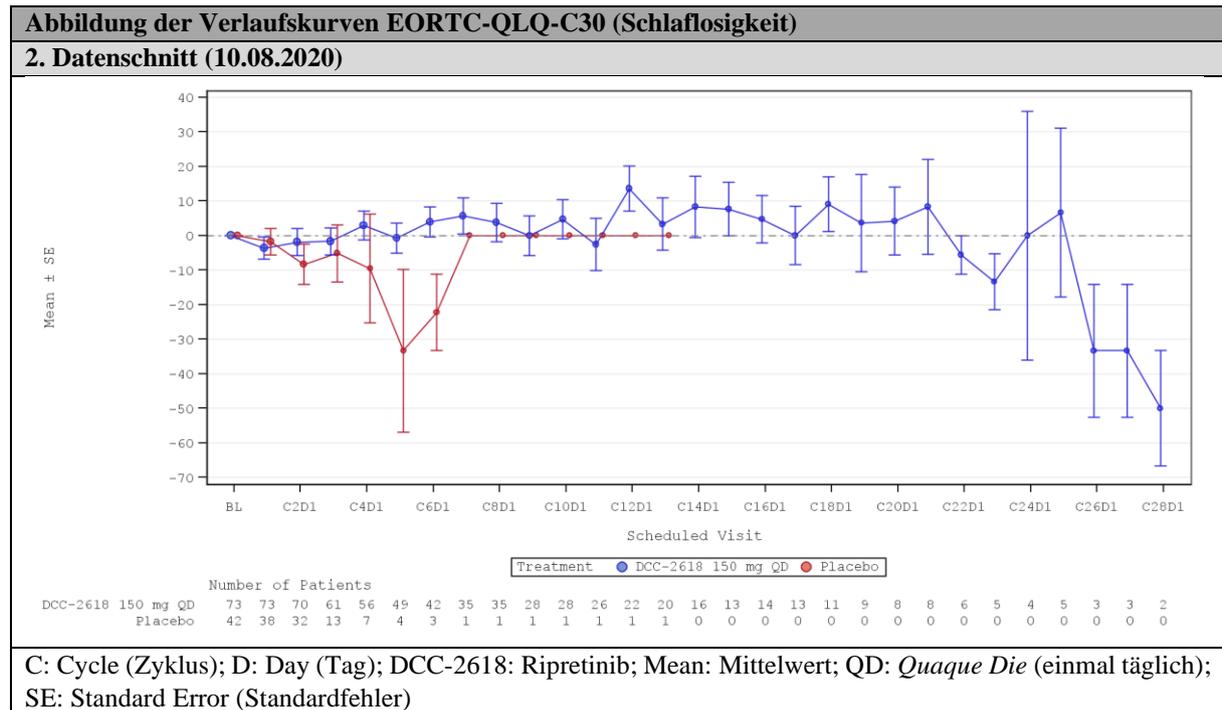
INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,0 (36,68)	NA (NA)	8,3 (38,83)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 100	NA; NA	
SE	11,60	NA	13,73	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (33,33)	NA (NA)	-5,6 (13,61)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	12,60	NA	5,56	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	60,0 (43,46)	NA (NA)	-13,3 (18,26)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	19,44	NA	8,16	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	58,3 (31,91)	NA (NA)	0,0 (72,01)	NA (NA)	
Median	50,0	NA	-16,7	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 100	NA; NA	
SE	15,96	NA	36,00	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	73,3 (27,89)	NA (NA)	6,7 (54,77)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 100	NA; NA	
SE	12,47	NA	24,49	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (33,33)	NA (NA)	-33,3 (33,33)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-33,3	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 0	NA; NA	
SE	19,25	NA	19,25	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (33,33)	NA (NA)	-33,3 (33,33)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-33,3	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 0	NA; NA	
SE	19,25	NA	19,25	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	50,0 (23,57)	NA (NA)	-50,0 (23,57)	NA (NA)	
Median	50,0	NA	-50,0	NA	
Min; Max	33; 67	NA; NA	-67; -33	NA; NA	
SE	16,67	NA	16,67	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	0,0 (NA)	NA (NA)	0,0 (NA)	
Median	NA	0,0	NA	0,0	
Min; Max	NA; NA	0; 0	NA; NA	0; 0	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	1,06 [-0,42; 2,55]
MW (STD)	55,6 (45,54)	50,0 (23,57)	-16,7 (27,89)	-50,0 (23,57)	
Median	66,7	50,0	0,0	-50,0	
Min; Max	0; 100	33; 67	-67; 0	-67; -33	
SE	18,59	16,67	11,39	16,67	
^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					



Anhang 4-G-Abbildung 4-6: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-14: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Appetitverlust					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	73,5 (31,41)	69,8 (37,40)			
Median	66,7	100,0			
Min; Max	0; 100	0; 100			

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	0,22 [-0,17; 0,61]
MW (STD)	74,5 (30,85)	66,7 (34,20)	-1,8 (24,15)	-7,0 (20,73)	
Median	66,7	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-67; 67	-67; 33	
SE	3,43	5,48	2,83	3,36	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	0,30 [-0,12; 0,72]
MW (STD)	78,1 (23,80)	67,7 (35,83)	1,0 (27,20)	-8,3 (36,91)	
Median	66,7	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-67; 67	-100; 67	
SE	2,68	6,24	3,25	6,52	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	-0,34 [-0,93; 0,26]
MW (STD)	80,0 (25,00)	69,2 (28,74)	0,0 (27,89)	10,3 (39,40)	
Median	100,0	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	33; 100	-67; 67	-67; 67	
SE	2,99	7,97	3,57	10,93	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	-0,45 [-1,23; 0,33]
MW (STD)	79,2 (26,89)	76,2 (37,09)	0,0 (30,48)	14,3 (37,80)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 67	-33; 67	
SE	3,36	14,02	4,07	14,29	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 5 – Tag 1					
n	55	4	49	4	-0,49 [-1,50; 0,52]
MW (STD)	81,2 (24,65)	100,0 (0,00)	2,0 (29,19)	16,7 (33,33)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 67	0; 67	
SE	3,32	0,00	4,17	16,67	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	0,15 [-1,00; 1,30]
MW (STD)	82,6 (25,72)	100,0 (0,00)	4,8 (32,57)	0,0 (0,00)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 67	0; 0	
SE	3,71	0,00	5,03	0,00	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	79,5 (23,71)	100,0 (NA)	0,0 (32,34)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 67	0; 0	
SE	3,80	NA	5,47	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	87,2 (18,12)	100,0 (NA)	7,6 (32,42)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 67	0; 0	
SE	2,90	NA	5,48	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (22,74)	100,0 (NA)	2,4 (32,62)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 67	0; 0	
SE	4,15	NA	6,16	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,7 (26,48)	100,0 (NA)	-6,0 (30,16)	0,0 (NA)	
Median	83,3	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 33	0; 0	
SE	4,83	NA	5,70	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	78,6 (27,54)	100,0 (NA)	-2,6 (33,89)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 67	0; 0	
SE	5,20	NA	6,65	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	79,2 (23,70)	100,0 (NA)	-4,5 (29,63)	0,0 (NA)	
Median	83,3	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 33	0; 0	
SE	4,84	NA	6,32	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	87,9 (21,93)	100,0 (NA)	6,7 (25,59)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 67	0; 0	
SE	4,68	NA	5,72	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	81,5 (20,52)	NA (NA)	4,2 (31,91)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	4,84	NA	7,98	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	86,7 (16,90)	NA (NA)	12,8 (32,03)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	4,36	NA	8,88	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	91,7 (14,91)	NA (NA)	16,7 (28,50)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	3,73	NA	7,62	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	86,7 (16,90)	NA (NA)	10,3 (31,58)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	4,36	NA	8,76	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	92,3 (14,62)	NA (NA)	15,2 (31,14)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	4,05	NA	9,39	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	78,8 (22,47)	NA (NA)	3,7 (45,47)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 67	NA; NA	
SE	6,78	NA	15,16	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (17,57)	NA (NA)	12,5 (30,54)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	5,56	NA	10,80	NA	

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

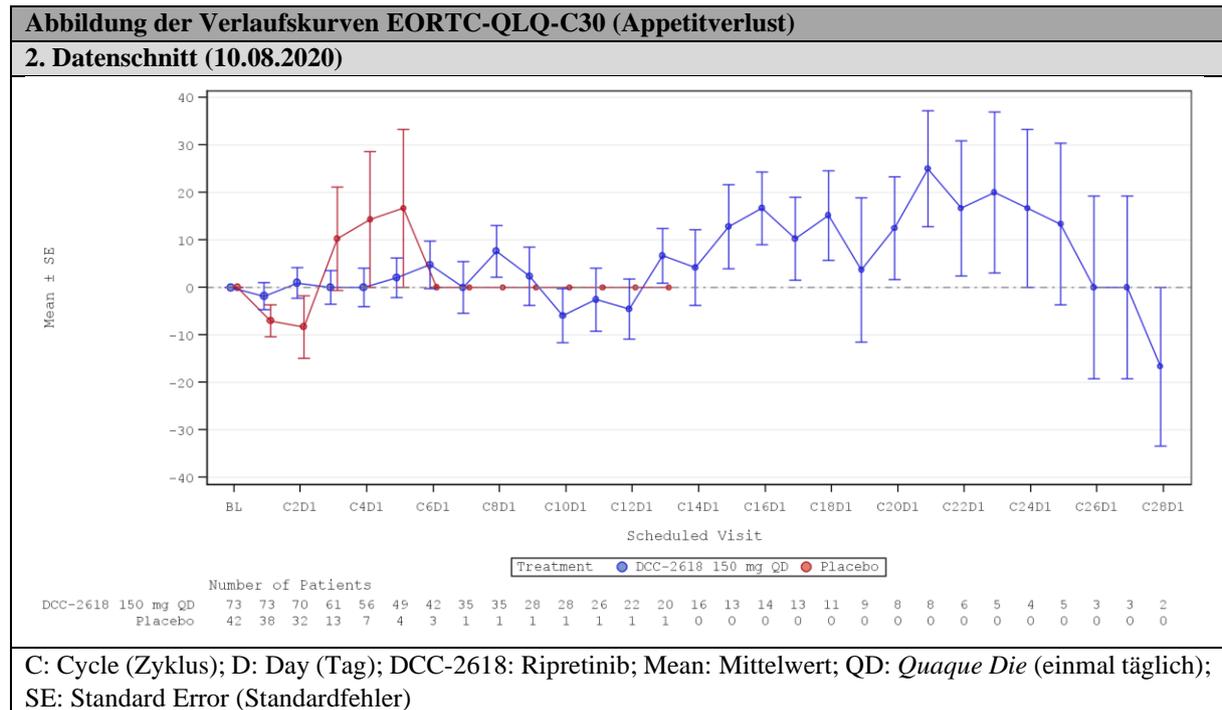
INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	90,0 (22,50)	NA (NA)	25,0 (34,50)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	33,3	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	7,11	NA	12,20	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	90,5 (16,27)	NA (NA)	16,7 (34,96)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	16,7	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	6,15	NA	14,27	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	93,3 (14,91)	NA (NA)	20,0 (38,01)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	33,3	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	6,67	NA	17,00	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	91,7 (16,67)	NA (NA)	16,7 (33,33)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	0; 67	NA; NA	
SE	8,33	NA	16,67	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	93,3 (14,91)	NA (NA)	13,3 (38,01)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	6,67	NA	17,00	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	88,9 (19,25)	NA (NA)	0,0 (33,33)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	11,11	NA	19,25	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	88,9 (19,25)	NA (NA)	0,0 (33,33)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	11,11	NA	19,25	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (23,57)	NA (NA)	-16,7 (23,57)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	-16,7	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	16,67	NA	16,67	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	0,0 (NA)	NA (NA)	-33,3 (NA)	
Median	NA	0,0	NA	-33,3	
Min; Max	NA; NA	0; 0	NA; NA	-33; -33	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	1,31 [-0,22; 2,84]
MW (STD)	66,7 (21,08)	33,3 (47,14)	-11,1 (34,43)	-66,7 (47,14)	
Median	66,7	33,3	0,0	-66,7	
Min; Max	33; 100	0; 67	-67; 33	-100; -33	
SE	8,61	33,33	14,05	33,33	
^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					



Anhang 4-G-Abbildung 4-7: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-15: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Verstopfung					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	77,2 (27,15)	80,2 (25,57)			
Median	66,7	100,0			
Min; Max	0; 100	0; 100			

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	-0,14 [-0,53; 0,24]
MW (STD)	72,8 (28,92)	80,3 (27,27)	-4,1 (30,40)	0,0 (23,25)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 67	-67; 33	
SE	3,21	4,37	3,56	3,77	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	0,06 [-0,35; 0,48]
MW (STD)	75,1 (29,94)	74,7 (32,31)	-4,3 (34,01)	-6,2 (26,01)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 100	-67; 33	
SE	3,37	5,62	4,07	4,60	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	0,07 [-0,52; 0,67]
MW (STD)	70,0 (27,31)	74,4 (33,76)	-10,4 (33,63)	-12,8 (25,60)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 67	-67; 33	
SE	3,26	9,36	4,31	7,10	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	-0,63 [-1,41; 0,15]
MW (STD)	71,9 (26,71)	95,2 (12,60)	-7,7 (35,95)	14,3 (17,82)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	67; 100	-100; 67	0; 33	
SE	3,34	4,76	4,80	6,73	
Zyklus 5 – Tag 1					

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
n	55	4	49	4	-0,25 [-1,26; 0,75]
MW (STD)	79,4 (23,56)	100,0 (0,00)	0,0 (33,33)	8,3 (16,67)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-100; 100	0; 33	
SE	3,18	0,00	4,76	8,33	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	0,25 [-0,90; 1,40]
MW (STD)	74,3 (28,55)	77,8 (19,25)	-4,0 (28,71)	-11,1 (19,25)	
Median	66,7	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	67; 100	-100; 33	-33; 0	
SE	4,12	11,11	4,43	11,11	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	68,4 (28,56)	100,0 (NA)	-10,5 (34,08)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-100; 67	0; 0	
SE	4,57	NA	5,76	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,6 (27,44)	100,0 (NA)	-4,8 (34,44)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-100; 67	0; 0	
SE	4,39	NA	5,82	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,0 (26,77)	100,0 (NA)	-7,1 (30,57)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 33	0; 0	
SE	4,89	NA	5,78	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,1 (28,68)	100,0 (NA)	-4,8 (35,96)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 67	0; 0	
SE	5,24	NA	6,80	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	67,9 (29,37)	100,0 (NA)	-6,4 (40,02)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-100; 67	0; 0	
SE	5,55	NA	7,85	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,8 (28,34)	100,0 (NA)	-7,6 (32,42)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 33	0; 0	
SE	5,78	NA	6,91	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (30,86)	100,0 (NA)	-15,0 (38,20)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 33	0; 0	
SE	6,58	NA	8,54	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,2 (26,20)	NA (NA)	-2,1 (30,96)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	6,17	NA	7,74	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	68,9 (26,63)	NA (NA)	-5,1 (29,96)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	6,88	NA	8,31	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,9 (25,00)	NA (NA)	-4,8 (31,64)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	6,25	NA	8,46	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	77,8 (20,57)	NA (NA)	-2,6 (25,32)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	5,31	NA	7,02	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	69,2 (31,80)	NA (NA)	-12,1 (26,97)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	8,82	NA	8,13	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	69,7 (34,82)	NA (NA)	-11,1 (40,82)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-100; 33	NA; NA	
SE	10,50	NA	13,61	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (35,14)	NA (NA)	-12,5 (39,59)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-100; 33	NA; NA	
SE	11,11	NA	14,00	NA	

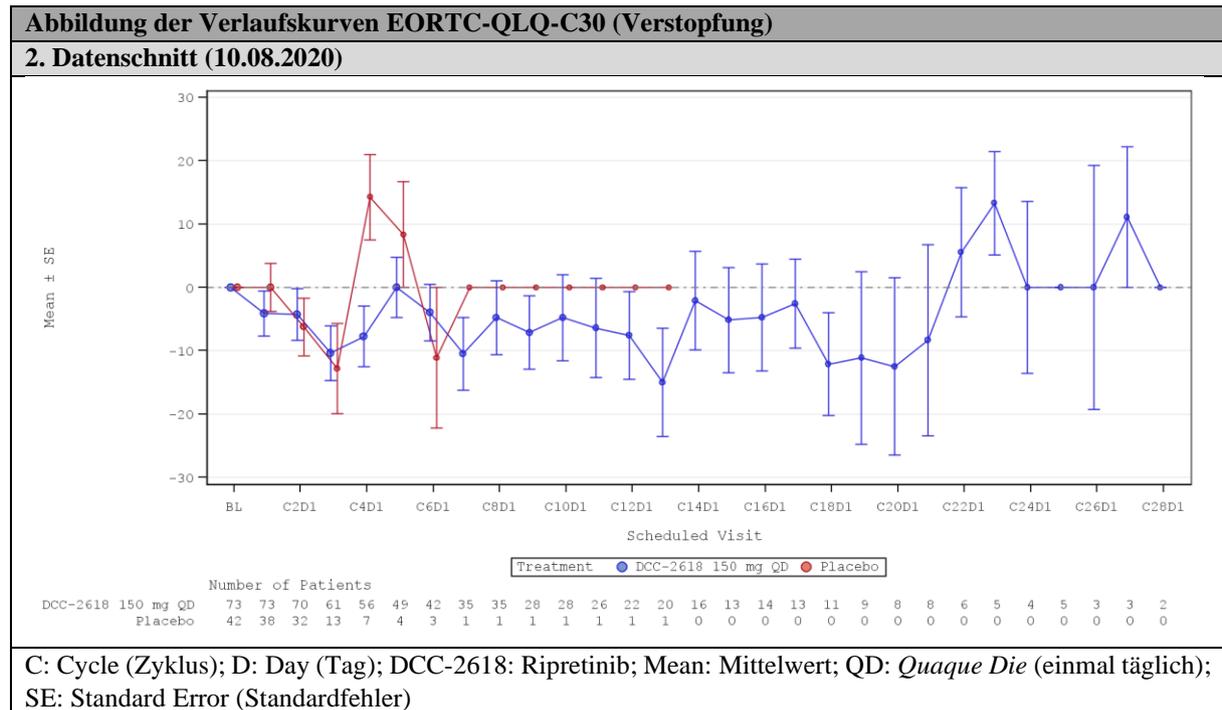
INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,0 (36,68)	NA (NA)	-8,3 (42,72)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-100; 33	NA; NA	
SE	11,60	NA	15,11	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	81,0 (26,23)	NA (NA)	5,6 (25,09)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	9,91	NA	10,24	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	86,7 (18,26)	NA (NA)	13,3 (18,26)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	0; 33	NA; NA	
SE	8,16	NA	8,16	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (19,25)	NA (NA)	0,0 (27,22)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	9,62	NA	13,61	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	86,7 (18,26)	NA (NA)	0,0 (0,00)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	0; 0	NA; NA	
SE	8,16	NA	0,00	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	77,8 (19,25)	NA (NA)	0,0 (33,33)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	11,11	NA	19,25	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	88,9 (19,25)	NA (NA)	11,1 (19,25)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	0; 33	NA; NA	
SE	11,11	NA	11,11	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (23,57)	NA (NA)	0,0 (0,00)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	0; 0	NA; NA	
SE	16,67	NA	0,00	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	100,0 (NA)	NA (NA)	0,0 (NA)	
Median	NA	100,0	NA	0,0	
Min; Max	NA; NA	100; 100	NA; NA	0; 0	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	0,00 [-1,39; 1,39]
MW (STD)	83,3 (27,89)	100,0 (0,00)	0,0 (29,81)	0,0 (0,00)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 33	0; 0	
SE	11,39	0,00	12,17	0,00	
<p>^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet.</p> <p>EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung</p>					



Anhang 4-G-Abbildung 4-8: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-16: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Diarrhö					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	91,3 (15,74)	87,3 (22,03)			
Median	100,0	100,0			
Min; Max	33; 100	0; 100			

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	0,08 [-0,31; 0,47]
MW (STD)	93,0 (16,43)	88,0 (25,92)	0,9 (22,20)	-0,9 (23,87)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	0; 100	-67; 67	-100; 33	
SE	1,83	4,15	2,60	3,87	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	0,17 [-0,25; 0,58]
MW (STD)	93,7 (15,17)	86,9 (29,98)	1,4 (18,33)	-2,1 (25,31)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	0; 100	-33; 33	-100; 33	
SE	1,71	5,22	2,19	4,47	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	0,01 [-0,58; 0,60]
MW (STD)	89,5 (20,88)	87,2 (28,99)	-4,9 (24,22)	-5,1 (32,90)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	0; 100	-67; 33	-100; 33	
SE	2,50	8,04	3,10	9,13	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	-0,02 [-0,80; 0,75]
MW (STD)	89,6 (20,47)	90,5 (16,27)	-5,4 (23,59)	-4,8 (23,00)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	67; 100	-67; 33	-33; 33	
SE	2,56	6,15	3,15	8,69	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 5 – Tag 1					
n	55	4	49	4	-0,10 [-1,10; 0,91]
MW (STD)	92,1 (16,93)	91,7 (16,67)	-2,0 (19,73)	0,0 (27,22)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	67; 100	-67; 33	-33; 33	
SE	2,28	8,33	2,82	13,61	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	-0,57 [-1,72; 0,59]
MW (STD)	93,8 (16,35)	100,0 (0,00)	1,6 (16,38)	11,1 (19,25)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 33	0; 33	
SE	2,36	0,00	2,53	11,11	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	88,9 (19,25)	100,0 (NA)	-4,8 (21,61)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 33	0; 0	
SE	3,08	NA	3,65	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	85,5 (26,26)	100,0 (NA)	-7,6 (25,67)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-100; 33	0; 0	
SE	4,21	NA	4,34	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	86,7 (25,67)	100,0 (NA)	-6,0 (27,30)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-100; 33	0; 0	
SE	4,69	NA	5,16	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	90,0 (21,71)	100,0 (NA)	-3,6 (20,96)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-100; 33	0; 0	
SE	3,96	NA	3,96	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	94,0 (15,85)	100,0 (NA)	0,0 (18,86)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 33	0; 0	
SE	3,00	NA	3,70	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	94,4 (16,05)	100,0 (NA)	1,5 (19,18)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 33	0; 0	
SE	3,28	NA	4,09	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	90,9 (18,35)	100,0 (NA)	-3,3 (21,36)	0,0 (NA)	
Median	100,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 33	0; 0	
SE	3,91	NA	4,78	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	87,0 (20,26)	NA (NA)	-6,2 (21,84)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	4,77	NA	5,46	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	84,4 (24,77)	NA (NA)	-5,1 (26,69)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	6,40	NA	7,40	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	87,5 (23,96)	NA (NA)	-4,8 (22,10)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	5,99	NA	5,91	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	93,3 (13,80)	NA (NA)	0,0 (13,61)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	3,56	NA	3,77	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	89,7 (21,01)	NA (NA)	-3,0 (10,05)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	5,83	NA	3,03	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	87,9 (22,47)	NA (NA)	-7,4 (14,70)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	6,78	NA	4,90	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	93,3 (21,08)	NA (NA)	0,0 (17,82)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	6,67	NA	6,30	NA	

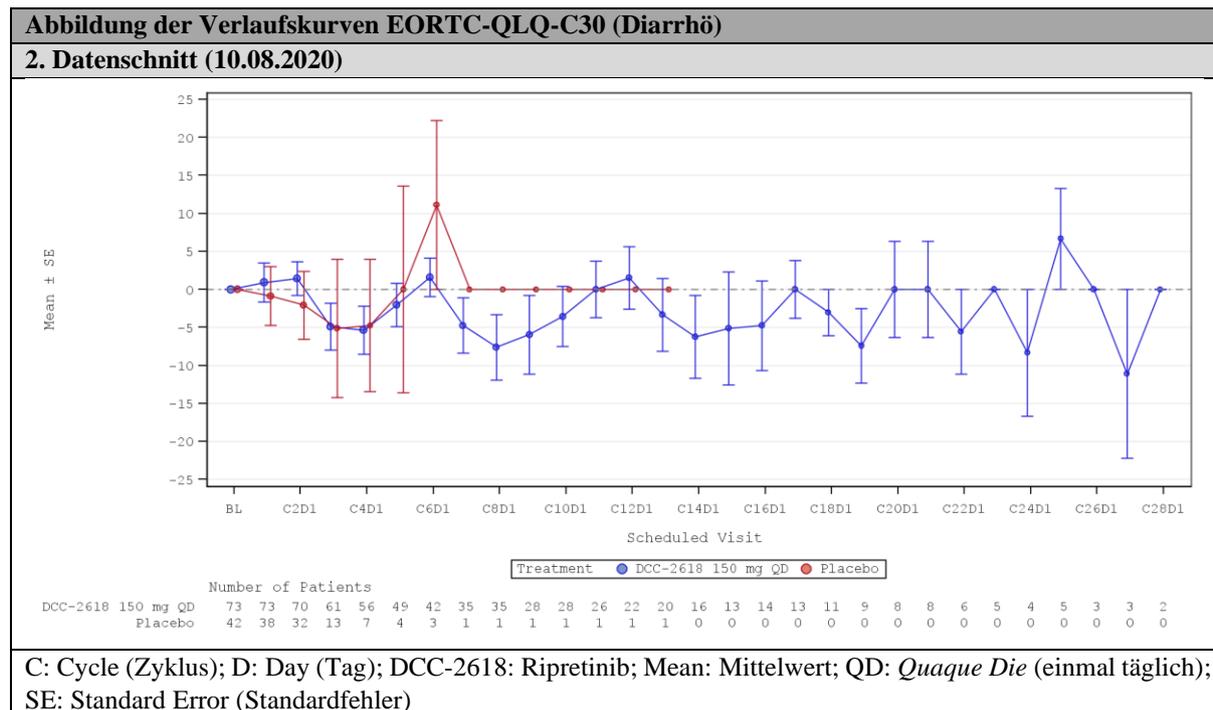
INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	93,3 (21,08)	NA (NA)	0,0 (17,82)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	6,67	NA	6,30	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	85,7 (26,23)	NA (NA)	-5,6 (13,61)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	9,91	NA	5,56	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	86,7 (18,26)	NA (NA)	0,0 (0,00)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	0; 0	NA; NA	
SE	8,16	NA	0,00	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	75,0 (16,67)	NA (NA)	-8,3 (16,67)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	8,33	NA	8,33	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	93,3 (14,91)	NA (NA)	6,7 (14,91)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	0; 33	NA; NA	
SE	6,67	NA	6,67	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	88,9 (19,25)	NA (NA)	0,0 (0,00)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	0; 0	NA; NA	
SE	11,11	NA	0,00	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	77,8 (38,49)	NA (NA)	-11,1 (19,25)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	22,22	NA	11,11	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (23,57)	NA (NA)	0,0 (0,00)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	0; 0	NA; NA	
SE	16,67	NA	0,00	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	33,3 (NA)	NA (NA)	33,3 (NA)	
Median	NA	33,3	NA	33,3	
Min; Max	NA; NA	33; 33	NA; NA	33; 33	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	-1,51 [-3,08; 0,07]
MW (STD)	94,4 (13,61)	83,3 (23,57)	0,0 (0,00)	16,7 (23,57)	
Median	100,0	83,3	0,0	16,7	
Min; Max	67; 100	67; 100	0; 0	0; 33	
SE	5,56	16,67	0,00	16,67	
^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					



Anhang 4-G-Abbildung 4-9: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-17: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	73,1 (31,26)	69,0 (34,05)			
Median	66,7	66,7			
Min; Max	0; 100	0; 100			

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	0,32 [-0,07; 0,71]
MW (STD)	81,5 (23,57)	72,6 (32,33)	6,4 (21,98)	-0,9 (23,87)	
Median	100,0	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-33; 67	-67; 67	
SE	2,62	5,18	2,57	3,87	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	0,35 [-0,07; 0,77]
MW (STD)	80,6 (25,93)	70,7 (32,01)	5,2 (25,15)	-3,1 (19,60)	
Median	100,0	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-67; 67	-33; 67	
SE	2,92	5,57	3,01	3,46	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	0,29 [-0,30; 0,89]
MW (STD)	79,5 (26,19)	71,8 (32,90)	5,5 (28,66)	-2,6 (16,45)	
Median	100,0	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-67; 67	-33; 33	
SE	3,13	9,13	3,67	4,56	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	-0,09 [-0,87; 0,69]
MW (STD)	78,1 (27,36)	66,7 (38,49)	7,1 (23,54)	9,5 (41,79)	
Median	100,0	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-33; 67	-33; 100	
SE	3,42	14,55	3,15	15,79	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 5 – Tag 1					
n	54	4	48	4	0,41 [-0,60; 1,42]
MW (STD)	81,5 (27,22)	58,3 (31,91)	10,4 (24,94)	0,0 (27,22)	
Median	100,0	50,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	33; 100	-33; 67	-33; 33	
SE	3,70	15,96	3,60	13,61	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	0,22 [-0,93; 1,37]
MW (STD)	72,9 (27,21)	77,8 (38,49)	5,6 (25,41)	0,0 (0,00)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	33; 100	-33; 67	0; 0	
SE	3,93	22,22	3,92	0,00	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,8 (29,16)	100,0 (NA)	-1,0 (26,18)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 67	0; 0	
SE	4,67	NA	4,43	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,9 (28,77)	100,0 (NA)	5,7 (27,40)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 67	0; 0	
SE	4,61	NA	4,63	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,7 (26,48)	100,0 (NA)	8,3 (28,15)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-33; 67	0; 0	
SE	4,83	NA	5,32	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,7 (26,48)	100,0 (NA)	8,3 (28,15)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-33; 67	0; 0	
SE	4,83	NA	5,32	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,4 (29,70)	100,0 (NA)	5,1 (27,80)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 67	0; 0	
SE	5,61	NA	5,45	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	73,6 (29,45)	66,7 (NA)	7,6 (28,97)	-33,3 (NA)	
Median	66,7	66,7	0,0	-33,3	
Min; Max	0; 100	67; 67	-33; 67	-33; -33	
SE	6,01	NA	6,18	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	69,7 (32,38)	66,7 (NA)	6,7 (31,72)	-33,3 (NA)	
Median	66,7	66,7	0,0	-33,3	
Min; Max	0; 100	67; 67	-67; 67	-33; -33	
SE	6,90	NA	7,09	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	63,0 (35,95)	NA (NA)	8,3 (41,28)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-100; 67	NA; NA	
SE	8,47	NA	10,32	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (33,33)	NA (NA)	5,1 (35,61)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-67; 67	NA; NA	
SE	8,61	NA	9,88	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	68,8 (33,26)	NA (NA)	4,8 (38,91)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-67; 67	NA; NA	
SE	8,32	NA	10,40	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	68,9 (32,04)	NA (NA)	5,1 (29,96)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	8,27	NA	8,31	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,8 (38,12)	NA (NA)	12,1 (30,81)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	10,57	NA	9,29	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	63,6 (37,87)	NA (NA)	7,4 (22,22)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	11,42	NA	7,41	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	60,0 (37,84)	NA (NA)	8,3 (23,57)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	11,97	NA	8,33	NA	

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

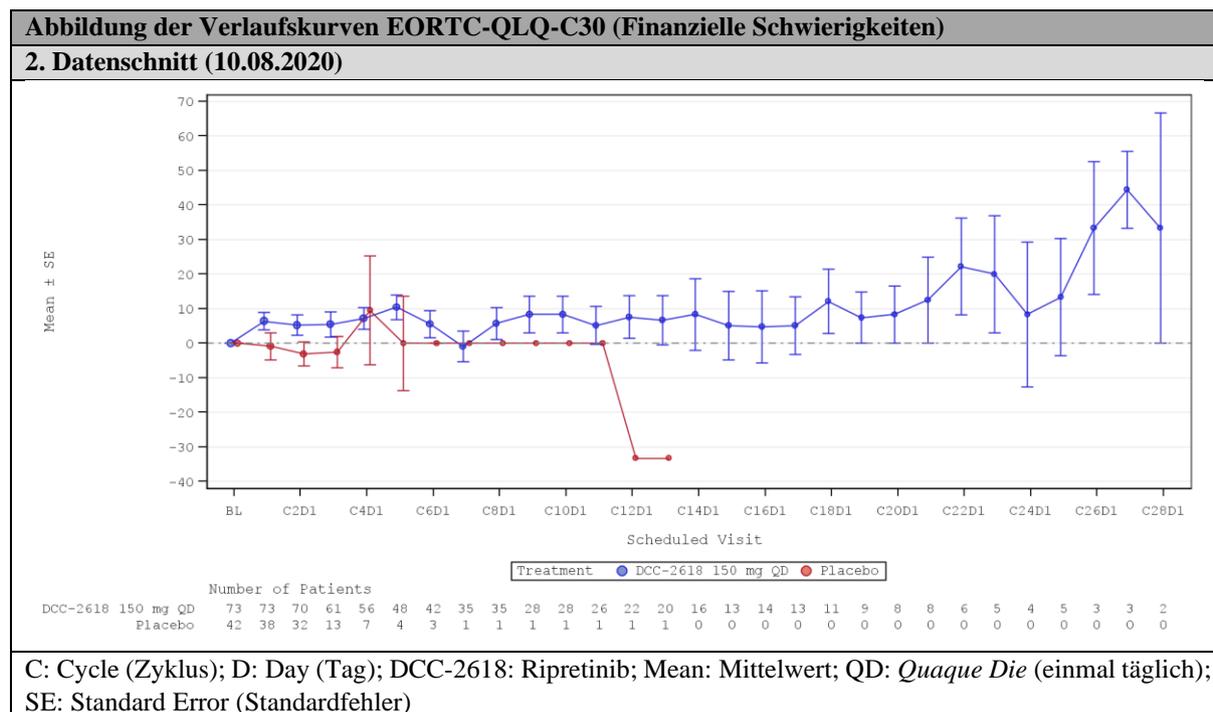
INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	63,3 (39,91)	NA (NA)	12,5 (35,36)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	16,7	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	12,62	NA	12,50	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (38,49)	NA (NA)	22,2 (34,43)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	33,3	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	14,55	NA	14,05	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	53,3 (50,55)	NA (NA)	20,0 (38,01)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	33,3	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	22,61	NA	17,00	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	33,3 (47,14)	NA (NA)	8,3 (41,94)	NA (NA)	
Median	16,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	23,57	NA	20,97	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	53,3 (50,55)	NA (NA)	13,3 (38,01)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-33; 67	NA; NA	
SE	22,61	NA	17,00	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (57,74)	NA (NA)	33,3 (33,33)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	33,3	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	0; 67	NA; NA	
SE	33,33	NA	19,25	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	77,8 (38,49)	NA (NA)	44,4 (19,25)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	33,3	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	33; 67	NA; NA	
SE	22,22	NA	11,11	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	50,0 (70,71)	NA (NA)	33,3 (47,14)	NA (NA)	
Median	50,0	NA	33,3	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	0; 67	NA; NA	
SE	50,00	NA	33,33	NA	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	NA [NA; NA]
n	0	1	0	1	
MW (STD)	NA (NA)	66,7 (NA)	NA (NA)	-33,3 (NA)	
Median	NA	66,7	NA	-33,3	
Min; Max	NA; NA	67; 67	NA; NA	-33; -33	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	1,05 [-0,43; 2,54]
MW (STD)	66,7 (29,81)	16,7 (23,57)	-5,6 (25,09)	-33,3 (0,00)	
Median	66,7	16,7	0,0	-33,3	
Min; Max	33; 100	0; 33	-33; 33	-33; -33	
SE	12,17	16,67	10,24	0,00	
^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					



Anhang 4-G-Abbildung 4-10: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

EORTC-QLQ-C30 (Funktionskalen und Lebensqualität)

Anhang 4-G-Tabelle 4-18: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	41,2 (22,73)	35,9 (25,93)			
Median	33,3	33,3			
Min; Max	0; 100	0; 100			

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	-0,25 [-0,64; 0,15]
MW (STD)	36,4 (21,14)	35,9 (25,52)	-3,2 (18,04)	1,3 (18,74)	
Median	33,3	33,3	0,0	0,0	
Min; Max	0; 83	0; 100	-58; 50	-67; 33	
SE	2,35	4,09	2,11	3,04	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	-0,75 [-1,18; -0,32]
MW (STD)	34,8 (19,00)	41,7 (28,49)	-4,5 (19,95)	12,8 (28,40)	
Median	33,3	33,3	0,0	8,3	
Min; Max	0; 83	0; 100	-58; 42	-33; 100	
SE	2,14	4,96	2,38	5,02	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	-0,69 [-1,29; -0,08]
MW (STD)	33,8 (18,33)	36,5 (20,56)	-4,1 (18,86)	10,3 (28,09)	
Median	33,3	33,3	0,0	8,3	
Min; Max	0; 83	0; 67	-50; 58	-50; 67	
SE	2,19	5,70	2,41	7,79	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	-0,49 [-1,27; 0,30]
MW (STD)	35,2 (18,63)	33,3 (25,00)	-4,0 (18,94)	6,0 (29,94)	
Median	33,3	25,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 83	0; 67	-58; 50	-33; 50	
SE	2,33	9,45	2,53	11,31	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 5 – Tag 1					
n	54	4	48	4	-0,85 [-1,87; 0,16]
MW (STD)	33,3 (19,36)	29,2 (20,97)	-3,3 (22,46)	16,7 (30,43)	
Median	33,3	33,3	0,0	16,7	
Min; Max	0; 75	0; 50	-67; 42	-17; 50	
SE	2,63	10,49	3,24	15,21	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	-0,67 [-1,83; 0,49]
MW (STD)	30,7 (20,21)	25,0 (25,00)	-5,0 (19,74)	8,3 (14,43)	
Median	33,3	25,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 83	0; 50	-67; 17	0; 25	
SE	2,92	14,43	3,05	8,33	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	29,9 (18,51)	16,7 (NA)	-6,7 (19,47)	16,7 (NA)	
Median	25,0	16,7	0,0	16,7	
Min; Max	0; 67	17; 17	-58; 25	17; 17	
SE	2,96	NA	3,29	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	32,9 (17,20)	0,0 (NA)	-3,1 (18,97)	0,0 (NA)	
Median	33,3	0,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 67	0; 0	-50; 33	0; 0	
SE	2,75	NA	3,21	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	35,6 (19,69)	25,0 (NA)	0,6 (18,42)	25,0 (NA)	
Median	33,3	25,0	0,0	25,0	
Min; Max	0; 92	25; 25	-50; 50	25; 25	
SE	3,59	NA	3,48	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	35,6 (21,10)	0,0 (NA)	0,3 (22,39)	0,0 (NA)	
Median	33,3	0,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 92	0; 0	-67; 50	0; 0	
SE	3,85	NA	4,23	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	33,9 (20,78)	0,0 (NA)	-0,6 (21,98)	0,0 (NA)	
Median	33,3	0,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 0	-67; 58	0; 0	
SE	3,93	NA	4,31	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	30,6 (14,26)	0,0 (NA)	-1,5 (20,19)	0,0 (NA)	
Median	33,3	0,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 58	0; 0	-67; 25	0; 0	
SE	2,91	NA	4,30	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	31,4 (18,71)	16,7 (NA)	-1,7 (19,42)	16,7 (NA)	
Median	29,2	16,7	0,0	16,7	
Min; Max	0; 75	17; 17	-50; 42	17; 17	
SE	3,99	NA	4,34	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	37,5 (16,97)	NA (NA)	3,1 (23,74)	NA (NA)	
Median	33,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	17; 75	NA; NA	-50; 50	NA; NA	
SE	4,00	NA	5,94	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	31,1 (13,90)	NA (NA)	-1,9 (14,89)	NA (NA)	
Median	33,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 50	NA; NA	-25; 17	NA; NA	
SE	3,59	NA	4,13	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	33,9 (16,24)	NA (NA)	3,6 (11,19)	NA (NA)	
Median	33,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 67	NA; NA	-17; 17	NA; NA	
SE	4,06	NA	2,99	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	33,9 (15,58)	NA (NA)	1,3 (14,77)	NA (NA)	
Median	33,3	NA	8,3	NA	
Min; Max	0; 67	NA; NA	-33; 17	NA; NA	
SE	4,02	NA	4,10	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	34,6 (15,53)	NA (NA)	0,8 (18,43)	NA (NA)	
Median	41,7	NA	8,3	NA	
Min; Max	17; 50	NA; NA	-50; 17	NA; NA	
SE	4,31	NA	5,56	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	40,2 (26,04)	NA (NA)	5,6 (33,85)	NA (NA)	
Median	41,7	NA	8,3	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-50; 75	NA; NA	
SE	7,85	NA	11,28	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	33,3 (17,57)	NA (NA)	-6,2 (21,25)	NA (NA)	
Median	33,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 50	NA; NA	-50; 17	NA; NA	
SE	5,56	NA	7,51	NA	

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

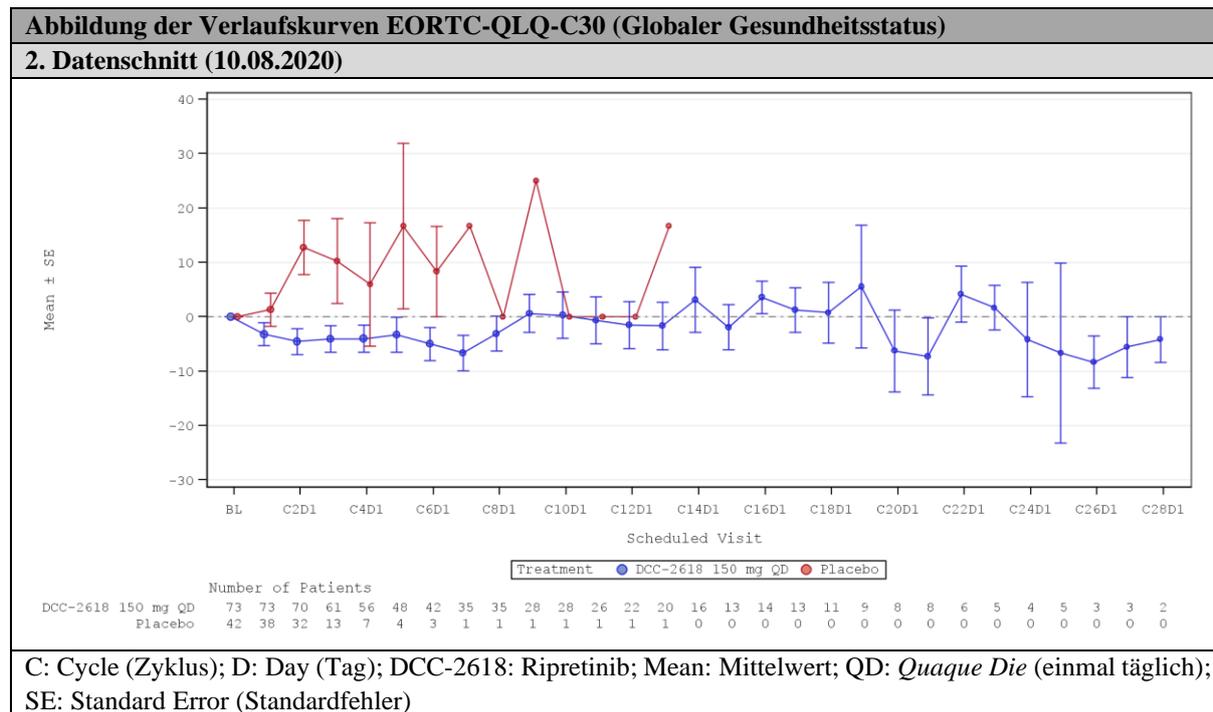
INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	32,5 (16,87)	NA (NA)	-7,3 (20,14)	NA (NA)	
Median	33,3	NA	-4,2	NA	
Min; Max	0; 50	NA; NA	-50; 17	NA; NA	
SE	5,34	NA	7,12	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	35,7 (15,00)	NA (NA)	4,2 (12,64)	NA (NA)	
Median	33,3	NA	4,2	NA	
Min; Max	17; 50	NA; NA	-17; 17	NA; NA	
SE	5,67	NA	5,16	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	35,0 (12,36)	NA (NA)	1,7 (9,13)	NA (NA)	
Median	33,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	17; 50	NA; NA	-8; 17	NA; NA	
SE	5,53	NA	4,08	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	50,0 (13,61)	NA (NA)	-4,2 (20,97)	NA (NA)	
Median	50,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 67	NA; NA	-33; 17	NA; NA	
SE	6,80	NA	10,49	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	38,3 (7,45)	NA (NA)	-6,7 (36,99)	NA (NA)	
Median	33,3	NA	8,3	NA	
Min; Max	33; 50	NA; NA	-67; 25	NA; NA	
SE	3,33	NA	16,54	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	25,0 (22,05)	NA (NA)	-8,3 (8,33)	NA (NA)	
Median	33,3	NA	-8,3	NA	
Min; Max	0; 42	NA; NA	-17; 0	NA; NA	
SE	12,73	NA	4,81	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	27,8 (25,46)	NA (NA)	-5,6 (9,62)	NA (NA)	
Median	33,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 50	NA; NA	-17; 0	NA; NA	
SE	14,70	NA	5,56	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	37,5 (5,89)	NA (NA)	-4,2 (5,89)	NA (NA)	
Median	37,5	NA	-4,2	NA	
Min; Max	33; 42	NA; NA	-8; 0	NA; NA	
SE	4,17	NA	4,17	NA	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	NA [NA; NA]
n	0	1	0	1	
MW (STD)	NA (NA)	50,0 (NA)	NA (NA)	-16,7 (NA)	
Median	NA	50,0	NA	-16,7	
Min; Max	NA; NA	50; 50	NA; NA	-17; -17	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	-1,03 [-2,51; 0,45]
MW (STD)	52,8 (12,55)	79,2 (17,68)	9,7 (16,17)	29,2 (17,68)	
Median	50,0	79,2	12,5	29,2	
Min; Max	33; 67	67; 92	-17; 25	17; 42	
SE	5,12	12,50	6,60	12,50	
^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					



Anhang 4-G-Abbildung 4-11: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-19: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Physische Funktion					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	75,3 (21,54)	76,0 (26,47)			
Median	80,0	83,3			
Min; Max	20; 100	0; 100			

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	0,33 [-0,06; 0,72]
MW (STD)	78,1 (19,76)	75,9 (23,13)	1,0 (14,13)	-3,5 (12,08)	
Median	80,0	80,0	0,0	0,0	
Min; Max	13; 100	20; 100	-33; 53	-40; 27	
SE	2,20	3,70	1,65	1,96	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	80	33	71	32	0,61 [0,18; 1,03]
MW (STD)	79,4 (17,34)	75,2 (20,23)	1,5 (16,03)	-9,0 (19,28)	
Median	86,7	73,3	0,0	-6,7	
Min; Max	27; 100	7; 100	-33; 53	-47; 20	
SE	1,94	3,52	1,90	3,41	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	0,68 [0,07; 1,28]
MW (STD)	79,9 (18,70)	81,0 (19,79)	3,2 (13,70)	-6,2 (13,46)	
Median	86,7	86,7	0,0	0,0	
Min; Max	27; 100	33; 100	-27; 53	-40; 7	
SE	2,24	5,49	1,75	3,73	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	0,53 [-0,25; 1,31]
MW (STD)	79,6 (19,91)	83,8 (16,71)	3,0 (15,77)	-5,7 (20,16)	
Median	86,7	86,7	0,0	0,0	
Min; Max	40; 100	53; 100	-47; 47	-47; 20	
SE	2,49	6,32	2,11	7,62	
Zyklus 5 – Tag 1					

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	0,47 [-0,53; 1,48]
n	55	4	49	4	
MW (STD)	80,0 (20,04)	91,7 (10,00)	1,2 (16,76)	-6,7 (9,43)	
Median	86,7	93,3	0,0	-3,3	
Min; Max	33; 100	80; 100	-33; 60	-20; 0	
SE	2,70	5,00	2,39	4,71	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	0,30 [-0,85; 1,45]
MW (STD)	81,0 (19,93)	95,6 (7,70)	2,7 (16,40)	-2,2 (3,85)	
Median	86,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	27; 100	87; 100	-33; 53	-7; 0	
SE	2,88	4,44	2,53	2,22	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,1 (19,81)	100,0 (NA)	4,4 (16,48)	0,0 (NA)	
Median	86,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	27; 100	100; 100	-33; 60	0; 0	
SE	3,17	NA	2,79	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	81,7 (18,08)	100,0 (NA)	2,1 (16,63)	0,0 (NA)	
Median	86,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-53; 53	0; 0	
SE	2,89	NA	2,81	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	80,9 (19,24)	100,0 (NA)	1,7 (18,29)	0,0 (NA)	
Median	86,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-40; 60	0; 0	
SE	3,51	NA	3,46	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	79,3 (19,52)	100,0 (NA)	-1,7 (19,93)	0,0 (NA)	
Median	86,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	20; 100	100; 100	-47; 60	0; 0	
SE	3,56	NA	3,77	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	78,3 (23,42)	93,3 (NA)	-2,3 (24,44)	-6,7 (NA)	
Median	86,7	93,3	0,0	-6,7	
Min; Max	7; 100	93; 93	-53; 53	-7; -7	
SE	4,43	NA	4,79	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	84,2 (16,43)	100,0 (NA)	3,6 (22,13)	0,0 (NA)	
Median	86,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-53; 60	0; 0	
SE	3,35	NA	4,72	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	82,7 (13,75)	100,0 (NA)	1,7 (18,96)	0,0 (NA)	
Median	86,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	53; 100	100; 100	-27; 53	0; 0	
SE	2,93	NA	4,24	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	79,3 (16,63)	NA (NA)	-0,8 (25,40)	NA (NA)	
Median	86,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	40; 100	NA; NA	-60; 53	NA; NA	
SE	3,92	NA	6,35	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	81,8 (19,43)	NA (NA)	-0,5 (29,12)	NA (NA)	
Median	86,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	27; 100	NA; NA	-73; 53	NA; NA	
SE	5,02	NA	8,08	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	82,9 (15,58)	NA (NA)	1,0 (25,47)	NA (NA)	
Median	86,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	53; 100	NA; NA	-47; 60	NA; NA	
SE	3,90	NA	6,81	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	78,2 (21,00)	NA (NA)	-4,1 (28,09)	NA (NA)	
Median	80,0	NA	-13,3	NA	
Min; Max	27; 100	NA; NA	-53; 60	NA; NA	
SE	5,42	NA	7,79	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	80,0 (17,43)	NA (NA)	-3,6 (20,95)	NA (NA)	
Median	80,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	40; 100	NA; NA	-47; 20	NA; NA	
SE	4,83	NA	6,32	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	80,0 (18,14)	NA (NA)	-3,0 (19,75)	NA (NA)	
Median	86,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	53; 100	NA; NA	-33; 27	NA; NA	
SE	5,47	NA	6,58	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	80,0 (14,40)	NA (NA)	0,0 (15,12)	NA (NA)	
Median	80,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	60; 100	NA; NA	-20; 20	NA; NA	
SE	4,55	NA	5,35	NA	

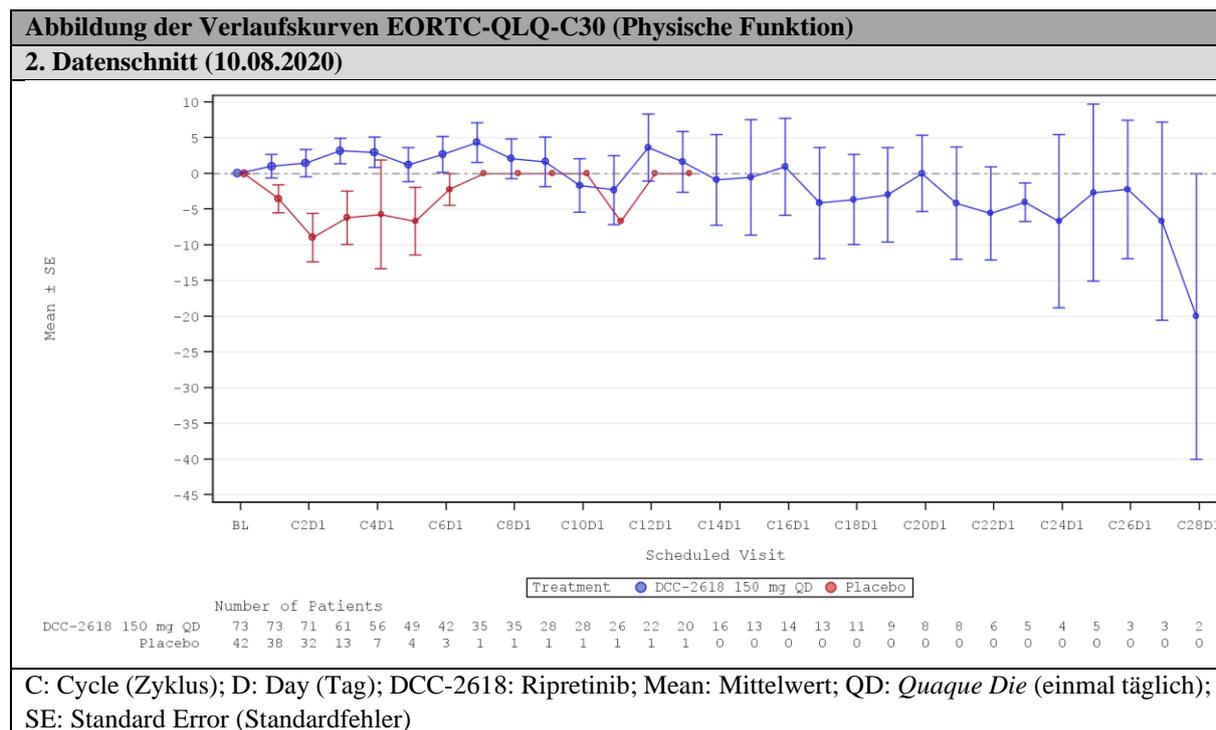
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	78,0 (15,41)	NA (NA)	-4,2 (22,24)	NA (NA)	
Median	73,3	NA	-3,3	NA	
Min; Max	47; 100	NA; NA	-40; 27	NA; NA	
SE	4,87	NA	7,86	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	82,9 (10,79)	NA (NA)	-5,6 (16,01)	NA (NA)	
Median	86,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 13	NA; NA	
SE	4,08	NA	6,54	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	82,7 (11,16)	NA (NA)	-4,0 (5,96)	NA (NA)	
Median	80,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	73; 100	NA; NA	-13; 0	NA; NA	
SE	4,99	NA	2,67	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (10,89)	NA (NA)	-6,7 (24,34)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-6,7	NA	
Min; Max	53; 80	NA; NA	-33; 20	NA; NA	
SE	5,44	NA	12,17	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,0 (13,82)	NA (NA)	-2,7 (27,73)	NA (NA)	
Median	80,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	53; 87	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	6,18	NA	12,40	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	84,4 (16,78)	NA (NA)	-2,2 (16,78)	NA (NA)	
Median	86,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-20; 13	NA; NA	
SE	9,69	NA	9,69	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	80,0 (24,04)	NA (NA)	-6,7 (24,04)	NA (NA)	
Median	86,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	53; 100	NA; NA	-33; 13	NA; NA	
SE	13,88	NA	13,88	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	60,0 (18,86)	NA (NA)	-20,0 (28,28)	NA (NA)	
Median	60,0	NA	-20,0	NA	
Min; Max	47; 73	NA; NA	-40; 0	NA; NA	
SE	13,33	NA	20,00	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	86,7 (NA)	NA (NA)	-6,7 (NA)	
Median	NA	86,7	NA	-6,7	
Min; Max	NA; NA	87; 87	NA; NA	-7; -7	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	1,35 [-0,19; 2,90]
MW (STD)	60,0 (16,87)	16,7 (23,57)	-18,9 (7,79)	-40,0 (28,28)	
Median	63,3	16,7	-16,7	-40,0	
Min; Max	40; 80	0; 33	-33; -13	-60; -20	
SE	6,89	16,67	3,18	20,00	
^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					



Anhang 4-G-Abbildung 4-12: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-20: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Rollenfunktion					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	68,9 (30,09)	73,8 (30,39)			
Median	66,7	83,3			
Min; Max	0; 100	0; 100			

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	0,29 [-0,10; 0,68]
MW (STD)	73,9 (25,95)	72,2 (32,29)	2,5 (22,85)	-3,9 (19,92)	
Median	66,7	83,3	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-67; 67	-50; 67	
SE	2,88	5,17	2,67	3,23	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	0,72 [0,29; 1,15]
MW (STD)	75,1 (26,13)	65,2 (27,75)	3,3 (27,31)	-17,2 (30,38)	
Median	83,3	66,7	0,0	-8,3	
Min; Max	0; 100	0; 100	-67; 67	-83; 67	
SE	2,94	4,83	3,26	5,37	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	0,44 [-0,16; 1,03]
MW (STD)	75,0 (25,18)	71,8 (34,95)	3,6 (26,37)	-9,0 (36,40)	
Median	83,3	83,3	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-83; 67	-83; 67	
SE	3,01	9,69	3,38	10,09	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	-0,10 [-0,87; 0,68]
MW (STD)	74,2 (23,18)	81,0 (17,82)	2,1 (26,98)	4,8 (31,50)	
Median	66,7	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	17; 100	67; 100	-67; 67	-33; 67	
SE	2,90	6,73	3,61	11,90	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 5 – Tag 1					
n	55	4	49	4	-0,10 [-1,10; 0,91]
MW (STD)	73,9 (24,38)	95,8 (8,33)	1,4 (29,43)	4,2 (8,33)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	83; 100	-50; 83	0; 17	
SE	3,29	4,17	4,20	4,17	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	-0,06 [-1,21; 1,09]
MW (STD)	77,1 (25,18)	100,0 (0,00)	3,6 (31,78)	5,6 (9,62)	
Median	83,3	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-50; 83	0; 17	
SE	3,63	0,00	4,90	5,56	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,9 (21,84)	100,0 (NA)	2,4 (29,74)	16,7 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	16,7	
Min; Max	33; 100	100; 100	-50; 67	17; 17	
SE	3,50	NA	5,03	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	77,4 (18,53)	100,0 (NA)	2,9 (30,38)	16,7 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	16,7	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 67	17; 17	
SE	2,97	NA	5,14	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	73,3 (23,41)	100,0 (NA)	0,0 (27,59)	16,7 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	16,7	
Min; Max	33; 100	100; 100	-67; 67	17; 17	
SE	4,27	NA	5,21	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,1 (25,78)	100,0 (NA)	1,8 (31,86)	16,7 (NA)	
Median	83,3	100,0	0,0	16,7	
Min; Max	0; 100	100; 100	-67; 67	17; 17	
SE	4,71	NA	6,02	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	65,5 (33,62)	100,0 (NA)	-9,6 (37,47)	16,7 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	16,7	
Min; Max	0; 100	100; 100	-100; 67	17; 17	
SE	6,35	NA	7,35	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	74,3 (24,07)	100,0 (NA)	-1,5 (35,23)	16,7 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	16,7	
Min; Max	0; 100	100; 100	-100; 67	17; 17	
SE	4,91	NA	7,51	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	75,0 (17,63)	100,0 (NA)	-1,7 (27,52)	16,7 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	16,7	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 67	17; 17	
SE	3,76	NA	6,15	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,4 (22,55)	NA (NA)	-5,2 (42,48)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 67	NA; NA	
SE	5,31	NA	10,62	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,1 (27,07)	NA (NA)	-6,4 (43,32)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	17; 100	NA; NA	-83; 67	NA; NA	
SE	6,99	NA	12,02	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	77,1 (22,67)	NA (NA)	1,2 (38,38)	NA (NA)	
Median	75,0	NA	8,3	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 67	NA; NA	
SE	5,67	NA	10,26	NA	

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

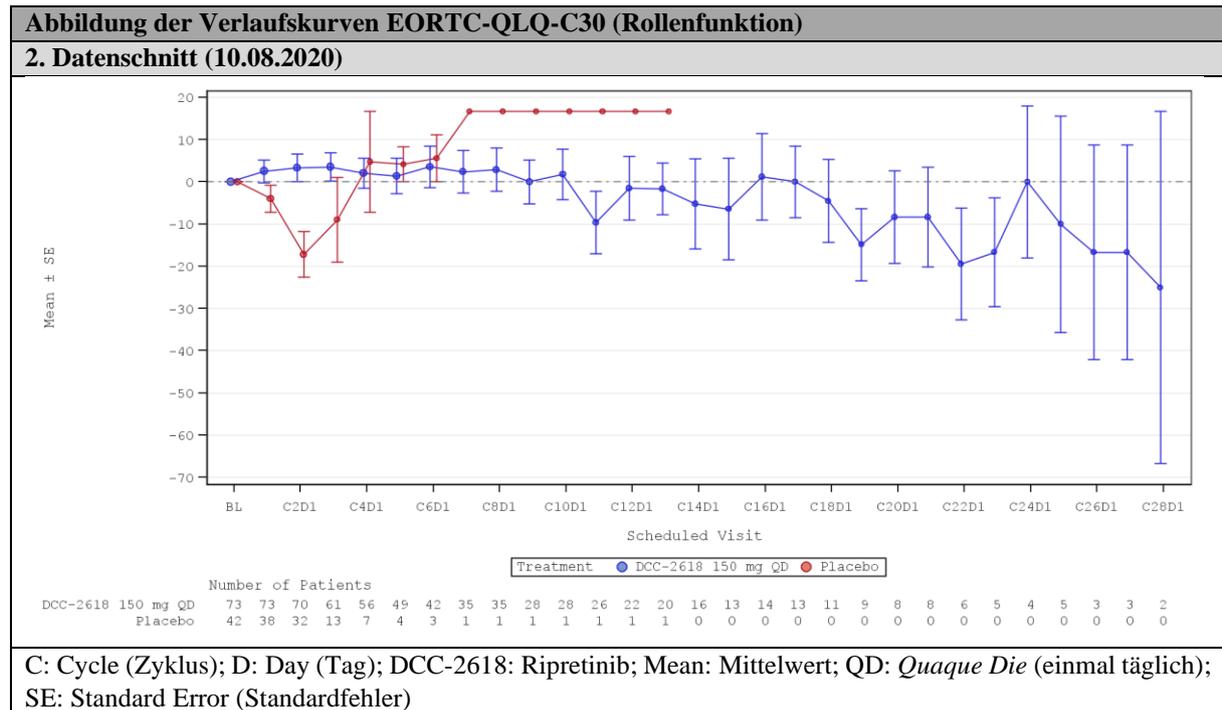
INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,0 (26,13)	NA (NA)	0,0 (30,43)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-67; 50	NA; NA	
SE	6,75	NA	8,44	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (26,35)	NA (NA)	-4,5 (32,57)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	17; 100	NA; NA	-83; 33	NA; NA	
SE	7,31	NA	9,82	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	59,1 (34,45)	NA (NA)	-14,8 (25,61)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-67; 17	NA; NA	
SE	10,39	NA	8,54	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (26,06)	NA (NA)	-8,3 (30,86)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	8,24	NA	10,91	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	65,0 (27,72)	NA (NA)	-8,3 (33,33)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	8,77	NA	11,79	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (21,52)	NA (NA)	-19,4 (32,35)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-8,3	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 17	NA; NA	
SE	8,13	NA	13,21	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (23,57)	NA (NA)	-16,7 (28,87)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 0	NA; NA	
SE	10,54	NA	12,91	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	62,5 (28,46)	NA (NA)	0,0 (36,00)	NA (NA)	
Median	58,3	NA	8,3	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-50; 33	NA; NA	
SE	14,23	NA	18,00	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	60,0 (27,89)	NA (NA)	-10,0 (57,25)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 67	NA; NA	
SE	12,47	NA	25,60	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	77,8 (38,49)	NA (NA)	-16,7 (44,10)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 17	NA; NA	
SE	22,22	NA	25,46	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	77,8 (38,49)	NA (NA)	-16,7 (44,10)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 17	NA; NA	
SE	22,22	NA	25,46	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (47,14)	NA (NA)	-25,0 (58,93)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-25,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 17	NA; NA	
SE	33,33	NA	41,67	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	66,7 (NA)	NA (NA)	16,7 (NA)	
Median	NA	66,7	NA	16,7	
Min; Max	NA; NA	67; 67	NA; NA	17; 17	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	-0,73 [-2,17; 0,70]
MW (STD)	52,8 (22,15)	25,0 (35,36)	-22,2 (17,21)	-8,3 (11,79)	
Median	50,0	25,0	-16,7	-8,3	
Min; Max	33; 83	0; 50	-50; 0	-17; 0	
SE	9,04	25,00	7,03	8,33	
^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					



Anhang 4-G-Abbildung 4-13: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-21: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Emotionale Funktion) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Emotionale Funktion					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	70,3 (22,65)	71,2 (23,51)			
Median	75,0	75,0			
Min; Max	0; 100	25; 100			

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	0,21 [-0,18; 0,60]
MW (STD)	76,2 (19,68)	73,9 (23,04)	4,5 (14,31)	1,1 (18,40)	
Median	75,0	75,0	0,0	0,0	
Min; Max	25; 100	0; 100	-33; 50	-25; 50	
SE	2,19	3,69	1,67	2,98	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	0,42 [-0,00; 0,84]
MW (STD)	76,5 (19,56)	73,0 (23,94)	5,1 (16,74)	-2,6 (21,53)	
Median	75,0	75,0	0,0	0,0	
Min; Max	17; 100	17; 100	-33; 50	-67; 42	
SE	2,20	4,17	2,00	3,81	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	0,34 [-0,26; 0,93]
MW (STD)	74,3 (19,90)	75,0 (22,31)	1,6 (16,72)	-4,5 (22,98)	
Median	75,0	75,0	0,0	0,0	
Min; Max	25; 100	25; 100	-42; 42	-42; 42	
SE	2,38	6,19	2,14	6,37	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	-0,30 [-1,08; 0,48]
MW (STD)	74,7 (22,81)	76,2 (15,54)	3,3 (16,10)	8,3 (21,52)	
Median	75,0	75,0	0,0	8,3	
Min; Max	8; 100	50; 100	-42; 42	-17; 50	
SE	2,85	5,87	2,15	8,13	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 5 – Tag 1					
n	54	4	48	4	0,03 [-0,97; 1,04]
MW (STD)	75,5 (23,70)	81,2 (23,94)	2,6 (16,77)	2,1 (17,18)	
Median	79,2	87,5	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	50; 100	-50; 42	-17; 25	
SE	3,23	11,97	2,42	8,59	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	-0,47 [-1,63; 0,68]
MW (STD)	72,9 (21,78)	91,7 (14,43)	1,4 (14,48)	8,3 (14,43)	
Median	75,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	75; 100	-25; 42	0; 25	
SE	3,14	8,33	2,23	8,33	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,5 (22,28)	100,0 (NA)	1,4 (14,78)	0,0 (NA)	
Median	83,3	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-33; 33	0; 0	
SE	3,57	NA	2,50	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,9 (25,49)	100,0 (NA)	-2,6 (21,08)	0,0 (NA)	
Median	75,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	8; 100	100; 100	-58; 25	0; 0	
SE	4,08	NA	3,56	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	74,4 (22,09)	100,0 (NA)	0,0 (19,25)	0,0 (NA)	
Median	75,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	25; 100	100; 100	-58; 25	0; 0	
SE	4,03	NA	3,64	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,7 (20,34)	100,0 (NA)	2,1 (15,32)	0,0 (NA)	
Median	75,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-42; 25	0; 0	
SE	3,71	NA	2,90	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,6 (23,00)	100,0 (NA)	-1,6 (15,64)	0,0 (NA)	
Median	75,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-42; 25	0; 0	
SE	4,35	NA	3,07	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	75,0 (20,26)	100,0 (NA)	1,1 (15,71)	0,0 (NA)	
Median	75,0	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 33	0; 0	
SE	4,14	NA	3,35	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,8 (23,95)	100,0 (NA)	-3,8 (18,23)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	25; 100	100; 100	-50; 25	0; 0	
SE	5,11	NA	4,08	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	69,0 (21,54)	NA (NA)	-4,7 (17,73)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-4,2	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 25	NA; NA	
SE	5,08	NA	4,43	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	73,9 (19,89)	NA (NA)	2,6 (22,15)	NA (NA)	
Median	75,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-42; 50	NA; NA	
SE	5,13	NA	6,14	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	74,5 (22,04)	NA (NA)	1,8 (19,93)	NA (NA)	
Median	79,2	NA	4,2	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 42	NA; NA	
SE	5,51	NA	5,33	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	74,4 (24,89)	NA (NA)	0,0 (19,54)	NA (NA)	
Median	75,0	NA	8,3	NA	
Min; Max	8; 100	NA; NA	-33; 25	NA; NA	
SE	6,43	NA	5,42	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	78,2 (19,11)	NA (NA)	3,0 (17,59)	NA (NA)	
Median	75,0	NA	8,3	NA	
Min; Max	42; 100	NA; NA	-42; 25	NA; NA	
SE	5,30	NA	5,30	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,5 (23,68)	NA (NA)	-5,6 (19,09)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 25	NA; NA	
SE	7,14	NA	6,36	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,5 (20,43)	NA (NA)	-3,1 (19,89)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-4,2	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 25	NA; NA	
SE	6,46	NA	7,03	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	73,3 (27,16)	NA (NA)	1,0 (23,75)	NA (NA)	
Median	79,2	NA	4,2	NA	
Min; Max	25; 100	NA; NA	-42; 42	NA; NA	
SE	8,59	NA	8,40	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,6 (21,90)	NA (NA)	-6,9 (16,17)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-4,2	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 8	NA; NA	
SE	8,28	NA	6,60	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,7 (26,09)	NA (NA)	-5,0 (17,28)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 8	NA; NA	
SE	11,67	NA	7,73	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	60,4 (29,95)	NA (NA)	-8,3 (20,41)	NA (NA)	
Median	54,2	NA	-8,3	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 17	NA; NA	
SE	14,97	NA	10,21	NA	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,0 (26,74)	NA (NA)	-5,0 (19,18)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-8,3	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 17	NA; NA	
SE	11,96	NA	8,58	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	86,1 (17,35)	NA (NA)	-5,6 (24,06)	NA (NA)	
Median	91,7	NA	8,3	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 8	NA; NA	
SE	10,02	NA	13,89	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	88,9 (19,25)	NA (NA)	-2,8 (26,79)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	8,3	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 17	NA; NA	
SE	11,11	NA	15,47	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	79,2 (29,46)	NA (NA)	-12,5 (41,25)	NA (NA)	
Median	79,2	NA	-12,5	NA	
Min; Max	58; 100	NA; NA	-42; 17	NA; NA	
SE	20,83	NA	29,17	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	50,0 (NA)	NA (NA)	8,3 (NA)	
Median	NA	50,0	NA	8,3	
Min; Max	NA; NA	50; 50	NA; NA	8; 8	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	0,06 [-1,33; 1,45]
MW (STD)	50,0 (41,83)	37,5 (5,89)	-6,9 (22,00)	-8,3 (11,79)	
Median	62,5	37,5	0,0	-8,3	
Min; Max	0; 100	33; 42	-50; 8	-17; 0	
SE	17,08	4,17	8,98	8,33	
^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	0,32 [-0,07; 0,71]
MW (STD)	84,6 (21,05)	77,8 (23,36)	2,3 (16,51)	-3,1 (16,37)	
Median	83,3	83,3	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	17; 100	-50; 50	-50; 33	
SE	2,34	3,74	1,93	2,66	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	0,58 [0,16; 1,00]
MW (STD)	84,2 (18,85)	77,3 (26,29)	2,1 (17,93)	-9,4 (23,16)	
Median	83,3	83,3	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-50; 50	-83; 17	
SE	2,12	4,58	2,14	4,09	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	-0,08 [-0,67; 0,51]
MW (STD)	83,1 (18,28)	83,3 (15,21)	0,0 (15,52)	1,3 (18,59)	
Median	83,3	83,3	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	50; 100	-33; 50	-33; 33	
SE	2,18	4,22	1,99	5,15	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	-0,05 [-0,82; 0,73]
MW (STD)	81,8 (18,72)	81,0 (20,25)	-0,9 (19,18)	0,0 (9,62)	
Median	83,3	83,3	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	50; 100	-33; 50	-17; 17	
SE	2,34	7,65	2,56	3,64	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 5 – Tag 1					
n	55	4	49	4	-0,04 [-1,04; 0,97]
MW (STD)	83,3 (20,54)	91,7 (9,62)	-0,7 (18,93)	0,0 (0,00)	
Median	83,3	91,7	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	83; 100	-50; 50	0; 0	
SE	2,77	4,81	2,70	0,00	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	0,27 [-0,88; 1,42]
MW (STD)	82,3 (19,27)	88,9 (19,25)	-0,8 (17,64)	-5,6 (9,62)	
Median	83,3	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	67; 100	-33; 33	-17; 0	
SE	2,78	11,11	2,72	5,56	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	81,6 (21,90)	100,0 (NA)	-3,8 (21,04)	0,0 (NA)	
Median	83,3	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	17; 100	100; 100	-67; 50	0; 0	
SE	3,51	NA	3,56	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	82,1 (19,64)	100,0 (NA)	-1,4 (21,53)	0,0 (NA)	
Median	83,3	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-50; 50	0; 0	
SE	3,14	NA	3,64	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	86,1 (17,00)	100,0 (NA)	-0,6 (13,97)	0,0 (NA)	
Median	91,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 33	0; 0	
SE	3,10	NA	2,64	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	81,7 (20,22)	100,0 (NA)	-4,8 (15,62)	0,0 (NA)	
Median	83,3	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 33	0; 0	
SE	3,69	NA	2,95	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	79,2 (22,51)	100,0 (NA)	-7,1 (21,69)	0,0 (NA)	
Median	83,3	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-50; 33	0; 0	
SE	4,25	NA	4,25	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	81,9 (18,33)	100,0 (NA)	-4,5 (16,41)	0,0 (NA)	
Median	83,3	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 33	0; 0	
SE	3,74	NA	3,50	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (20,57)	100,0 (NA)	-0,8 (17,50)	0,0 (NA)	
Median	91,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 33	0; 0	
SE	4,39	NA	3,91	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	78,7 (20,46)	NA (NA)	-5,2 (23,35)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-50; 33	NA; NA	
SE	4,82	NA	5,84	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	81,1 (16,51)	NA (NA)	-1,3 (23,04)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	50; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	4,26	NA	6,39	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	81,2 (21,84)	NA (NA)	-2,4 (20,52)	NA (NA)	
Median	91,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	5,46	NA	5,49	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	82,2 (22,24)	NA (NA)	-3,8 (21,68)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-50; 33	NA; NA	
SE	5,74	NA	6,01	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	79,5 (23,72)	NA (NA)	-7,6 (17,26)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-50; 17	NA; NA	
SE	6,58	NA	5,20	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	75,8 (20,23)	NA (NA)	-7,4 (16,90)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	-16,7	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 17	NA; NA	
SE	6,10	NA	5,63	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,0 (25,82)	NA (NA)	-16,7 (19,92)	NA (NA)	
Median	75,0	NA	-16,7	NA	
Min; Max	17; 100	NA; NA	-50; 17	NA; NA	
SE	8,16	NA	7,04	NA	

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

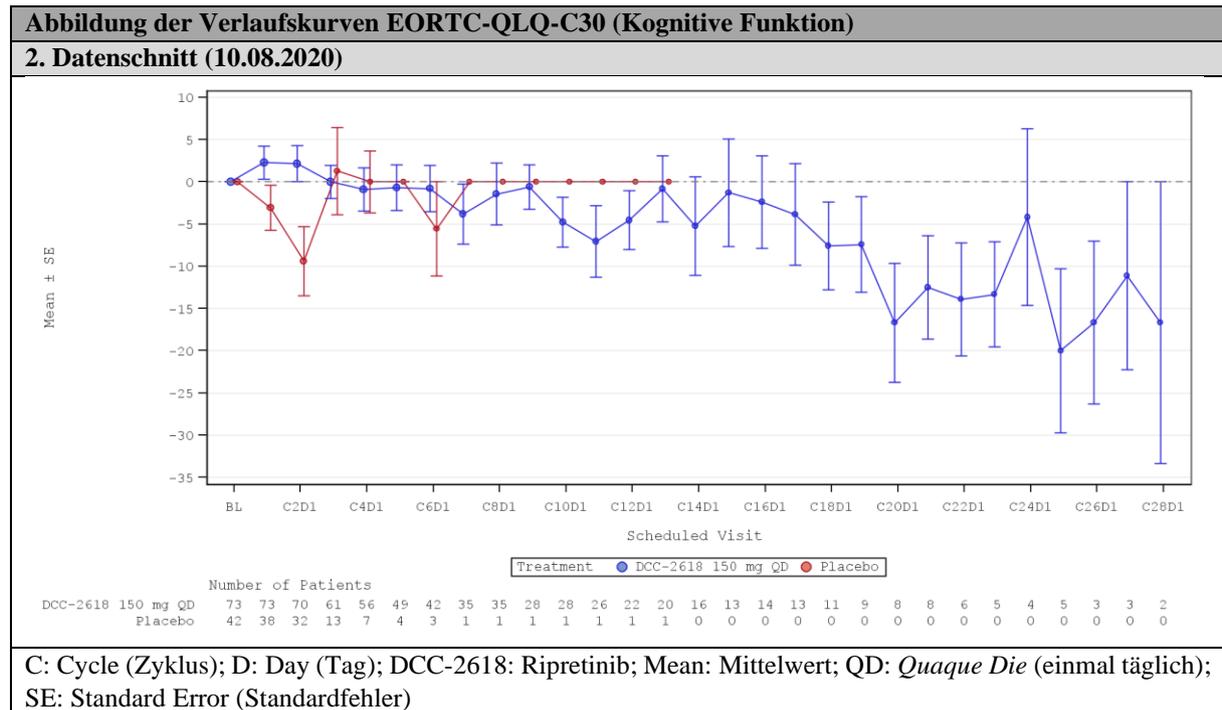
INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	73,3 (19,56)	NA (NA)	-12,5 (17,25)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-16,7	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 17	NA; NA	
SE	6,19	NA	6,10	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	73,8 (26,97)	NA (NA)	-13,9 (16,39)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-8,3	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	10,19	NA	6,69	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,7 (27,89)	NA (NA)	-13,3 (13,94)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	-16,7	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	12,47	NA	6,24	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	75,0 (21,52)	NA (NA)	-4,2 (20,97)	NA (NA)	
Median	75,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	50; 100	NA; NA	-33; 17	NA; NA	
SE	10,76	NA	10,49	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	63,3 (24,72)	NA (NA)	-20,0 (21,73)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-16,7	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-50; 0	NA; NA	
SE	11,06	NA	9,72	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (16,67)	NA (NA)	-16,7 (16,67)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	-16,7	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	9,62	NA	9,62	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	88,9 (19,25)	NA (NA)	-11,1 (19,25)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	11,11	NA	11,11	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (23,57)	NA (NA)	-16,7 (23,57)	NA (NA)	
Median	83,3	NA	-16,7	NA	
Min; Max	67; 100	NA; NA	-33; 0	NA; NA	
SE	16,67	NA	16,67	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	50,0 (NA)	NA (NA)	0,0 (NA)	
Median	NA	50,0	NA	0,0	
Min; Max	NA; NA	50; 50	NA; NA	0; 0	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	0,15 [-1,25; 1,54]
MW (STD)	77,8 (20,18)	50,0 (23,57)	-5,6 (17,21)	-8,3 (11,79)	
Median	75,0	50,0	0,0	-8,3	
Min; Max	50; 100	33; 67	-33; 17	-17; 0	
SE	8,24	16,67	7,03	8,33	
^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					



Anhang 4-G-Abbildung 4-15: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-23: Veränderung von Baseline; EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion) (2. Datenschnitt [10.08.2020]; doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
ITT: EORT-QLQ-C30 Soziale Funktion					
Baseline					
n	73	42			
MW (STD)	70,3 (28,90)	67,9 (30,22)			
Median	66,7	66,7			
Min; Max	0; 100	0; 100			

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 15					
n	81	39	73	38	0,25 [-0,14; 0,64]
MW (STD)	77,6 (24,74)	69,7 (35,84)	5,5 (20,23)	0,0 (23,57)	
Median	83,3	83,3	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	0; 100	-50; 50	-50; 67	
SE	2,75	5,74	2,37	3,82	
Zyklus 2 – Tag 1					
n	79	33	70	32	0,41 [-0,00; 0,83]
MW (STD)	78,9 (23,68)	72,7 (29,41)	6,2 (24,27)	-4,7 (29,70)	
Median	83,3	66,7	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	0; 100	-67; 83	-100; 67	
SE	2,66	5,12	2,90	5,25	
Zyklus 3 – Tag 1					
n	70	13	61	13	0,28 [-0,32; 0,87]
MW (STD)	76,4 (24,16)	75,6 (19,97)	3,8 (26,60)	-3,8 (31,29)	
Median	83,3	83,3	0,0	0,0	
Min; Max	17; 100	33; 100	-83; 67	-50; 67	
SE	2,89	5,54	3,41	8,68	
Zyklus 4 – Tag 1					
n	64	7	56	7	0,01 [-0,76; 0,79]
MW (STD)	76,6 (23,70)	83,3 (16,67)	5,1 (23,34)	4,8 (35,63)	
Median	83,3	83,3	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	67; 100	-50; 67	-33; 67	
SE	2,96	6,30	3,12	13,47	

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 5 – Tag 1					
n	54	4	48	4	0,68 [-0,33; 1,70]
MW (STD)	80,6 (21,66)	83,3 (13,61)	10,1 (26,35)	-8,3 (28,87)	
Median	83,3	83,3	0,0	-16,7	
Min; Max	33; 100	67; 100	-50; 83	-33; 33	
SE	2,95	6,80	3,80	14,43	
Zyklus 6 – Tag 1					
n	48	3	42	3	0,08 [-1,07; 1,23]
MW (STD)	78,8 (24,73)	94,4 (9,62)	7,9 (28,57)	5,6 (9,62)	
Median	83,3	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	83; 100	-33; 83	0; 17	
SE	3,57	5,56	4,41	5,56	
Zyklus 7 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	79,1 (21,53)	100,0 (NA)	4,8 (26,68)	0,0 (NA)	
Median	83,3	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-50; 83	0; 0	
SE	3,45	NA	4,51	NA	
Zyklus 8 – Tag 1					
n	39	1	35	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	77,8 (19,25)	100,0 (NA)	4,3 (24,03)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 67	0; 0	
SE	3,08	NA	4,06	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 9 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	76,1 (22,61)	100,0 (NA)	3,0 (26,86)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	17; 100	100; 100	-50; 67	0; 0	
SE	4,13	NA	5,08	NA	
Zyklus 10 – Tag 1					
n	30	1	28	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,8 (25,33)	100,0 (NA)	-0,6 (22,44)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-50; 67	0; 0	
SE	4,62	NA	4,24	NA	
Zyklus 11 – Tag 1					
n	28	1	26	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,0 (26,86)	100,0 (NA)	0,0 (27,89)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	0; 100	100; 100	-50; 67	0; 0	
SE	5,08	NA	5,47	NA	
Zyklus 12 – Tag 1					
n	24	1	22	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	78,5 (19,34)	100,0 (NA)	4,5 (30,94)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-50; 100	0; 0	
SE	3,95	NA	6,60	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 13 – Tag 1					
n	22	1	20	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	75,0 (21,05)	100,0 (NA)	2,5 (30,72)	0,0 (NA)	
Median	66,7	100,0	0,0	0,0	
Min; Max	33; 100	100; 100	-33; 67	0; 0	
SE	4,49	NA	6,87	NA	
Zyklus 14 – Tag 1					
n	18	0	16	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	69,4 (24,42)	NA (NA)	0,0 (34,43)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	0; 100	NA; NA	-67; 67	NA; NA	
SE	5,76	NA	8,61	NA	
Zyklus 15 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	72,2 (19,59)	NA (NA)	0,0 (27,22)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 50	NA; NA	
SE	5,06	NA	7,55	NA	
Zyklus 16 – Tag 1					
n	16	0	14	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,9 (20,83)	NA (NA)	-2,4 (27,62)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 50	NA; NA	
SE	5,21	NA	7,38	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 17 – Tag 1					
n	15	0	13	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,0 (24,56)	NA (NA)	-3,8 (23,72)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	17; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	6,34	NA	6,58	NA	
Zyklus 18 – Tag 1					
n	13	0	11	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (24,53)	NA (NA)	-9,1 (23,99)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	-16,7	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	6,80	NA	7,23	NA	
Zyklus 19 – Tag 1					
n	11	0	9	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	65,2 (21,67)	NA (NA)	-7,4 (29,00)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	6,53	NA	9,67	NA	
Zyklus 20 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,0 (24,60)	NA (NA)	2,1 (24,30)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	7,78	NA	8,59	NA	

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

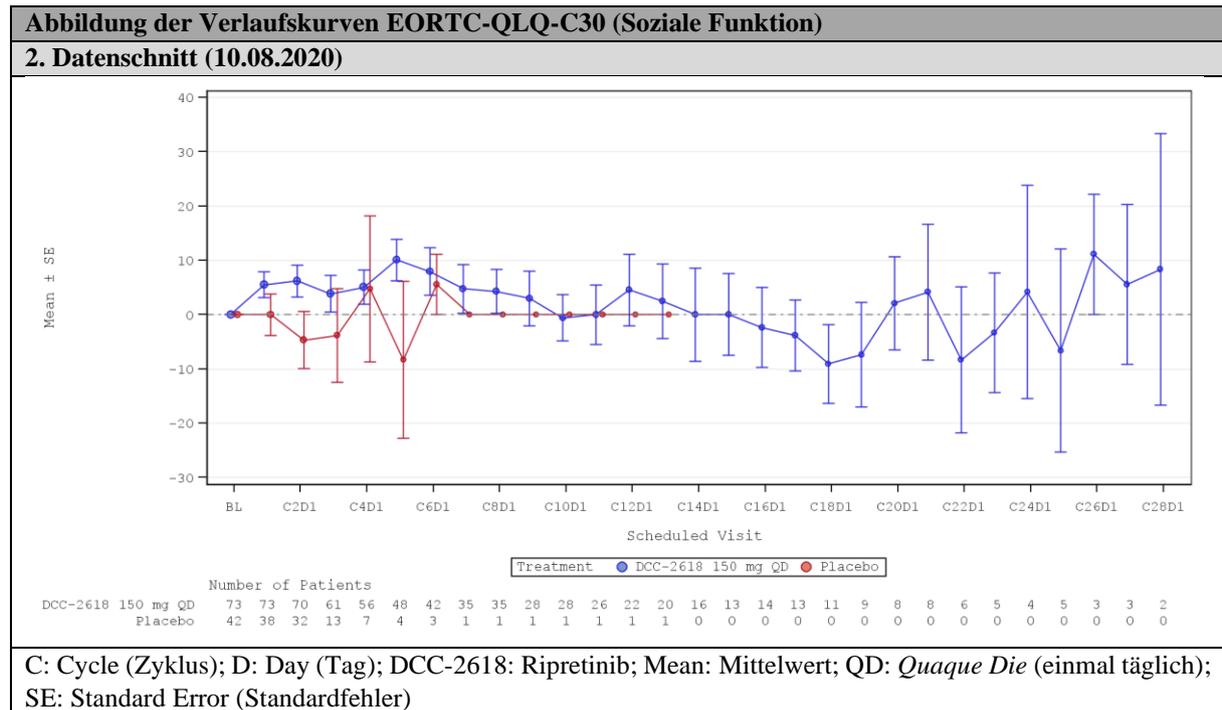
INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 21 – Tag 1					
n	10	0	8	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	71,7 (22,29)	NA (NA)	4,2 (35,36)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-50; 67	NA; NA	
SE	7,05	NA	12,50	NA	
Zyklus 22 – Tag 1					
n	7	0	6	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	69,0 (24,40)	NA (NA)	-8,3 (32,91)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	9,22	NA	13,44	NA	
Zyklus 23 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	70,0 (29,81)	NA (NA)	-3,3 (24,72)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-33; 33	NA; NA	
SE	13,33	NA	11,06	NA	
Zyklus 24 – Tag 1					
n	4	0	4	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	54,2 (31,55)	NA (NA)	4,2 (39,38)	NA (NA)	
Median	41,7	NA	16,7	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-50; 33	NA; NA	
SE	15,77	NA	19,69	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 25 – Tag 1					
n	5	0	5	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	53,3 (29,81)	NA (NA)	-6,7 (41,83)	NA (NA)	
Median	33,3	NA	-16,7	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-67; 33	NA; NA	
SE	13,33	NA	18,71	NA	
Zyklus 26 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	83,3 (28,87)	NA (NA)	11,1 (19,25)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	50; 100	NA; NA	0; 33	NA; NA	
SE	16,67	NA	11,11	NA	
Zyklus 27 – Tag 1					
n	3	0	3	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	77,8 (38,49)	NA (NA)	5,6 (25,46)	NA (NA)	
Median	100,0	NA	0,0	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-17; 33	NA; NA	
SE	22,22	NA	14,70	NA	
Zyklus 28 – Tag 1					
n	2	0	2	0	NA [NA; NA]
MW (STD)	66,7 (47,14)	NA (NA)	8,3 (35,36)	NA (NA)	
Median	66,7	NA	8,3	NA	
Min; Max	33; 100	NA; NA	-17; 33	NA; NA	
SE	33,33	NA	25,00	NA	

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

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg	Placebo	Hedges' g ^a [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung von Baseline		
N	85	44	85	44	
Zyklus 1 – Tag 1 (Crossover)					
n	0	1	0	1	NA [NA; NA]
MW (STD)	NA (NA)	66,7 (NA)	NA (NA)	0,0 (NA)	
Median	NA	66,7	NA	0,0	
Min; Max	NA; NA	67; 67	NA; NA	0; 0	
SE	NA	NA	NA	NA	
Behandlungsende					
n	6	2	6	2	-0,42 [-1,82; 0,99]
MW (STD)	44,4 (27,22)	33,3 (47,14)	-16,7 (18,26)	-8,3 (11,79)	
Median	50,0	33,3	-16,7	-8,3	
Min; Max	0; 67	0; 67	-33; 0	-17; 0	
SE	11,11	33,33	7,45	8,33	
^a Bei der Berechnung der Statistik des Hedges' g wurde eine Bias-Korrektur angewendet. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available (nicht verfügbar); SE: Standardfehler; STD: Standardabweichung					

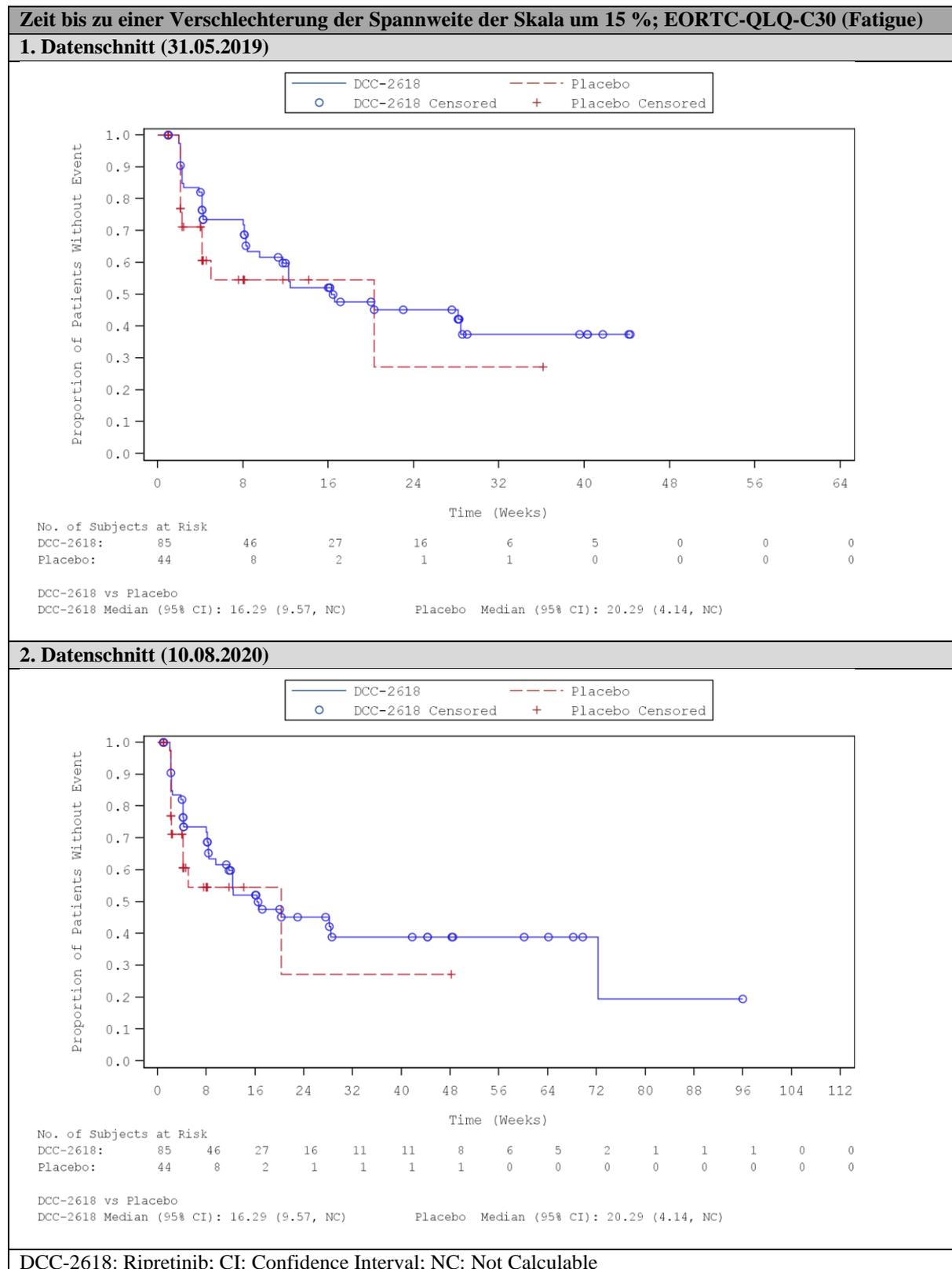


Anhang 4-G-Abbildung 4-16: Abbildung der Verlaufskurven EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

G.4: EORTC-QLC-C30 (Symptomskalen) Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %

Anhang 4-G-Tabelle 4-24: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Fatigue) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Fatigue)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	36 (42,35)	16 (36,36)	0,646 [0,350; 1,193] 0,1630
25. Perzentil [95 %-KI]	4,286 [2,286; NA]	2,286 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	16,286 [9,571; NA]	20,286 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [28,429; NA]	NA [20,286; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	37 (43,53)	16 (36,36)	0,644 [0,350; 1,189] 0,1597
25. Perzentil [95 %-KI]	4,286 [2,286; NA]	2,286 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	16,286 [9,571; NA]	20,286 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	72,286 [72,286; NA]	NA [20,286; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.			
^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 15 Punkte.			
EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			



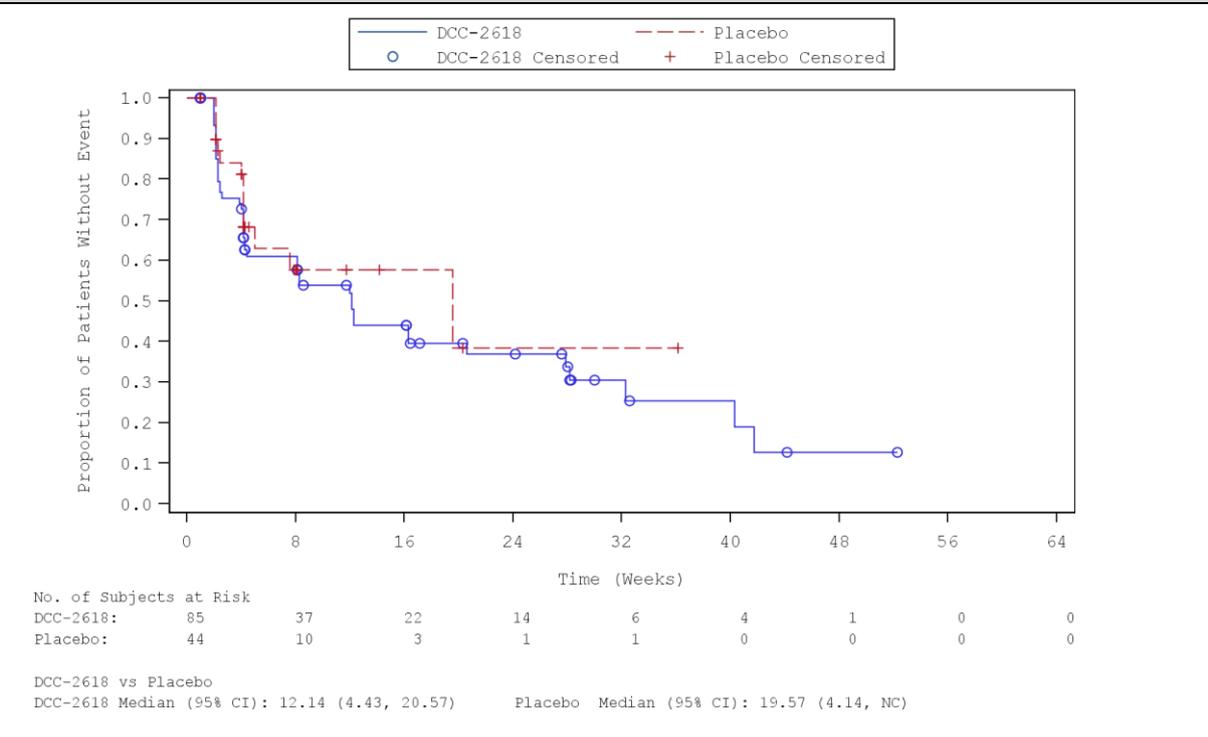
Anhang 4-G-Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Erhöhung bzw. Verringerung des EORTC-QLQ-C30 (Fatigue) um ≥ 15 Punkte (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-25: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

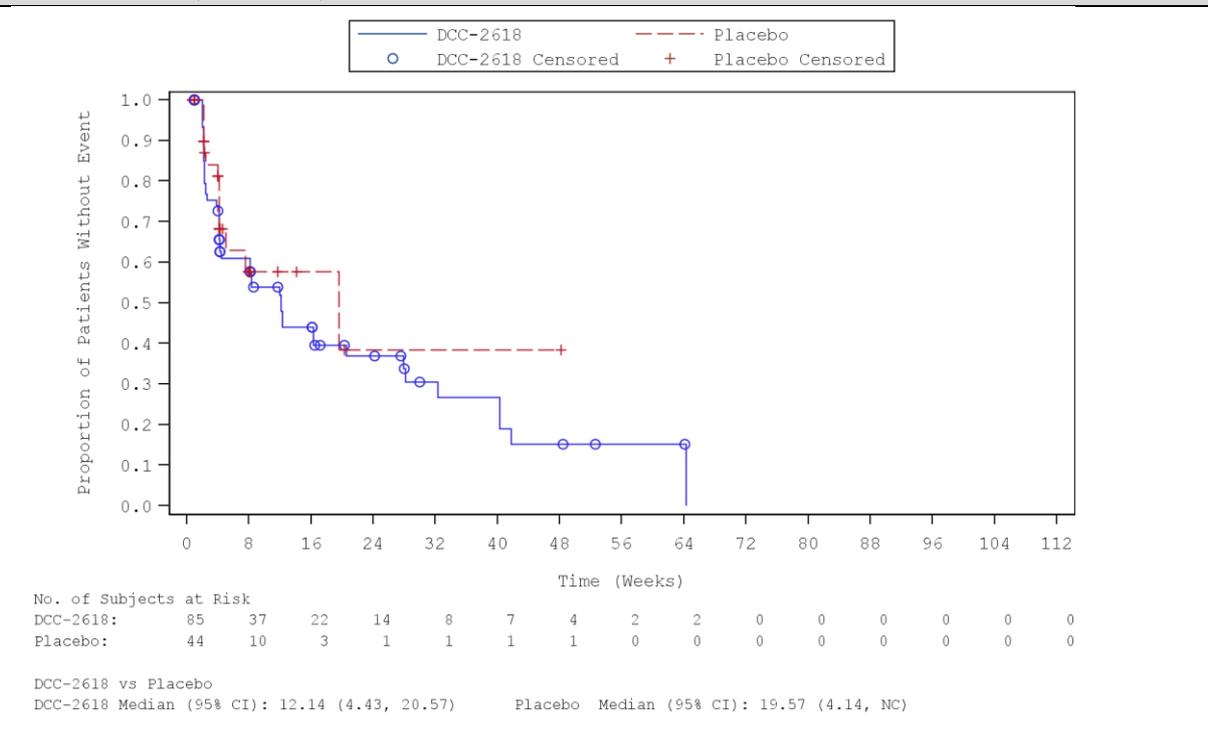
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	45 (52,94)	14 (31,82)	1,165 [0,630; 2,150] 0,6249
25. Perzentil [95 %-KI]	3,857 [2,143; NA]	4,143 [2,143; 7,571]	
Median [95 %-KI]	12,143 [4,429; 20,571]	19,571 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	40,286 [20,571; NA]	NA [19,571; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	47 (55,29)	14 (31,82)	1,202 [0,650; 2,209] 0,5531
25. Perzentil [95 %-KI]	3,857 [2,143; NA]	4,143 [2,143; 7,571]	
Median [95 %-KI]	12,143 [4,429; 20,571]	19,571 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	40,286 [20,571; NA]	NA [19,571; NA]	
<p>^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.</p> <p>^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 15 Punkte.</p> <p>EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)</p>			

Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen)

1. Datenschnitt (31.05.2019)



2. Datenschnitt (10.08.2020)



DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval; NC: Not Calculable

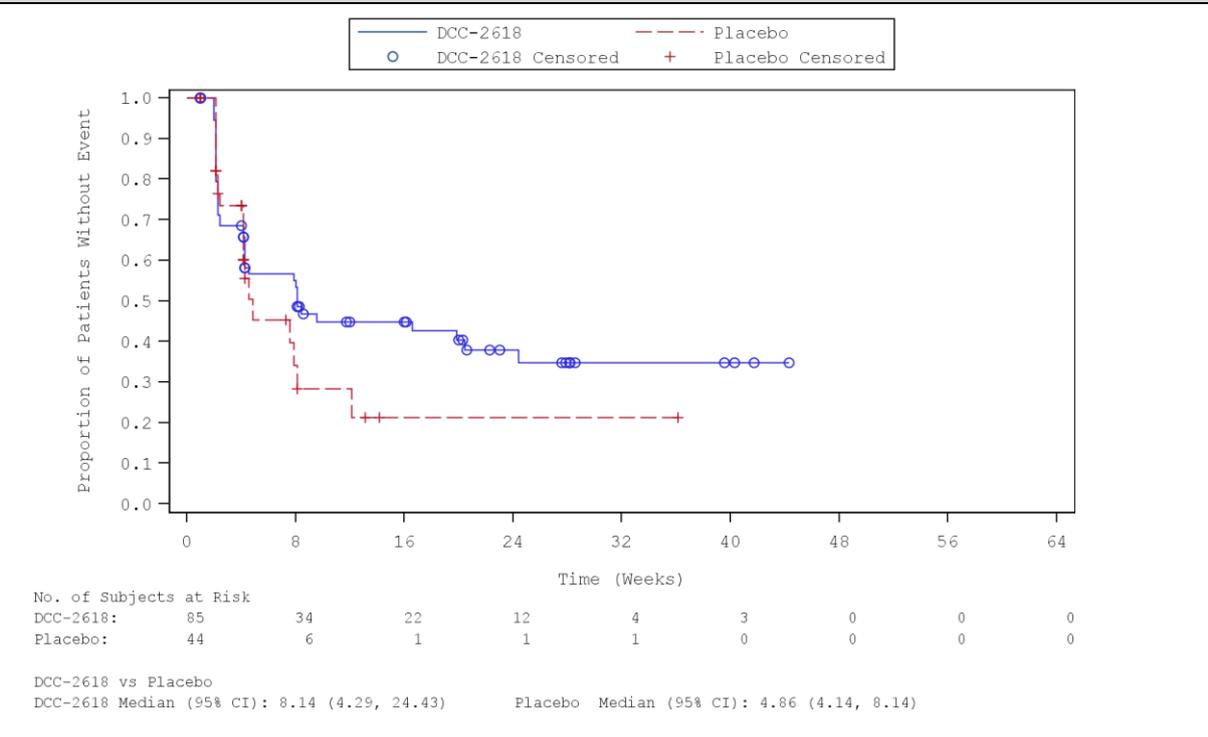
Anhang 4-G-Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-26: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

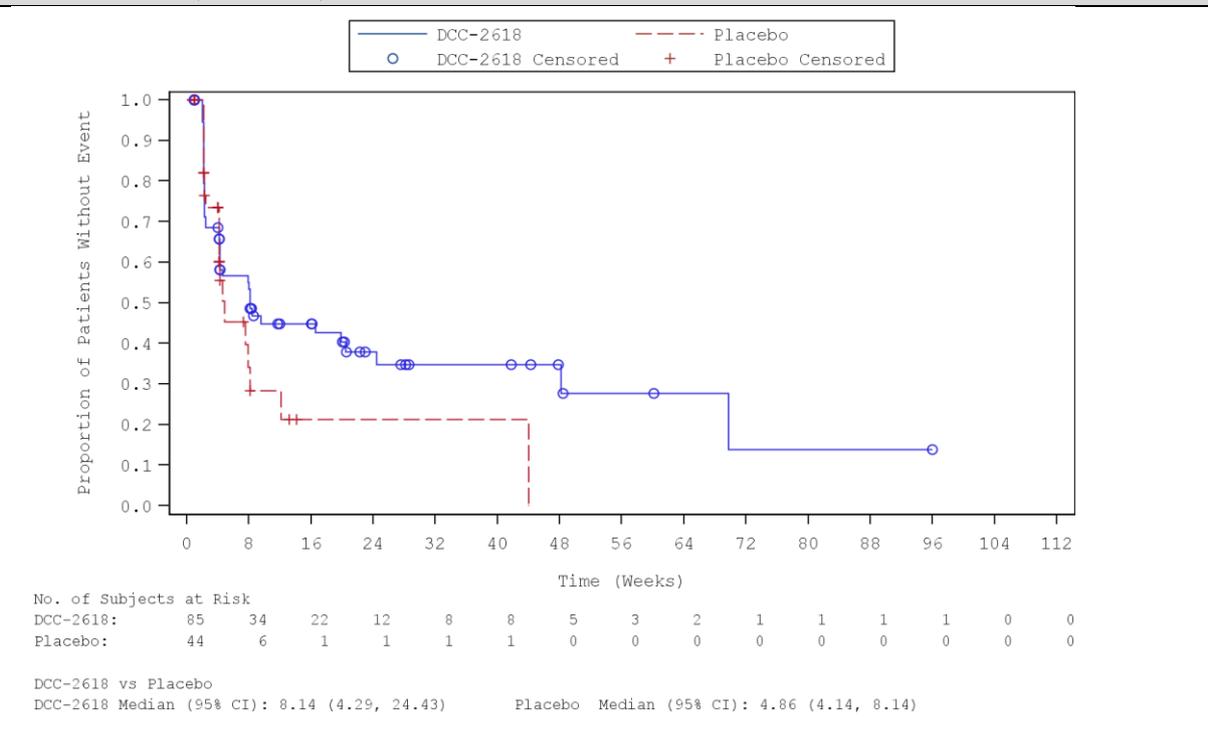
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	42 (49,41)	21 (47,73)	0,746 [0,440; 1,277] 0,2851
25. Perzentil [95 %-KI]	2,286 [2,143; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	8,143 [4,286; 24,429]	4,857 [4,143; 8,143]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [24,429; NA]	12,143 [7,571; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	44 (51,76)	22 (50,00)	0,702 [0,410; 1,193] 0,1905
25. Perzentil [95 %-KI]	2,286 [2,143; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	8,143 [4,286; 24,429]	4,857 [4,143; 8,143]	
75. Perzentil [95 %-KI]	69,714 [24,429; NA]	12,143 [7,571; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 15 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen)

1. Datenschnitt (31.05.2019)



2. Datenschnitt (10.08.2020)

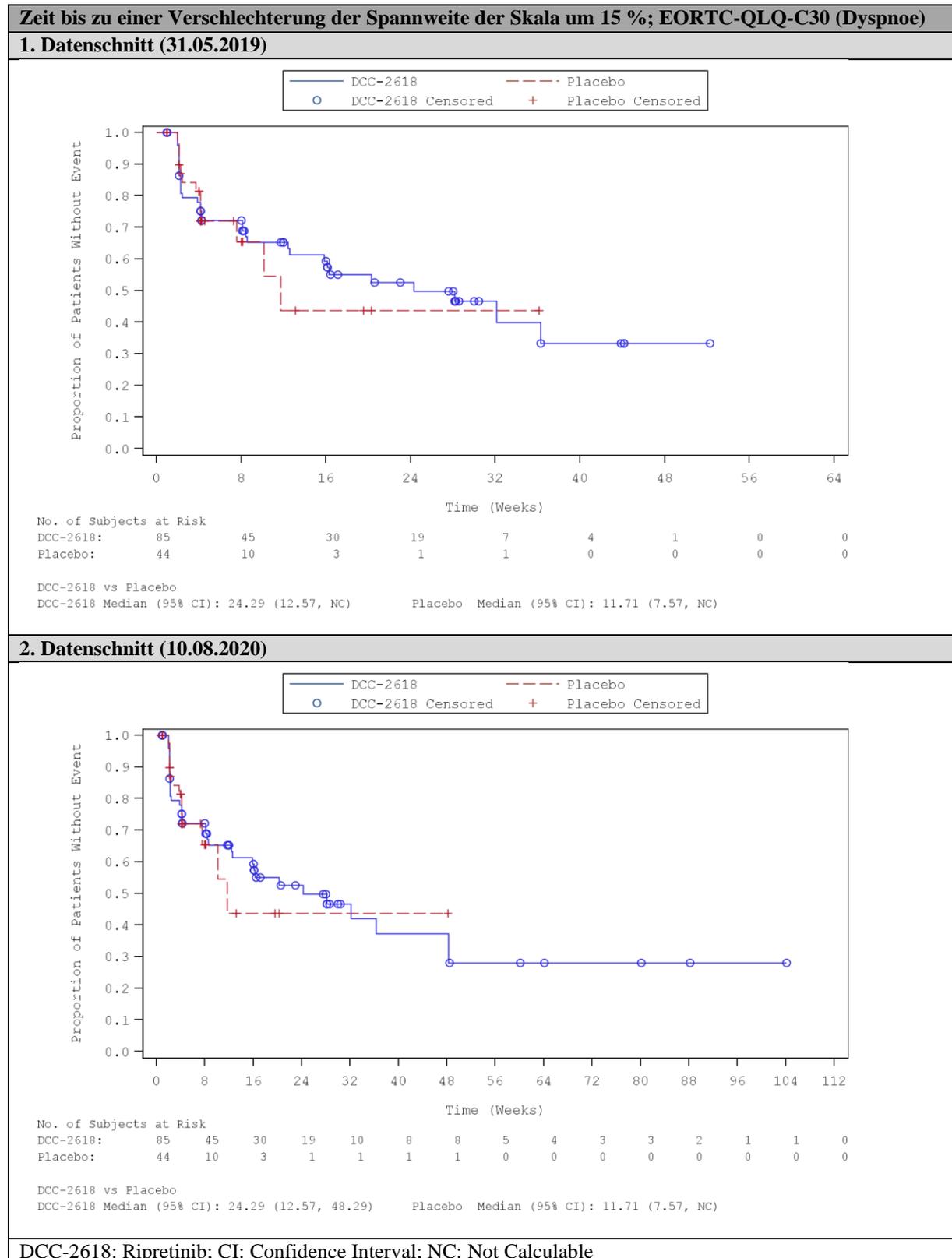


DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval

Anhang 4-G-Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Schmerzen) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-27: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

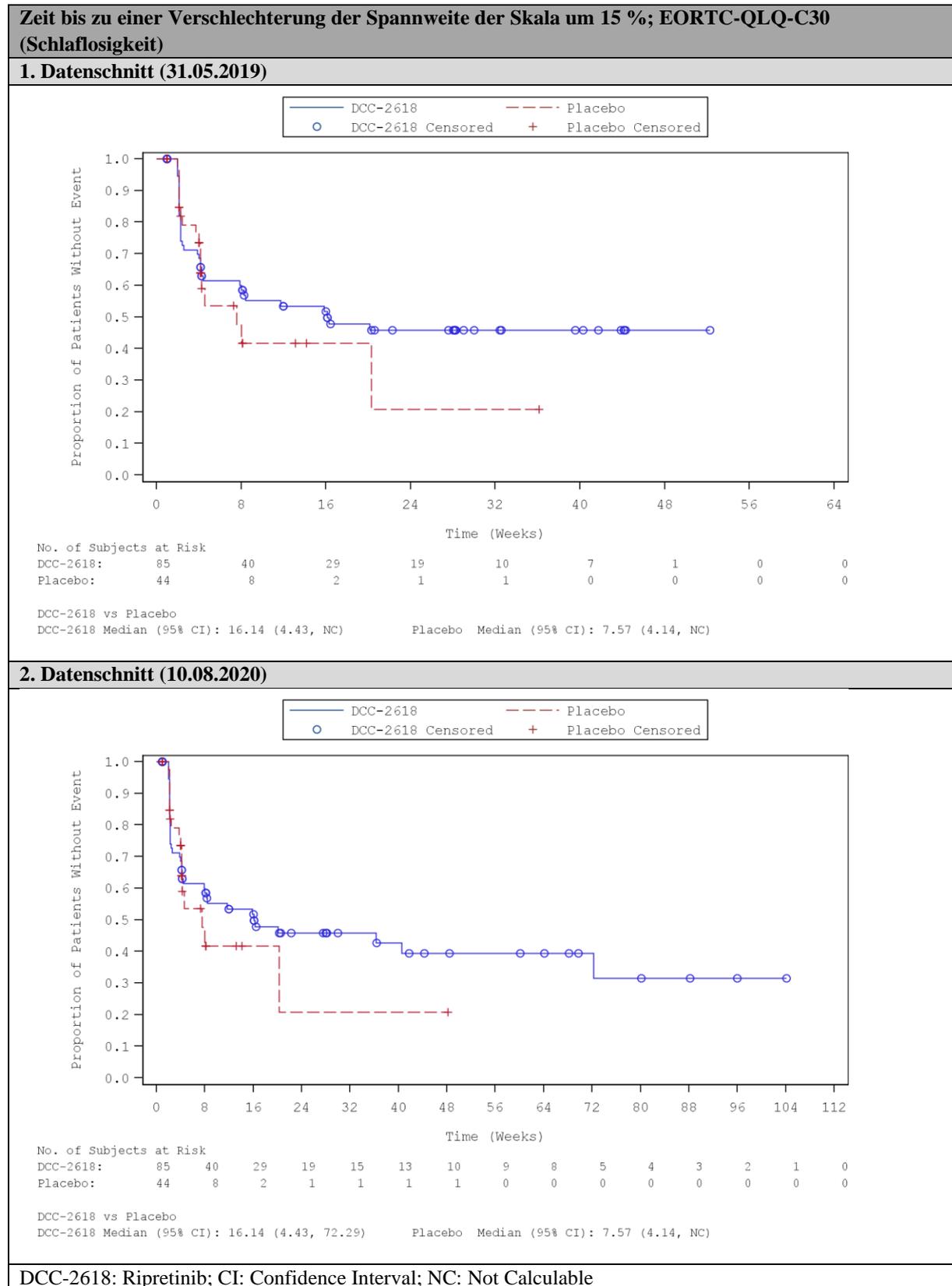
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	34 (40,00)	13 (29,55)	0,868 [0,450; 1,683] 0,6753
25. Perzentil [95 %-KI]	4,286 [2,286; NA]	4,143 [2,143; 11,714]	
Median [95 %-KI]	24,286 [12,571; NA]	11,714 [7,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [32,143; NA]	NA [11,714; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	36 (42,35)	13 (29,55)	0,875 [0,450; 1,694] 0,6922
25. Perzentil [95 %-KI]	4,286 [2,286; NA]	4,143 [2,143; 11,714]	
Median [95 %-KI]	24,286 [12,571; 48,286]	11,714 [7,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [36,286; NA]	NA [11,714; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 15 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			



Anhang 4-G-Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Dyspnoe) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-28: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

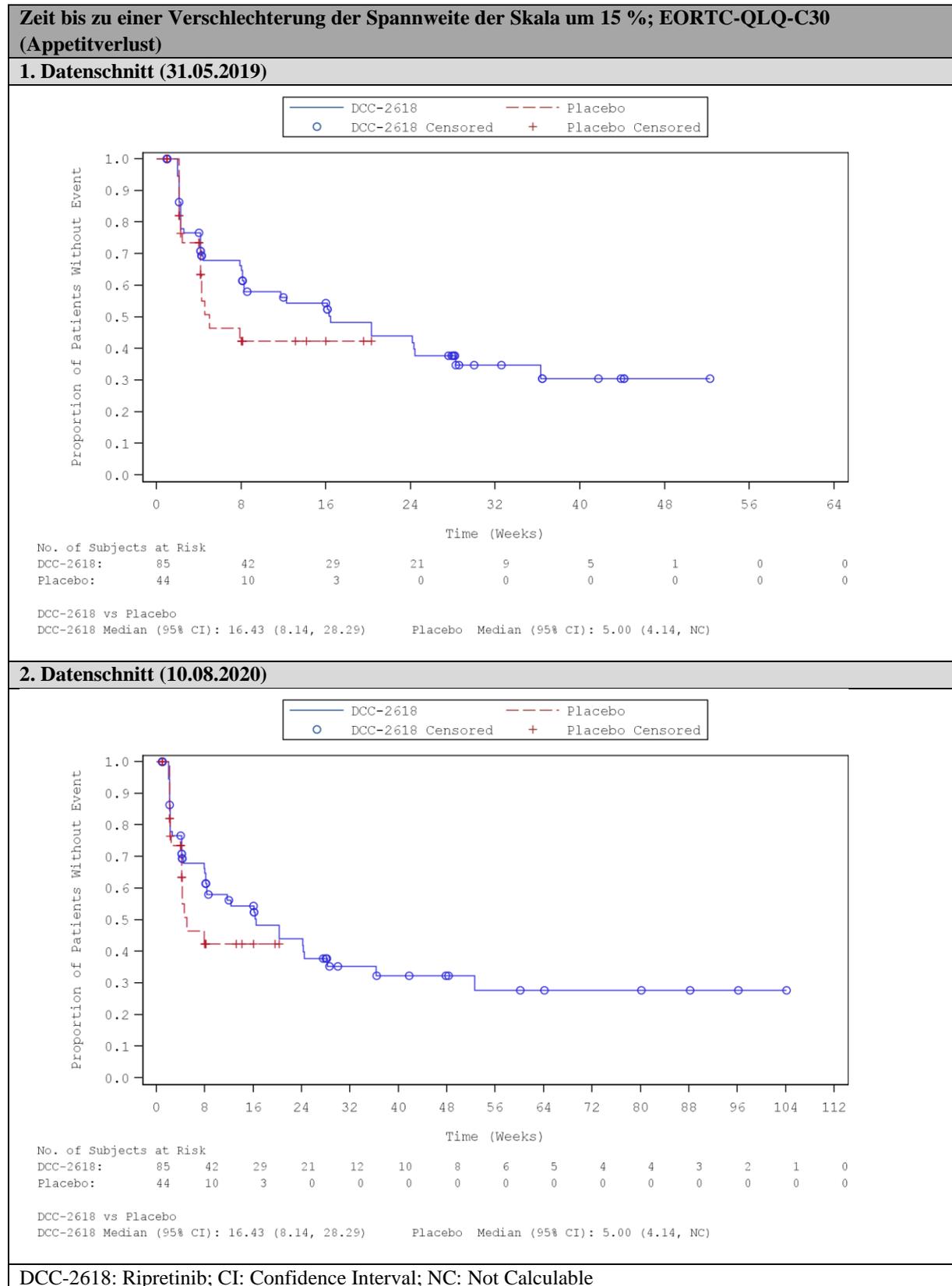
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	37 (43,53)	18 (40,91)	0,790 [0,440; 1,410] 0,4254
25. Perzentil [95 %-KI]	2,286 [2,143; NA]	4,000 [2,143; 4,286]	
Median [95 %-KI]	16,143 [4,429; NA]	7,571 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	20,286 [8,000; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	40 (47,06)	18 (40,91)	0,801 [0,450; 1,426] 0,4510
25. Perzentil [95 %-KI]	2,286 [2,143; NA]	4,000 [2,143; 4,286]	
Median [95 %-KI]	16,143 [4,429; 72,286]	7,571 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [72,286; NA]	20,286 [8,000; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 15 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			



Anhang 4-G-Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-29: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

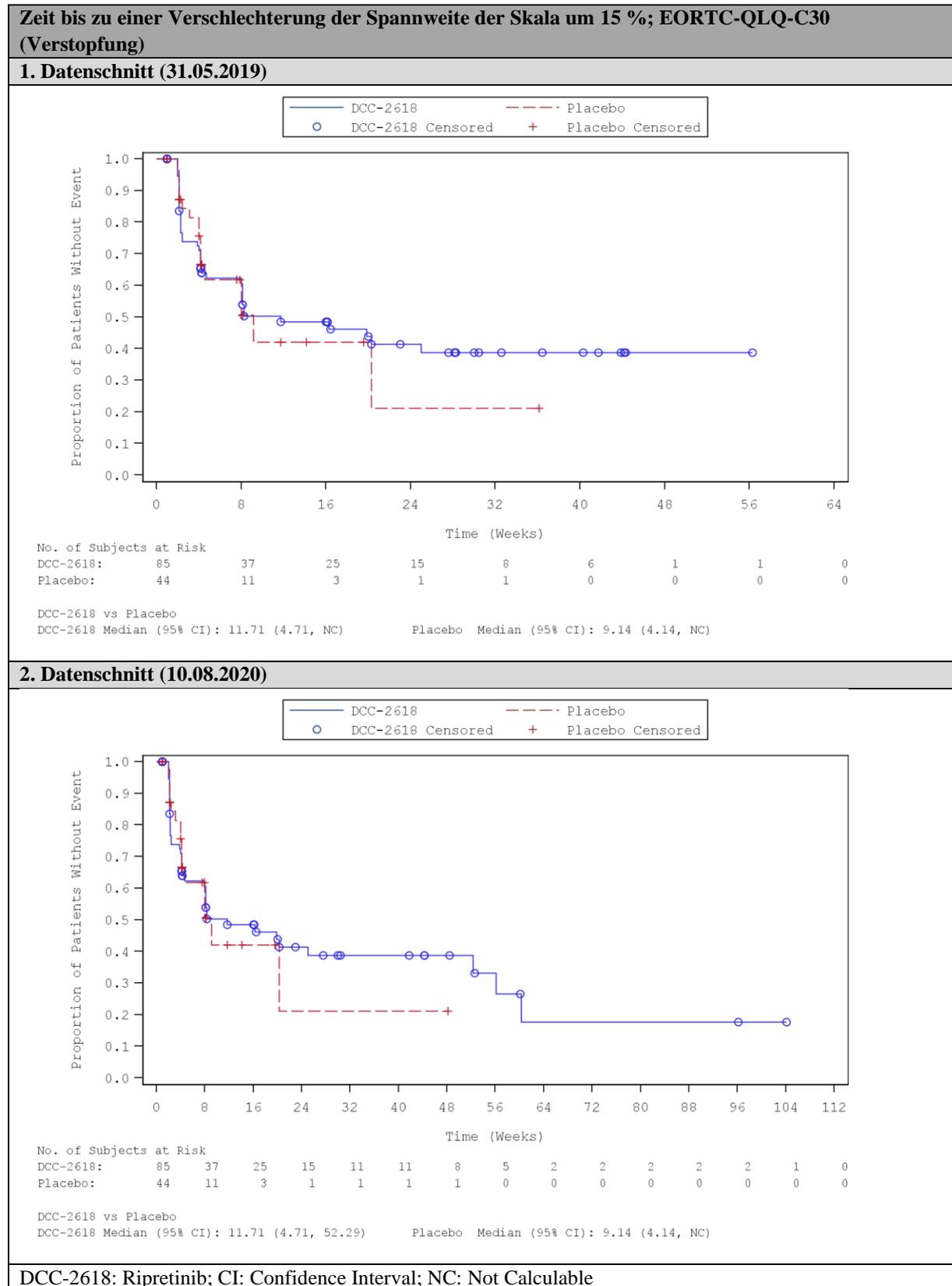
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	41 (48,24)	18 (40,91)	0,709 [0,400; 1,269] 0,2465
25. Perzentil [95 %-KI]	4,143 [2,286; NA]	2,429 [2,143; 4,286]	
Median [95 %-KI]	16,429 [8,143; 28,286]	5,000 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [28,286; NA]	NA [7,857; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	42 (49,41)	18 (40,91)	0,709 [0,400; 1,269] 0,2465
25. Perzentil [95 %-KI]	4,143 [2,286; NA]	2,429 [2,143; 4,286]	
Median [95 %-KI]	16,429 [8,143; 28,286]	5,000 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [28,286; NA]	NA [7,857; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 15 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			



Anhang 4-G-Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Appetitverlust) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-30: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

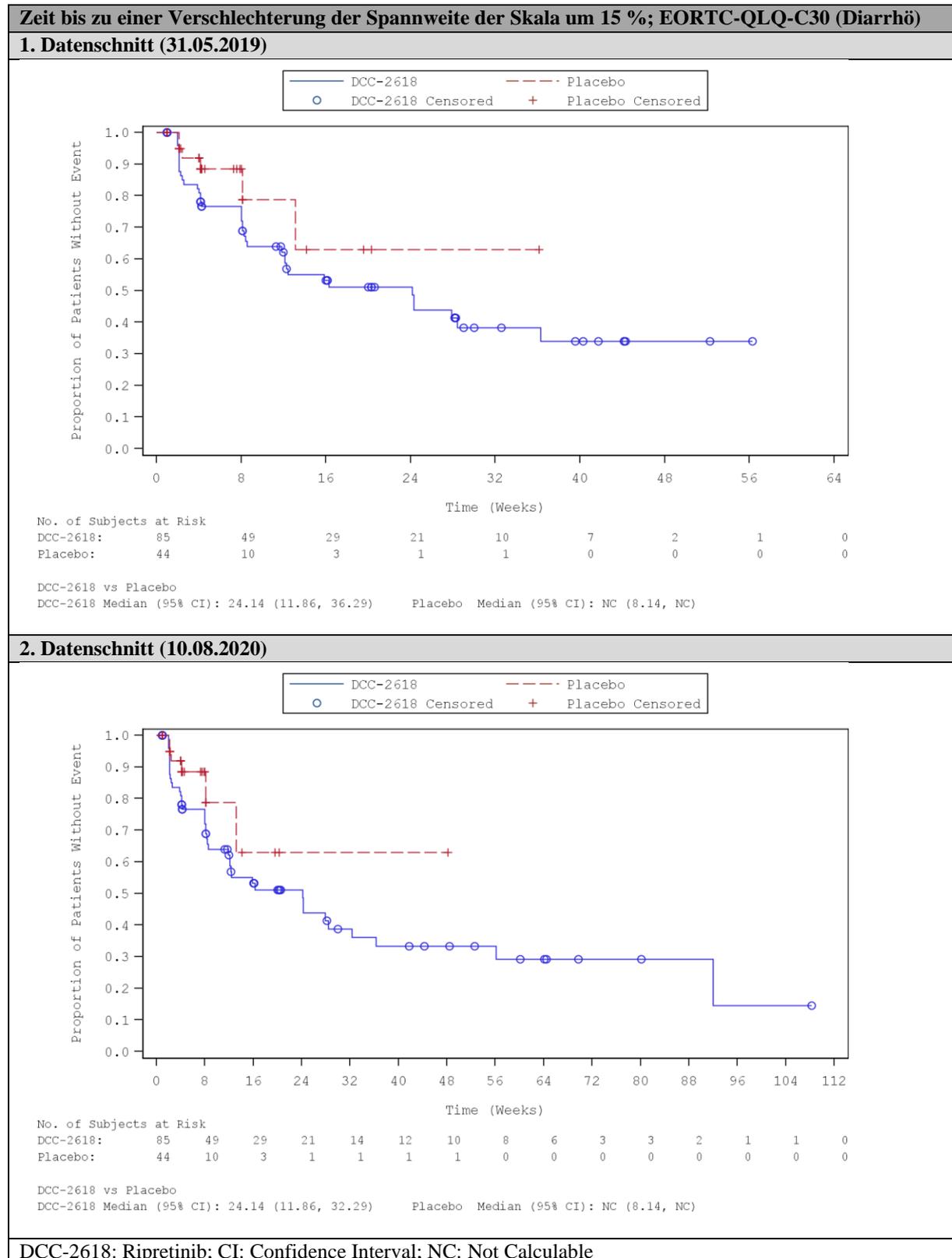
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	39 (45,88)	17 (38,64)	0,922 [0,520; 1,646] 0,7846
25. Perzentil [95 %-KI]	2,429 [2,143; NA]	4,143 [2,143; 8,000]	
Median [95 %-KI]	11,714 [4,714; NA]	9,143 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	20,286 [9,143; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	42 (49,41)	17 (38,64)	0,922 [0,520; 1,646] 0,7846
25. Perzentil [95 %-KI]	2,429 [2,143; NA]	4,143 [2,143; 8,000]	
Median [95 %-KI]	11,714 [4,714; 52,286]	9,143 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	60,286 [52,286; NA]	20,286 [9,143; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 15 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			



Anhang 4-G-Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Verstopfung) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-31: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	38 (44,71)	6 (13,64)	1,752 [0,740; 4,174] 0,2052
25. Perzentil [95 %-KI]	8,000 [2,429; NA]	13,143 [4,143; NA]	
Median [95 %-KI]	24,143 [11,857; 36,286]	NA [8,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [28,429; NA]	NA [13,143; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	41 (48,24)	6 (13,64)	1,776 [0,750; 4,221] 0,1934
25. Perzentil [95 %-KI]	8,000 [2,429; NA]	13,143 [4,143; NA]	
Median [95 %-KI]	24,143 [11,857; 32,286]	NA [8,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	92,000 [32,286; NA]	NA [13,143; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 15 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			



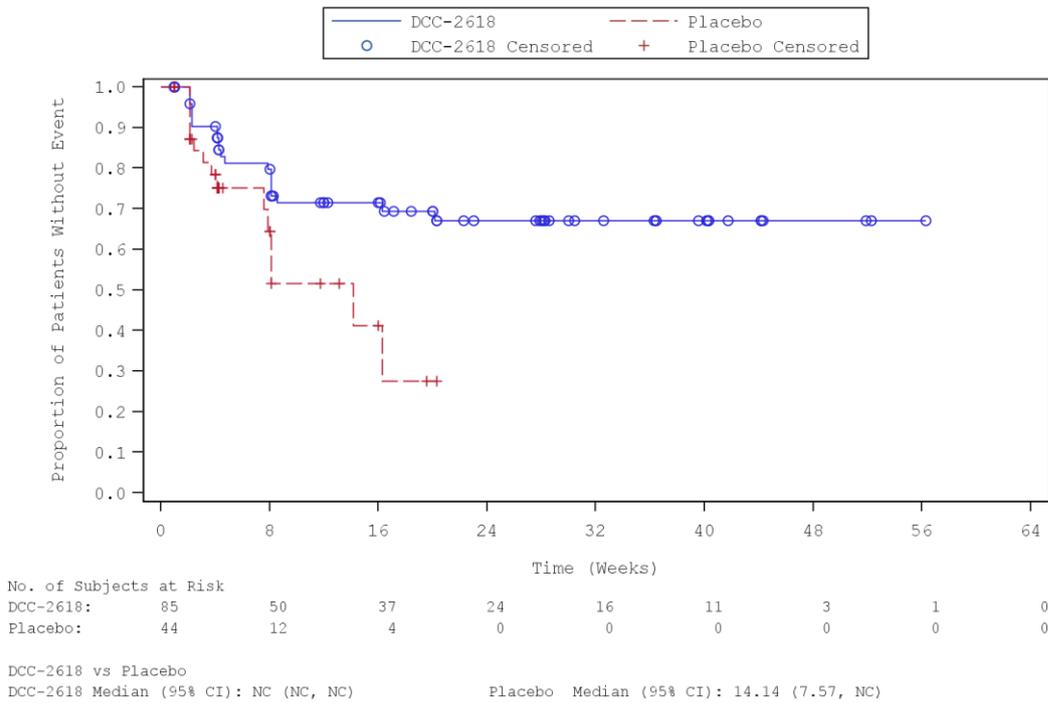
Anhang 4-G-Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Diarrhö) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-32: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

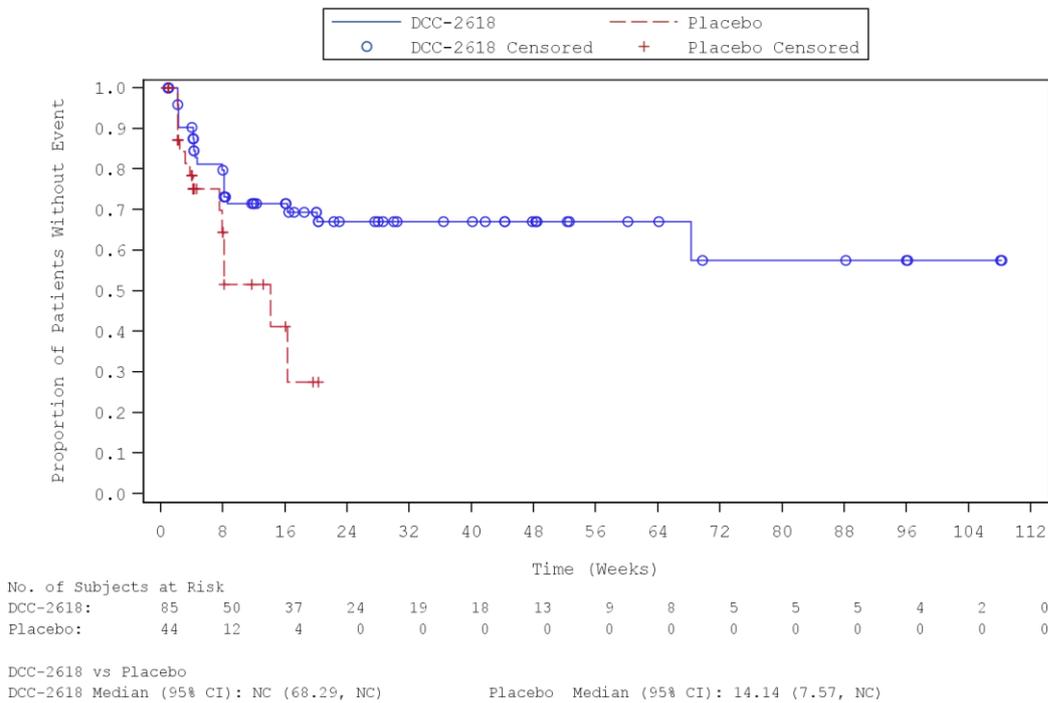
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	21 (24,71)	15 (34,09)	0,428 [0,220; 0,849] 0,0151
25. Perzentil [95 %-KI]	8,143 [4,286; NA]	7,571 [2,143; 8,143]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	14,143 [7,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [14,143; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	22 (25,88)	15 (34,09)	0,428 [0,220; 0,849] 0,0151
25. Perzentil [95 %-KI]	8,143 [4,286; NA]	7,571 [2,143; 8,143]	
Median [95 %-KI]	NA [68,286; NA]	14,143 [7,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [14,143; NA]	
<p>^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.</p> <p>^b Dies entspricht einer Erhöhung des Scores um ≥ 15 Punkte.</p> <p>EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)</p>			

Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten)

1. Datenschnitt (31.05.2019)



2. Datenschnitt (10.08.2020)



DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval; NC: Not Calculable

Anhang 4-G-Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Finanzielle Schwierigkeiten) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

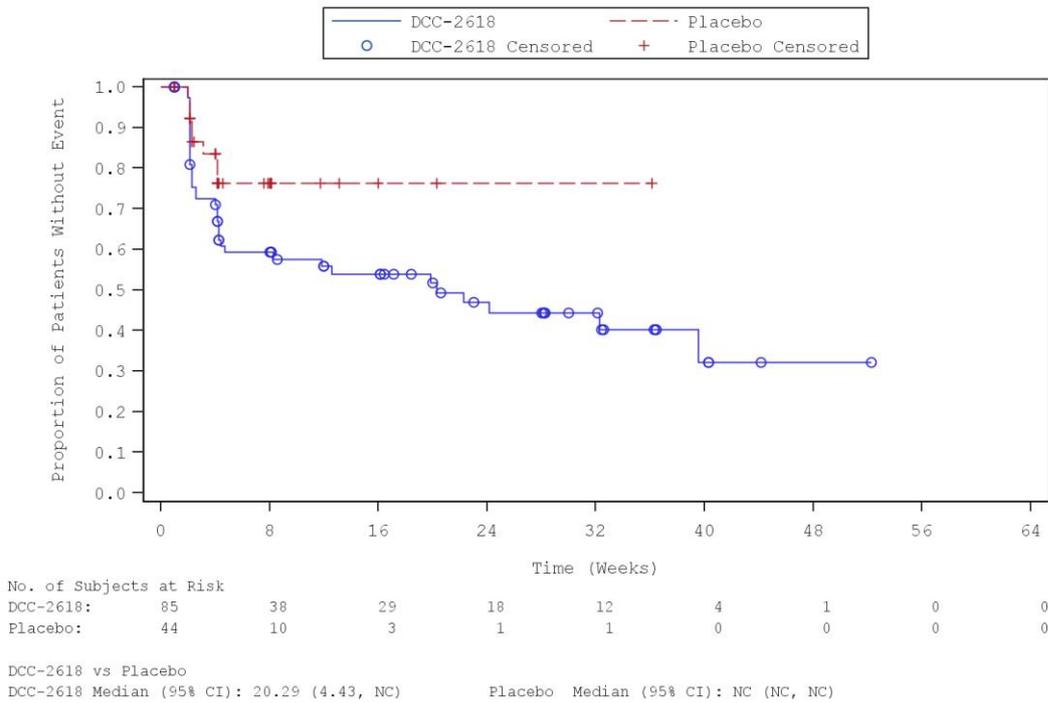
G.5: EORTC-QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus) Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %

Anhang 4-G-Tabelle 4-33: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

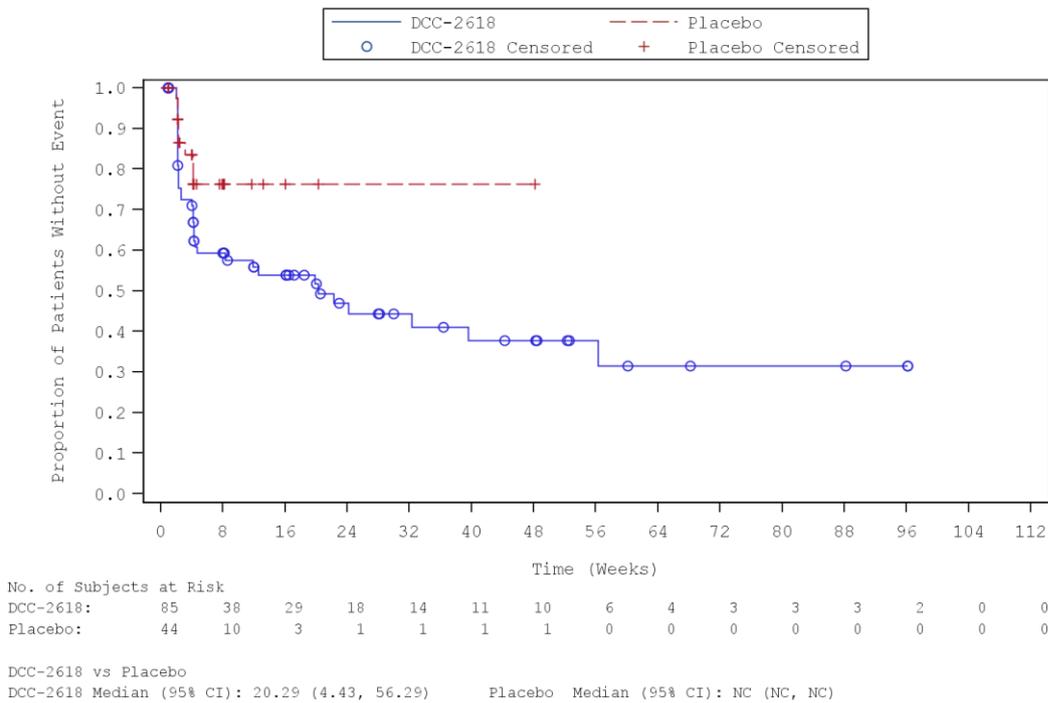
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	38 (44,71)	8 (18,18)	1,821 [0,850; 3,915] 0,1249
25. Perzentil [95 %-KI]	2,571 [2,143; NA]	NA [2,286; NA]	
Median [95 %-KI]	20,286 [4,429; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [39,571; NA]	NA [NA; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	39 (45,88)	8 (18,18)	1,830 [0,850; 3,931] 0,1215
25. Perzentil [95 %-KI]	2,571 [2,143; NA]	NA [2,286; NA]	
Median [95 %-KI]	20,286 [4,429; 56,286]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [39,571; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 15 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus)

1. Datenschnitt (31.05.2019)



2. Datenschnitt (10.08.2020)



DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval; NC: Not Calculable

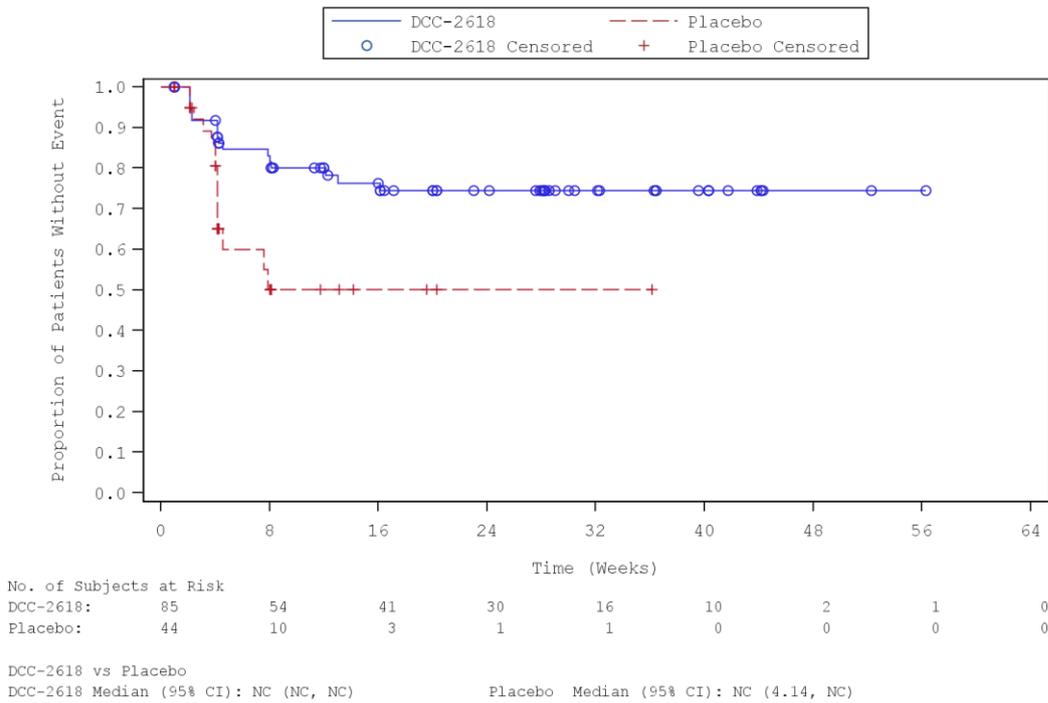
Anhang 4-G-Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-34: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

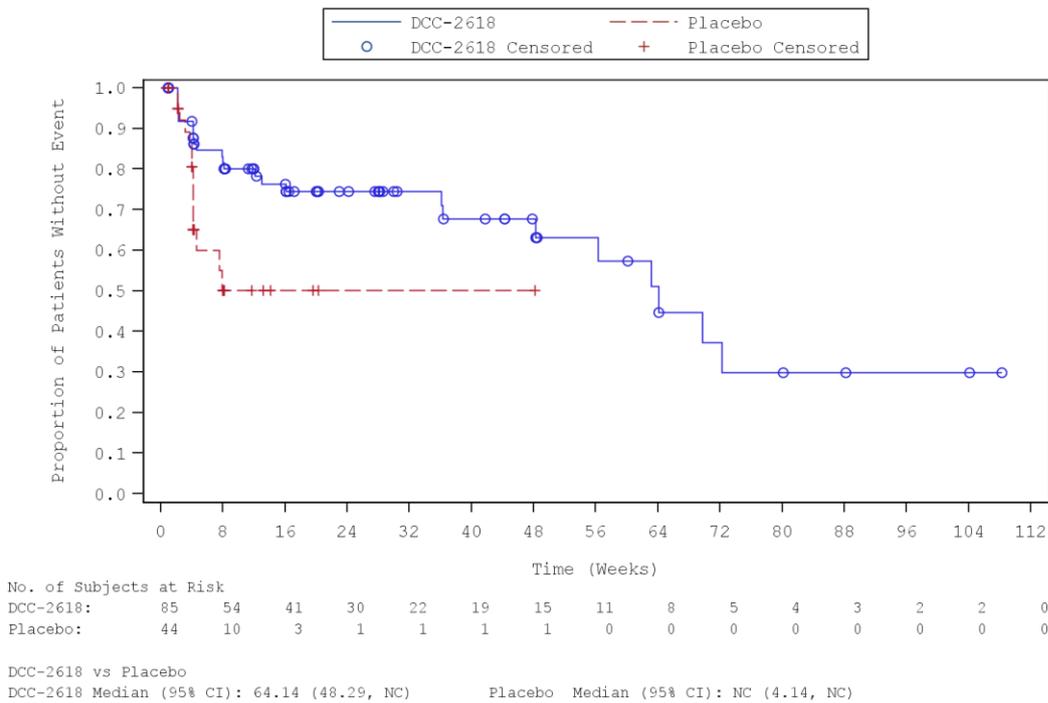
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	17 (20,00)	15 (34,09)	0,375 [0,180; 0,768] 0,0073
25. Perzentil [95 %-KI]	16,143 [4,571; NA]	4,143 [3,143; 7,571]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	25 (29,41)	15 (34,09)	0,386 [0,190; 0,782] 0,0082
25. Perzentil [95 %-KI]	16,143 [4,571; NA]	4,143 [3,143; 7,571]	
Median [95 %-KI]	64,143 [48,286; NA]	NA [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [64,143; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 15 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion)

1. Datenschnitt (31.05.2019)



2. Datenschnitt (10.08.2020)

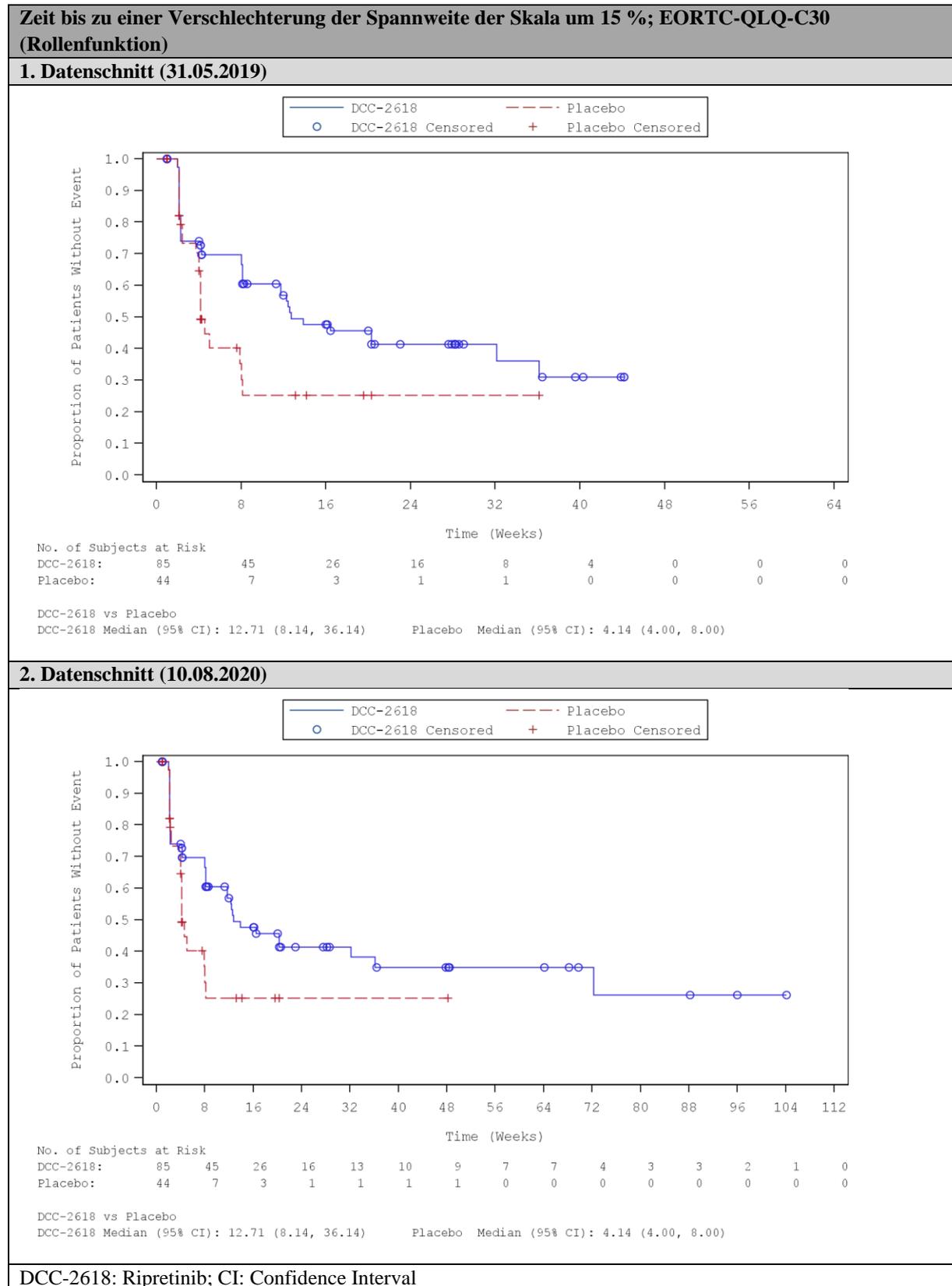


DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval; NC: Not Calculable

Anhang 4-G-Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Physische Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-35: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

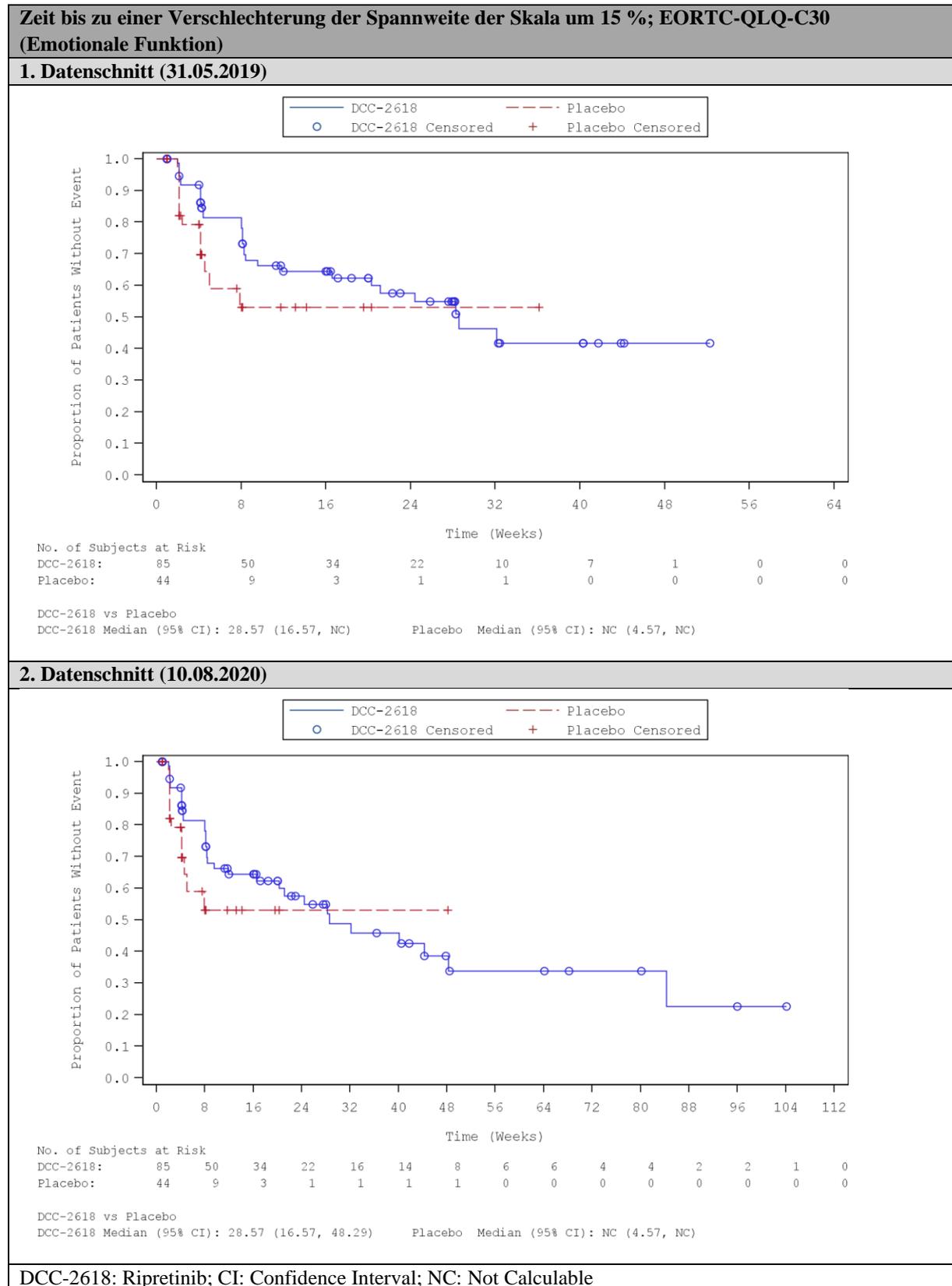
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	40 (47,06)	23 (52,27)	0,568 [0,330; 0,966] 0,0368
25. Perzentil [95 %-KI]	2,286 [2,143; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	12,714 [8,143; 36,143]	4,143 [4,000; 8,000]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [32,143; NA]	NA [5,000; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	41 (48,24)	23 (52,27)	0,563 [0,330; 0,958] 0,0341
25. Perzentil [95 %-KI]	2,286 [2,143; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	12,714 [8,143; 36,143]	4,143 [4,000; 8,000]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [36,143; NA]	NA [5,000; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 15 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			



Anhang 4-G-Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Rollenfunktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-36: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Emotionale Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Emotionale Funktion)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	30 (35,29)	14 (31,82)	0,575 [0,300; 1,112] 0,0999
25. Perzentil [95 %-KI]	8,143 [4,286; NA]	4,143 [2,143; 5,000]	
Median [95 %-KI]	28,571 [16,571; NA]	NA [4,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	34 (40,00)	14 (31,82)	0,583 [0,300; 1,124] 0,1069
25. Perzentil [95 %-KI]	8,143 [4,286; NA]	4,143 [2,143; 5,000]	
Median [95 %-KI]	28,571 [16,571; 48,286]	NA [4,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	84,286 [44,286; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 15 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			



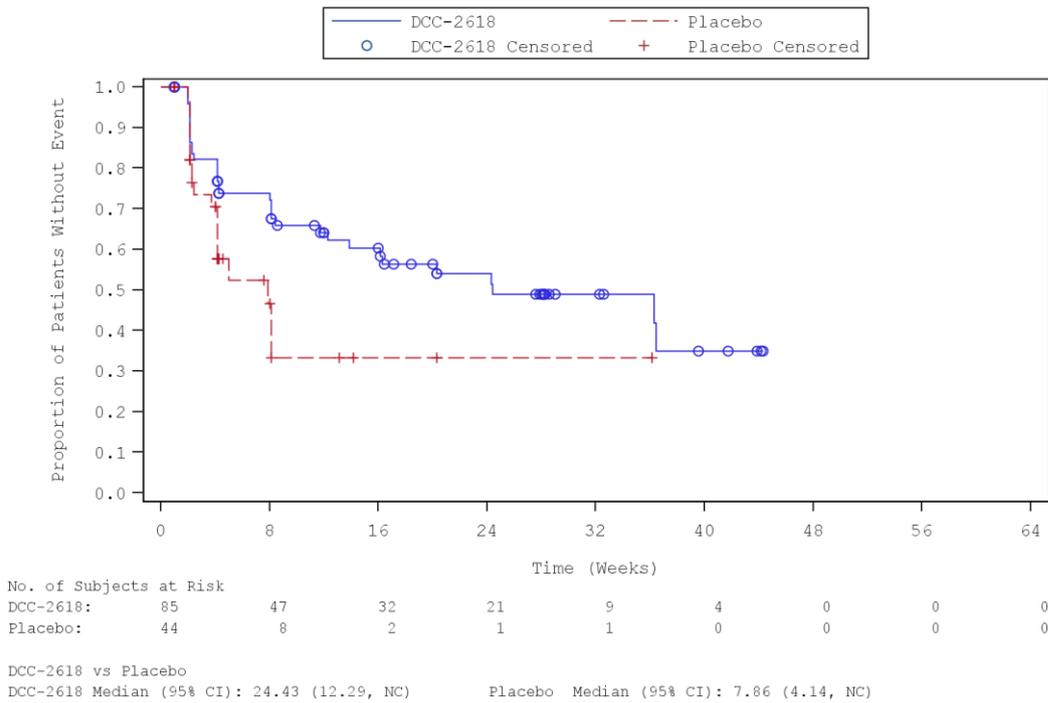
Anhang 4-G-Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Emotionale Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-37: Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

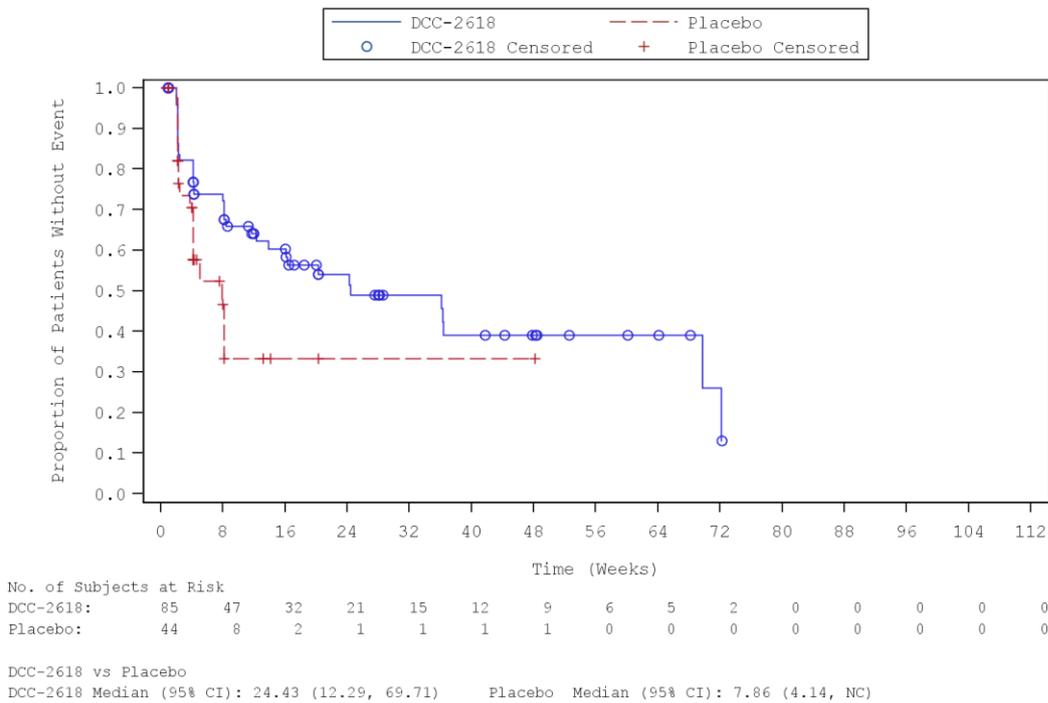
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	34 (40,00)	19 (43,18)	0,517 [0,290; 0,937] 0,0297
25. Perzentil [95 %-KI]	4,286 [2,286; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	24,429 [12,286; NA]	7,857 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [36,286; NA]	NA [8,143; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	37 (43,53)	19 (43,18)	0,534 [0,300; 0,961] 0,0362
25. Perzentil [95 %-KI]	4,286 [2,286; NA]	2,429 [2,143; 4,143]	
Median [95 %-KI]	24,429 [12,286; 69,714]	7,857 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	72,143 [36,429; NA]	NA [8,143; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet. ^b Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 15 Punkte. EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)			

Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion)

1. Datenschnitt (31.05.2019)



2. Datenschnitt (10.08.2020)



DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval; NC: Not Calculable

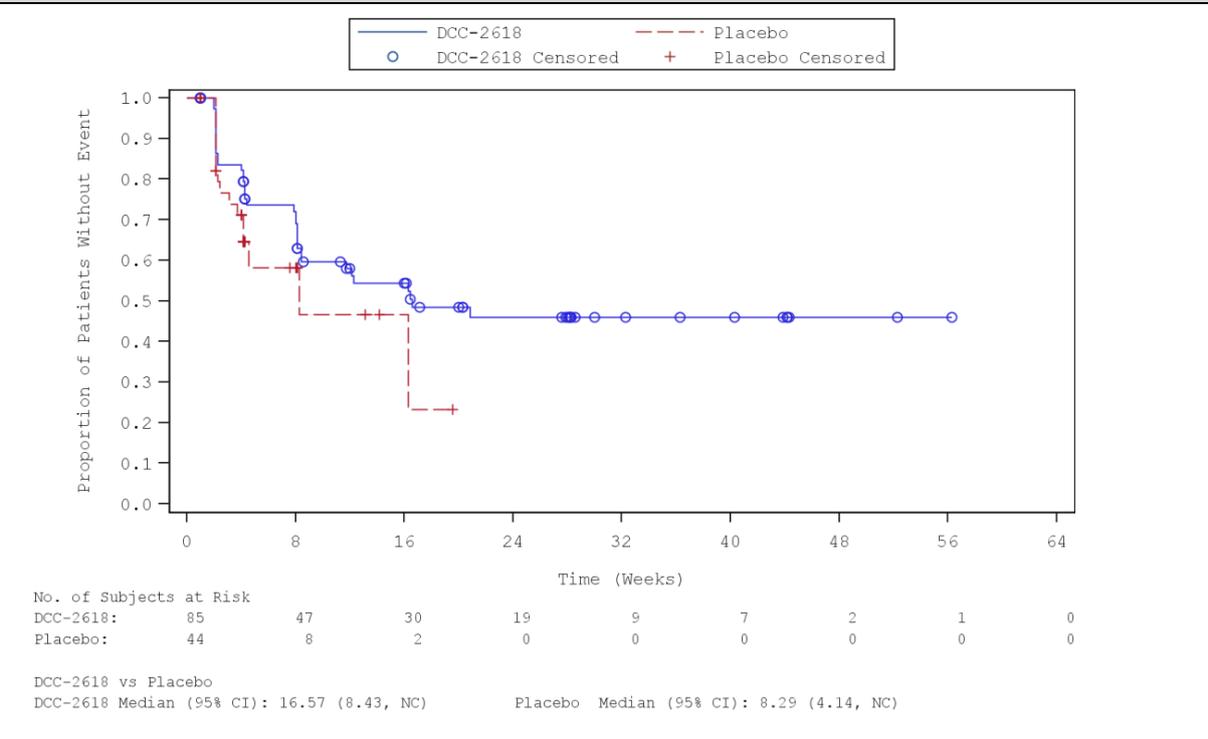
Anhang 4-G-Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Kognitive Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

Anhang 4-G-Tabelle 4-38: Zeit bis zu einer Erhöhung oder Verringerung um ≥ 15 Punkte; EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion) (Doppelblinde Phase; ITT Population)

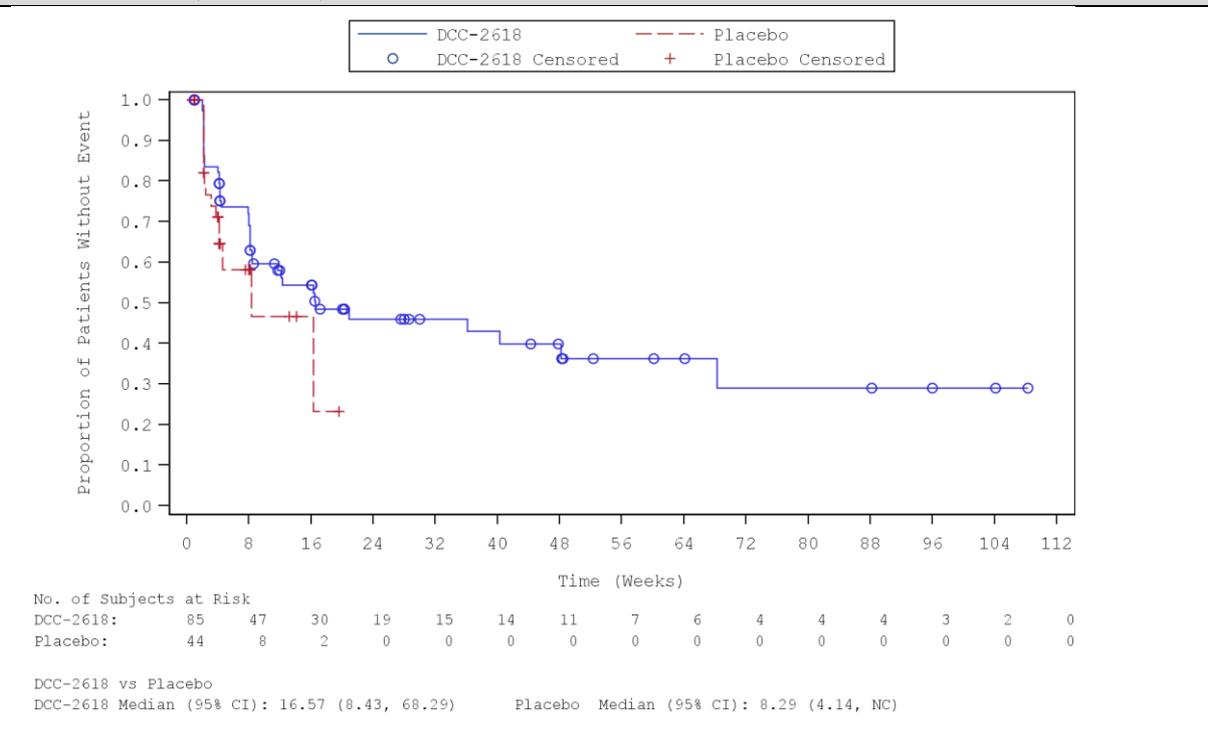
INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	44	-
Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 % ^b; EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion)			
1. Datenschnitt (31.05.2019)			
Ereignisse (%)	35 (41,18)	16 (36,36)	0,642 [0,350; 1,194] 0,1614
25. Perzentil [95 %-KI]	4,429 [2,286; NA]	3,143 [2,143; 4,571]	
Median [95 %-KI]	16,571 [8,429; NA]	8,286 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	16,286 [8,286; NA]	
2. Datenschnitt (10.08.2020)			
Ereignisse (%)	39 (45,88)	16 (36,36)	0,642 [0,350; 1,194] 0,1614
25. Perzentil [95 %-KI]	4,429 [2,286; NA]	3,143 [2,143; 4,571]	
Median [95 %-KI]	16,571 [8,429; 68,286]	8,286 [4,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [48,143; NA]	16,286 [8,286; NA]	
<p>^a Der Median der Ereigniszeitanalysen basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR, und 95 %-KI und p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell mit der Firth's Modifikation, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Breslow-Methode verwendet.</p> <p>^b Dies entspricht einer Verringerung des Scores um ≥ 15 Punkte.</p> <p>EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire C30; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar)</p>			

Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion)

1. Datenschnitt (31.05.2019)



2. Datenschnitt (10.08.2020)



DCC-2618: Ripretinib; CI: Confidence Interval; NC: Not Calculable

Anhang 4-G-Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zu einer Verschlechterung der Spannweite der Skala um 15 %; EORTC-QLQ-C30 (Soziale Funktion) (Doppelblinde Phase, ITT Population)

G.6: Ereigniszeitanalysen der Sicherheit des 1. Datenschnitts (31.05.2019)

Anhang 4-G-Tabelle 4-39: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei $\geq 10\%$ der Patienten auftraten (1. Datenschnitt [31.05.2019]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE in Wochen (1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Ereignisse (%)	14 (16,47)	9 (20,93)	0,547 [0,230; 1,310] 0,1749
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [20,000; NA]	8,000 [3,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Anämie			
Ereignisse (%)	12 (14,12)	8 (18,60)	0,579 [0,230; 1,460] 0,2458
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [20,000; NA]	NA [3,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Herzerkrankungen			
Ereignisse (%)	11 (12,94)	2 (4,65)	1,440 [0,300; 7,000] 0,6511
25. Perzentil [95 %-KI]	48,143 [24,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [48,143; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [48,143; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Augenerkrankungen			
Ereignisse (%)	12 (14,12)	5 (11,63)	0,413 [0,140; 1,250] 0,1180
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [16,143; NA]	NA [5,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Ereignisse (%)	71 (83,53)	33 (76,74)	0,880 [0,580; 1,340] 0,5489
25. Perzentil [95 %-KI]	1,143 [0,286; NA]	1,000 [0,143; 2,143]	
Median [95 %-KI]	4,000 [2,143; 6,286]	2,571 [2,000; 4,714]	
75. Perzentil [95 %-KI]	13,286 [8,571; 24,143]	8,143 [4,143; NA]	
Abdominalschmerz			
Ereignisse (%)	31 (36,47)	13 (30,23)	0,644 [0,320; 1,290] 0,2125
25. Perzentil [95 %-KI]	13,000 [4,714; NA]	4,143 [1,857; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [25,714; NA]	NA [8,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Obstipation			
Ereignisse (%)	29 (34,12)	8 (18,60)	1,132 [0,500; 2,540] 0,7637
25. Perzentil [95 %-KI]	12,000 [4,143; NA]	NA [2,571; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [28,143; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Diarrhoe			
Ereignisse (%)	24 (28,24)	6 (13,95)	1,257 [0,500; 3,180] 0,6286
25. Perzentil [95 %-KI]	17,571 [4,286; NA]	NA [6,571; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Dyspepsie			
Ereignisse (%)	7 (8,24)	6 (13,95)	0,389 [0,120; 1,210] 0,1039
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [2,571; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Übelkeit			
Ereignisse (%)	33 (38,82)	5 (11,63)	2,387 [0,920; 6,220] 0,0748
25. Perzentil [95 %-KI]	8,143 [2,429; NA]	NA [6,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [25,571; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Stomatitis			
Ereignisse (%)	9 (10,59)	0 (0,00)	5247672,630 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [28,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [43,571; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Erbrechen			
Ereignisse (%)	18 (21,18)	3 (6,98)	1,744 [0,500; 6,120] 0,3856
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [12,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ereignisse (%)	58 (68,24)	21 (48,84)	0,970 [0,580; 1,630] 0,9084
25. Perzentil [95 %-KI]	2,000 [1,143; NA]	2,000 [0,286; 5,000]	
Median [95 %-KI]	8,429 [4,143; 16,143]	7,857 [3,286; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	43,286 [20,000; NA]	NA [9,143; NA]	
Asthenie			
Ereignisse (%)	11 (12,94)	6 (13,95)	0,529 [0,180; 1,520] 0,2373
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [28,143; NA]	9,143 [6,429; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [9,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Ermüdung			
Ereignisse (%)	36 (42,35)	10 (23,26)	1,287 [0,630; 2,630] 0,4909
25. Perzentil [95 %-KI]	6,000 [2,000; NA]	NA [0,571; NA]	
Median [95 %-KI]	48,143 [19,857; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	48,143 [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Ödem peripher			
Ereignisse (%)	14 (16,47)	3 (6,98)	1,937 [0,550; 6,840] 0,3044
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [9,143; NA]	NA [8,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Untersuchungen			
Ereignisse (%)	41 (48,24)	13 (30,23)	1,084 [0,570; 2,070] 0,8067
25. Perzentil [95 %-KI]	2,143 [2,000; NA]	8,000 [0,857; 12,143]	
Median [95 %-KI]	25,571 [12,143; NA]	NA [8,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [36,143; NA]	NA [12,143; NA]	
Bilirubin im Blut erhöht			
Ereignisse (%)	14 (16,47)	0 (0,00)	16650023,030 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [20,000; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Lipase erhöht			
Ereignisse (%)	9 (10,59)	0 (0,00)	15111079,380 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [36,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Gewicht erniedrigt			
Ereignisse (%)	16 (18,82)	5 (11,63)	0,708 [0,240; 2,050] 0,5246
25. Perzentil [95 %-KI]	36,143 [16,000; NA]	12,143 [8,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [12,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Ereignisse (%)	39 (45,88)	12 (27,91)	0,892 [0,460; 1,750] 0,7389
25. Perzentil [95 %-KI]	8,143 [4,143; NA]	8,143 [0,143; NA]	
Median [95 %-KI]	28,714 [14,286; NA]	NA [8,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [40,143; NA]	NA [NA; NA]	
Appetit vermindert			
Ereignisse (%)	23 (27,06)	9 (20,93)	0,680 [0,300; 1,530] 0,3498
25. Perzentil [95 %-KI]	20,143 [8,143; NA]	8,143 [2,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [40,143; NA]	NA [8,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Hypophosphatämie			
Ereignisse (%)	9 (10,59)	0 (0,00)	5270196,240 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [24,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Ereignisse (%)	49 (57,65)	13 (30,23)	1,596 [0,850; 2,980] 0,1422
25. Perzentil [95 %-KI]	2,000 [1,000; NA]	7,857 [2,000; 16,000]	
Median [95 %-KI]	11,000 [4,286; 28,429]	16,000 [8,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	43,571 [28,429; NA]	NA [16,000; NA]	
Arthralgie			
Ereignisse (%)	15 (17,65)	2 (4,65)	2,678 [0,600; 12,050] 0,1992
25. Perzentil [95 %-KI]	44,143 [19,429; NA]	NA [8,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [44,143; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Muskelspasmen			
Ereignisse (%)	13 (15,29)	2 (4,65)	1,969 [0,420; 9,130] 0,3869
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [26,000; NA]	NA [11,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [11,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Myalgie			
Ereignisse (%)	27 (31,76)	5 (11,63)	2,298 [0,870; 6,040] 0,0916
25. Perzentil [95 %-KI]	5,571 [2,143; NA]	16,000 [9,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [16,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

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

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Ereignisse (%)	18 (21,18)	1 (2,33)	2,148 [0,280; 16,700] 0,4648
25. Perzentil [95 %-KI]	26,000 [20,000; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [32,857; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Nervensystems			
Ereignisse (%)	33 (38,82)	7 (16,28)	1,400 [0,600; 3,270] 0,4373
25. Perzentil [95 %-KI]	11,857 [4,000; NA]	11,714 [2,143; NA]	
Median [95 %-KI]	41,857 [25,714; NA]	NA [11,714; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [42,429; NA]	NA [NA; NA]	
Kopfschmerz			
Ereignisse (%)	16 (18,82)	2 (4,65)	2,365 [0,520; 10,710] 0,2639
25. Perzentil [95 %-KI]	34,714 [18,286; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Psychiatrische Erkrankungen			
Ereignisse (%)	21 (24,71)	8 (18,60)	0,847 [0,360; 1,970] 0,6999
25. Perzentil [95 %-KI]	17,000 [8,000; NA]	16,000 [4,714; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [16,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

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

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Schlaflosigkeit			
Ereignisse (%)	8 (9,41)	6 (13,95)	0,425 [0,140; 1,310] 0,1363
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	16,000 [5,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [16,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Ereignisse (%)	10 (11,76)	1 (2,33)	3,476 [0,430; 27,990] 0,2418
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Ereignisse (%)	29 (34,12)	4 (9,30)	2,108 [0,720; 6,190] 0,1750
25. Perzentil [95 %-KI]	12,286 [4,857; NA]	23,286 [18,857; NA]	
Median [95 %-KI]	51,143 [32,143; NA]	23,286 [18,857; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	51,143 [NA; NA]	23,286 [18,857; NA]	
Dyspnoe			
Ereignisse (%)	11 (12,94)	0 (0,00)	16068480,710 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [32,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Trockene Haut			
Ereignisse (%)	11 (12,94)	3 (6,98)	0,965 [0,250; 3,700] 0,9585
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [43,714; NA]	NA [12,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [12,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom			
Ereignisse (%)	18 (21,18)	0 (0,00)	15174200,700 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [8,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Pruritus			
Ereignisse (%)	9 (10,59)	2 (4,65)	1,536 [0,320; 7,380] 0,5921
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Gefäßerkrankungen			
Ereignisse (%)	17 (20,00)	6 (13,95)	0,995 [0,380; 2,620] 0,9918
25. Perzentil [95 %-KI]	43,571 [8,143; NA]	NA [4,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [43,571; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Hypertonie			
Ereignisse (%)	12 (14,12)	2 (4,65)	2,041 [0,440; 9,480] 0,3626
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [43,571; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [43,571; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Anhang 4-G-Tabelle 4-40: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten (1. Datenschnitt [31.05.2019]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE (Grad ≥ 3) in Wochen (1. Datenschnitt [31.05.2019])			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Ereignisse (%)	8 (9,41)	7 (16,28)	0,351 [0,120; 1,020] 0,0534
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	11,714 [8,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [11,714; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Anämie			

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Ereignisse (%)	8 (9,41)	6 (13,95)	0,404 [0,130; 1,230] 0,1096
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	11,714 [8,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [11,714; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Ereignisse (%)	17 (20,00)	6 (13,95)	0,739 [0,270; 1,990] 0,5505
25. Perzentil [95 %-KI]	36,857 [24,143; NA]	NA [3,429; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [42,571; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Abdominalschmerz			
Ereignisse (%)	6 (7,06)	3 (6,98)	0,840 [0,210; 3,440] 0,8086
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Ereignisse (%)	5 (5,88)	4 (9,30)	0,235 [0,050; 1,010] 0,0510
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [33,571; NA]	19,000 [19,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Untersuchungen			
Ereignisse (%)	10 (11,76)	4 (9,30)	0,685 [0,200; 2,350] 0,5475
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [36,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Ereignisse (%)	11 (12,94)	3 (6,98)	0,891 [0,230; 3,460] 0,8674
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [24,286; NA]	NA [8,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Gefäßerkrankungen			
Ereignisse (%)	7 (8,24)	1 (2,33)	1,358 [0,150; 12,040] 0,7833
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [32,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Hypertonie			
Ereignisse (%)	6 (7,06)	0 (0,00)	4878980,680 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Anhang 4-G-Tabelle 4-41: Zeit bis zum Auftreten eines SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftraten (1. Datenschnitt [31.05.2019]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS 1. Datenschnitt (31.05.2019)	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 SUE in Wochen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Ereignisse (%)	12 (14,12)	6 (13,95)	0,511 [0,180; 1,470] 0,2134
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [33,286; NA]	NA [4,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [12,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis			

G.7: Ereigniszeitanalysen der Sicherheit des 2. Datenschnitts (10.08.2020)

Anhang 4-G-Tabelle 4-42: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten (2. Datenschnitt [10.08.2020]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE in Wochen (2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Ereignisse (%)	18 (21,18)	9 (20,93)	0,553 [0,230; 1,320] 0,1815
25. Perzentil [95 %-KI]	64,429 [20,000; NA]	8,000 [3,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [71,286; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Anämie			
Ereignisse (%)	16 (18,82)	8 (18,60)	0,587 [0,230; 1,470] 0,2546
25. Perzentil [95 %-KI]	71,286 [20,000; NA]	NA [3,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [71,286; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Herzerkrankungen			
Ereignisse (%)	12 (14,12)	2 (4,65)	1,487 [0,310; 7,150] 0,6205
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [24,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Augenerkrankungen			
Ereignisse (%)	14 (16,47)	5 (11,63)	0,413 [0,140; 1,250] 0,1180
25. Perzentil [95 %-KI]	60,286 [16,143; NA]	NA [5,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [60,286; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Ereignisse (%)	71 (83,53)	33 (76,74)	0,892 [0,590; 1,360] 0,5944
25. Perzentil [95 %-KI]	1,143 [0,286; NA]	1,000 [0,143; 2,143]	
Median [95 %-KI]	4,000 [2,143; 5,571]	2,571 [2,000; 4,714]	
75. Perzentil [95 %-KI]	12,857 [8,571; 22,000]	8,143 [4,143; NA]	
Abdominalschmerz			
Ereignisse (%)	34 (40,00)	13 (30,23)	0,650 [0,330; 1,290] 0,2198
25. Perzentil [95 %-KI]	13,000 [4,714; NA]	4,143 [1,857; NA]	
Median [95 %-KI]	52,143 [25,714; NA]	NA [8,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Schmerzen Oberbauch			
Ereignisse (%)	10 (11,76)	2 (4,65)	1,599 [0,330; 7,640] 0,5562
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [33,571; NA]	NA [6,857; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Obstipation			
Ereignisse (%)	32 (37,65)	9 (20,93)	0,998 [0,460; 2,160] 0,9950
25. Perzentil [95 %-KI]	12,000 [4,143; NA]	7,714 [2,571; NA]	
Median [95 %-KI]	66,286 [25,571; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Diarrhoe			
Ereignisse (%)	28 (32,94)	6 (13,95)	1,342 [0,530; 3,370] 0,5310
25. Perzentil [95 %-KI]	17,571 [4,286; NA]	NA [6,571; NA]	
Median [95 %-KI]	119,714 [32,143; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	119,714 [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Dyspepsie			
Ereignisse (%)	7 (8,24)	6 (13,95)	0,389 [0,120; 1,210] 0,1039
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [2,571; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Übelkeit			
Ereignisse (%)	35 (41,18)	5 (11,63)	2,421 [0,930; 6,290] 0,0696
25. Perzentil [95 %-KI]	8,143 [2,429; NA]	NA [6,000; NA]	
Median [95 %-KI]	47,857 [25,571; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Stomatitis			
Ereignisse (%)	9 (10,59)	0 (0,00)	5165539,480 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [28,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erbrechen			
Ereignisse (%)	19 (22,35)	3 (6,98)	1,744 [0,500; 6,120] 0,3856
25. Perzentil [95 %-KI]	94,143 [12,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [94,143; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ereignisse (%)	62 (72,94)	21 (48,84)	1,025 [0,610; 1,710] 0,9238
25. Perzentil [95 %-KI]	2,000 [1,143; NA]	2,000 [0,286; 5,000]	
Median [95 %-KI]	8,143 [4,143; 15,571]	7,857 [3,286; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	36,143 [19,714; 68,143]	NA [9,143; NA]	
Asthenie			
Ereignisse (%)	12 (14,12)	6 (13,95)	0,529 [0,180; 1,520] 0,2373
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [28,143; NA]	9,143 [6,429; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [9,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Ermüdung			
Ereignisse (%)	40 (47,06)	10 (23,26)	1,357 [0,670; 2,760] 0,4001
25. Perzentil [95 %-KI]	5,143 [2,000; NA]	NA [0,571; NA]	
Median [95 %-KI]	39,714 [15,571; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [68,143; NA]	NA [NA; NA]	
Ödem peripher			
Ereignisse (%)	18 (21,18)	3 (6,98)	1,944 [0,550; 6,860] 0,3015
25. Perzentil [95 %-KI]	60,857 [9,143; NA]	NA [8,143; NA]	
Median [95 %-KI]	112,143 [112,143; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [112,143; NA]	NA [NA; NA]	
Untersuchungen			
Ereignisse (%)	46 (54,12)	13 (30,23)	1,165 [0,610; 2,210] 0,6404
25. Perzentil [95 %-KI]	2,143 [2,000; NA]	8,000 [0,857; 12,143]	
Median [95 %-KI]	20,143 [12,000; 36,286]	NA [8,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [36,143; NA]	NA [12,143; NA]	
Bilirubin im Blut erhöht			
Ereignisse (%)	15 (17,65)	2 (4,65)	2,629 [0,590; 11,790] 0,2068
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [16,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Lipase erhöht			
Ereignisse (%)	9 (10,59)	1 (2,33)	2,475 [0,300; 20,390] 0,3996
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [36,143; NA]	NA [6,714; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Gewicht erniedrigt			
Ereignisse (%)	17 (20,00)	5 (11,63)	0,709 [0,240; 2,060] 0,5267
25. Perzentil [95 %-KI]	36,143 [16,000; NA]	12,143 [8,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [12,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Ereignisse (%)	42 (49,41)	13 (30,23)	0,837 [0,440; 1,600] 0,5917
25. Perzentil [95 %-KI]	8,143 [4,143; NA]	8,143 [0,143; 8,143]	
Median [95 %-KI]	24,286 [14,286; 68,571]	NA [8,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [60,000; NA]	NA [NA; NA]	
Appetit vermindert			
Ereignisse (%)	25 (29,41)	9 (20,93)	0,700 [0,310; 1,560] 0,3831
25. Perzentil [95 %-KI]	20,000 [8,143; NA]	8,143 [2,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [40,143; NA]	NA [8,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Hypophosphatämie			
Ereignisse (%)	9 (10,59)	0 (0,00)	5270196,230 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [24,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Ereignisse (%)	54 (63,53)	13 (30,23)	1,649 [0,880; 3,070] 0,1158
25. Perzentil [95 %-KI]	1,857 [0,857; NA]	7,857 [2,000; 16,000]	
Median [95 %-KI]	11,000 [4,143; 28,429]	16,000 [8,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	43,571 [28,429; 63,857]	NA [16,000; NA]	
Arthralgie			
Ereignisse (%)	17 (20,00)	2 (4,65)	2,764 [0,620; 12,360] 0,1833
25. Perzentil [95 %-KI]	63,857 [13,286; NA]	NA [8,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Rückenschmerzen			
Ereignisse (%)	12 (14,12)	2 (4,65)	1,179 [0,240; 5,900] 0,8407
25. Perzentil [95 %-KI]	79,857 [32,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	106,143 [79,857; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [106,143; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Muskelspasmen			
Ereignisse (%)	16 (18,82)	2 (4,65)	2,102 [0,460; 9,600] 0,3379
25. Perzentil [95 %-KI]	36,714 [16,143; NA]	NA [11,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [11,143; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Myalgie			
Ereignisse (%)	31 (36,47)	5 (11,63)	2,443 [0,930; 6,400] 0,0689
25. Perzentil [95 %-KI]	5,571 [2,000; NA]	16,000 [9,143; NA]	
Median [95 %-KI]	88,143 [33,286; NA]	NA [16,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [88,143; NA]	NA [NA; NA]	
Schmerz in einer Extremität			
Ereignisse (%)	9 (10,59)	2 (4,65)	1,042 [0,200; 5,360] 0,9611
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [32,000; NA]	19,571 [19,571; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [19,571; NA]	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Ereignisse (%)	20 (23,53)	1 (2,33)	2,167 [0,280; 16,820] 0,4594
25. Perzentil [95 %-KI]	26,000 [20,000; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [32,857; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Erkrankungen des Nervensystems			
Ereignisse (%)	40 (47,06)	7 (16,28)	1,499 [0,650; 3,460] 0,3433
25. Perzentil [95 %-KI]	11,857 [4,000; NA]	11,714 [2,143; NA]	
Median [95 %-KI]	41,857 [24,429; 48,000]	NA [11,714; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	84,000 [47,857; NA]	NA [NA; NA]	
Schwindelgefühl			
Ereignisse (%)	9 (10,59)	3 (6,98)	0,734 [0,180; 3,020] 0,6679
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [47,857; NA]	NA [6,286; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Kopfschmerz			
Ereignisse (%)	18 (21,18)	2 (4,65)	2,382 [0,530; 10,760] 0,2595
25. Perzentil [95 %-KI]	34,714 [18,286; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [84,000; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Psychiatrische Erkrankungen			
Ereignisse (%)	25 (29,41)	9 (20,93)	0,763 [0,340; 1,710] 0,5118
25. Perzentil [95 %-KI]	17,000 [8,000; NA]	10,000 [3,857; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [52,143; NA]	NA [10,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Angst			
Ereignisse (%)	9 (10,59)	4 (9,30)	0,362 [0,090; 1,390] 0,1385
25. Perzentil [95 %-KI]	76,143 [60,429; NA]	NA [10,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [76,143; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Schlaflosigkeit			
Ereignisse (%)	13 (15,29)	6 (13,95)	0,447 [0,150; 1,340] 0,1519
25. Perzentil [95 %-KI]	72,000 [36,000; NA]	16,000 [5,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [72,000; NA]	NA [16,000; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Ereignisse (%)	11 (12,94)	1 (2,33)	3,526 [0,440; 28,310] 0,2357
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [44,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Ereignisse (%)	35 (41,18)	4 (9,30)	2,108 [0,720; 6,190] 0,1750
25. Perzentil [95 %-KI]	12,286 [4,857; NA]	23,286 [18,857; NA]	
Median [95 %-KI]	48,143 [32,000; 91,714]	23,286 [18,857; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [74,000; NA]	23,286 [18,857; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Husten			
Ereignisse (%)	9 (10,59)	2 (4,65)	0,637 [0,120; 3,460] 0,6013
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [39,714; NA]	32,143 [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	32,143 [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	32,143 [NA; NA]	
Dyspnoe			
Ereignisse (%)	13 (15,29)	0 (0,00)	15852028,620 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [32,000; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Trockene Haut			
Ereignisse (%)	16 (18,82)	5 (11,63)	0,511 [0,160; 1,580] 0,2439
25. Perzentil [95 %-KI]	67,857 [28,000; NA]	12,143 [7,857; NA]	
Median [95 %-KI]	91,857 [80,143; NA]	NA [11,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [88,143; NA]	NA [NA; NA]	
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom			
Ereignisse (%)	19 (22,35)	0 (0,00)	15174200,710 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	72,143 [8,143; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [72,143; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Pruritus			
Ereignisse (%)	10 (11,76)	2 (4,65)	1,567 [0,330; 7,480] 0,5735
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [48,000; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Gefäßerkrankungen			
Ereignisse (%)	19 (22,35)	6 (13,95)	1,006 [0,380; 2,640] 0,9895
25. Perzentil [95 %-KI]	43,571 [8,143; NA]	NA [4,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [76,143; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Hypertonie			
Ereignisse (%)	13 (15,29)	2 (4,65)	2,068 [0,450; 9,570] 0,3527
25. Perzentil [95 %-KI]	76,143 [43,571; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Anhang 4-G-Tabelle 4-43: Zeit bis zum Auftreten eines UE nach SOC und PT (Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten (2. Datenschnitt [10.08.2020]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 UE (Grad ≥ 3) in Wochen (2. Datenschnitt [10.08.2020])			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Ereignisse (%)	9 (10,59)	7 (16,28)	0,359 [0,130; 1,030] 0,0564
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	11,714 [8,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [11,714; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Anämie			
Ereignisse (%)	9 (10,59)	6 (13,95)	0,414 [0,140; 1,240] 0,1155
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	11,714 [8,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [11,714; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Ereignisse (%)	17 (20,00)	6 (13,95)	0,738 [0,270; 1,990] 0,5481
25. Perzentil [95 %-KI]	37,143 [24,143; NA]	NA [3,429; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Abdominalschmerz			
Ereignisse (%)	6 (7,06)	3 (6,98)	0,840 [0,210; 3,440] 0,8086
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Asthenie			
Ereignisse (%)	1 (1,18)	3 (6,98)	0,111 [0,010; 1,070] 0,0576
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [6,429; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Untersuchungen			
Ereignisse (%)	13 (15,29)	4 (9,30)	0,703 [0,210; 2,380] 0,5710
25. Perzentil [95 %-KI]	62,714 [28,000; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Ereignisse (%)	11 (12,94)	4 (9,30)	0,695 [0,210; 2,350] 0,5591
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [24,286; NA]	NA [8,143; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Ereignisse (%)	5 (5,88)	0 (0,00)	16495786,680 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [50,714; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

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

INVICTUS	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Gefäßerkrankungen			
Ereignisse (%)	7 (8,24)	1 (2,33)	1,348 [0,150; 11,980] 0,7888
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Hypertonie			
Ereignisse (%)	6 (7,06)	0 (0,00)	4894232,640 [0,000; NA] NA
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: Unerwünschtes Ereignis			

Anhang 4-G-Tabelle 4-44: Zeit bis zum Auftreten eines SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftraten (2. Datenschnitt [10.08.2020]; Doppelblinde Phase; Sicherheitspopulation)

INVICTUS 2. Datenschnitt (10.08.2020)	Behandlungsarm		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	Ripretinib 150 mg	Placebo	Ripretinib 150 mg vs. Placebo
N	85	43	-
Zeit bis zum Auftreten von ≥ 1 SUE in Wochen			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Ereignisse (%)	12 (14,12)	6 (13,95)	0,502 [0,170; 1,450] 0,2043
25. Perzentil [95 %-KI]	NA [33,286; NA]	NA [4,000; NA]	
Median [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [12,571; NA]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
^a Der Median der Ereigniszeitanalysen der Sicherheit basierte auf einer Kaplan-Meier Schätzung, das HR und 95 %-KI und der p-Wert basierte auf einem Cox PH Modell, adjustiert nach der Behandlung. Bei zeitgleichen Ereignissen wurde die Efron-Methode verwendet. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Population; NA: Not available (nicht verfügbar); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			