

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.**

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Midostaurin (Teil A)**

Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2018

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Hintergrund.....	6
1 Einführung .....	7
2 Nutzenbewertung .....	9
2.1 Fragestellung.....	9
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	9
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	9
2.4 Studiencharakteristika .....	9
2.5 Endpunkte und statistische Methoden .....	16
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	16
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	17
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz .....	18
2.5.4 Statistische Methoden.....	23
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	27
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	27
2.6.2 Mortalität.....	31
2.6.3 Subgruppen.....	32
2.6.4 Morbidität.....	33
2.6.5 Lebensqualität .....	35
2.6.6 Sicherheit .....	35
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	44
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Midostaurin .....	44
3.2 Design und Methodik der Studie .....	44
3.3 Wirksamkeit .....	45
3.4 Lebensqualität .....	46
3.5 Sicherheit.....	46
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	48
5 Zusammenfassung der Bewertung .....	49
Referenzen .....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie RATIFY.....	10
Tabelle 2:	Relevante Änderungen des Studienprotokolls .....	13
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention in der Studie RATIFY.....	15
Tabelle 4:	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	16
Tabelle 5:	Verzerrungspotential der Studie RATIFY auf Studienebene.....	17
Tabelle 6:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie RATIFY .....	17
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität .....	18
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	19
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	22
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben .....	28
Tabelle 11:	Charakterisierung der Studienpopulation.....	29
Tabelle 12:	Primärer Endpunkt Gesamtüberleben (ungeplanter Datenschnitt vom 01. April 2015).....	31
Tabelle 13:	Gesamtüberleben mit Zensierung bei Stammzelltransplantation.....	32
Tabelle 14:	Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn.....	33
Tabelle 15:	Krankheitsfreies Überleben.....	34
Tabelle 16:	Häufigkeit von Stammzelltransplantationen.....	34
Tabelle 17:	UE Grade 1–4 in der Studie RATIFY – alle Zentren außer Nordamerika.....	36
Tabelle 18:	UE Grade 3 und 4 in der Studie RATIFY – alle Zentren .....	37
Tabelle 19:	UE Grade 1–4 mit Häufigkeit $\geq 10\%$ in der Studie RATIFY – alle Zentren außer Nordamerika.....	38
Tabelle 20:	UE Grade 3 und 4 mit Häufigkeit $\geq 10\%$ in der Studie RATIFY – alle Zentren .....	40
Tabelle 21:	Besonders relevante UE Grade 1 bis 4 in der Studie RATIFY – alle Zentren außer Nordamerika.....	42
Tabelle 22:	Besonders relevante UE Grade 3 und 4 in der Studie RATIFY – alle Zentren .....	43
Tabelle 23:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie RATIFY (A2301).....	49

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Schematische Darstellung der Studie .....	10
Abbildung 2:	Patientenfluss der Studie RATIFY .....	27
Abbildung 3:	Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben.....	32
Abbildung 4:	Ergebnisse für Gesamtüberleben in Subgruppen .....	33

## Abkürzungsverzeichnis

AdEES	Adverse Event Expedited Reporting System
bid	zweimal täglich (bis in die)
CR	Komplettremission (complete remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EFS	ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	full analysis set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat-Population
i.v.	intravenös
ITD	interne Tandemduplikation
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meier
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n.b.	nicht bestimmbar
NCI	National Cancer Institute
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie/n (randomized controlled trial/s)
SAS	safety analysis set
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltransplantation
TKD	Tyrosinkinasedomäne
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

## Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Midostaurin in seiner Sitzung am 9. Januar 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 16. Oktober 2017 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

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

## 1 Einführung

In diesem Kapitel werden Informationen zur Erkrankung Akute Myeloische Leukämie (AML), zu den derzeitigen Therapieoptionen und zum Wirkstoff Midostaurin zusammengetragen.

Als akute myeloische Leukämien werden verschiedene hämatologische Stammzellerkrankungen zusammengefasst. Diese sind durch unreife Blutzellen und durch eine verminderte Produktion normaler blutbildender Zellen der myeloischen Linie im Knochenmark, Blut und anderen Geweben gekennzeichnet. Als Folge kommt es zu Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie mit den Symptomen Schwäche, Kurzatmigkeit, gestörter Wundheilung, Fieber, Infektionen, Blutungen und Blässe. Etwa ein Drittel der Erkrankten zeigt eine sogenannte extramedulläre Beteiligung mit spezifischen Symptomen an der Haut, im zentralen Nervensystem, am Auge und in der Unterhaut.

Die genaue Ursache für die Erkrankung ist unbekannt. Viele der genetischen Veränderungen, die in den Stammzellen identifiziert wurden, spielen eine Rolle bei leukämischen Zellumwandlungen und bei der Zellvermehrung. Demzufolge erfolgt die Unterteilung der AML nach der WHO-Klassifikation [1] unter anderem anhand zellgenetischer Befunde. Weiterhin wird sowohl nach bestimmten Veränderungen des Knochenmarks unterschieden als auch in therapiebedingte AML oder andere, seltenere Formen eingeteilt.

Die klinischen Zeichen ergeben zusammen mit den Befunden des Blutbildes und mikroskopischen Untersuchungen von Knochenmarkausstrichen sowie zellgenetischen Untersuchungen und Immunphänotypisierung die Diagnose AML

Ohne Behandlung führt die Erkrankung binnen weniger Wochen oder Monate zum Tod. Sie ist daher umgehend behandlungsbedürftig. Im Zusammenhang mit der Behandlung variiert die Lebenserwartung von Menschen mit AML deutlich als Folge verschiedener Faktoren, wie dem Alter, dem Gesundheitsstatus, Komorbiditäten und zell- und/oder molekulargenetischen Veränderungen einschließlich FLT3. Aktivierende Mutationen des FLT3-Gens stellen die häufigsten genetischen Veränderungen in der AML dar und definieren eine klinisch-prognostische Subgruppe in der AML. Diese Gruppe hat eine ungünstige Prognose. Das 5-Jahres-Überleben liegt insgesamt bei 19 Prozent, aber nur bei 3 bis 8 Prozent bei Menschen im Alter von 60 Jahren und mehr. Bei jüngeren Patientinnen und Patienten liegt die Rate bei etwa 50 Prozent [2]. Bei Erkrankten mit FLT3-Mutationen ist das Ansprechen auf die erste Therapielinie ähnlich erfolgreich wie bei Erkrankungen ohne Mutation. Die Zeit bis zum ersten Rezidiv ist jedoch deutlich kürzer [2].

Therapieentscheidungen werden demnach an den körperlichen Eigenschaften der Betroffenen und deren Krankheitsbiologie ausgerichtet. Der Therapieanspruch ist bei jüngeren und bei älteren fitten Patientinnen und Patienten kurativ. Wenn die Betroffenen für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, kommt eine Induktionschemotherapie mit Cytarabin in Kombination mit einem Antrazyklin gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit Cytarabin oder einer allogenen Stammzelltransplantation in Betracht. Bei weniger gesunden Patientinnen und Patienten kommen Cytarabin, Azacitidin, Decitabin oder Hydroxycarbamid zum Einsatz.[7]

Die jährliche Zahl der Neuerkrankungen liegt bei 3,7 pro 100.000 und wird in Europa auf 18.400 neue Fälle pro Jahr geschätzt. AML ist die häufigste Form der Leukämien mit einem Anteil von etwa 25 % in der westlichen Welt. Die Inzidenz nimmt mit zunehmendem Alter deutlich zu. Sie rangiert zwischen 1,8 Fällen pro 100.000 bei Menschen unter 65 bis zu 17,6 Fällen pro 100.000 bei Menschen über 65 Lebensjahren. Über die Hälfte der Menschen mit neu diagnostizierter AML

in Industrieländern ist über 65 Jahre alt. Das mediane Alter bei Diagnose ist 67. AML tritt häufiger bei Männern auf. [2]

Der hier zur Untersuchung vorliegende Wirkstoff **Midostaurin** hemmt multiple Rezeptor-Tyrosinkinasen, einschließlich der Kinase FLT3. Er hemmt den FLT3-rezeptorabhängigen Signalweg und induziert Zellzyklusstillstand und Zelltod bei Leukämiezellen, die FLT3-ITD- oder FLT3-TKD-mutierte Rezeptoren exprimieren oder FLT3-Wildtyp-Rezeptoren überexprimieren. Midostaurin wird als Weichkapsel oral eingenommen. Bei AML beträgt die empfohlene Dosis von Midostaurin 50 mg oral zweimal täglich. Es wird an den Tagen 8 bis 21 der Induktions- und Konsolidierungs-Chemotherapiezyklen und anschließend bei kompletter Remission jeden Tag als Monotherapie zur Erhaltung bis zum Rezidiv oder bis zu 12 Zyklen von jeweils 28 Tagen gegeben. Bei Patientinnen und Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) erhalten, sollte es 48 Stunden vor der Konditionierungstherapie für die SZT abgesetzt werden. Dosisanpassungen sind möglich [3]. Es wurde ohne besondere Auflagen von der EMA zugelassen [2].



## 2 Nutzenbewertung

In diesem Kapitel werden die zur Nutzenbewertung notwendigen Informationen zu Studiendesign und Endpunkten sowie Methoden und Ergebnissen zusammengefasst.

### 2.1 Fragestellung

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

- Erwachsene mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend bei kompletter Remission als Monotherapie zur Erhaltung

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

Für das Anwendungsgebiet AML wurde im Herstellerdossier Teil A eine Studie eingereicht:

- Pivotal Studie CPKC412A2301/RATIFY: Phase III, randomisiert, doppelblind, zum Vergleich von Midostaurin mit Placebo zur Induktion in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin und zur Konsolidierung mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin bei Menschen weniger 60 Jahre alt mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine Mutation von FLT3 aufweisen

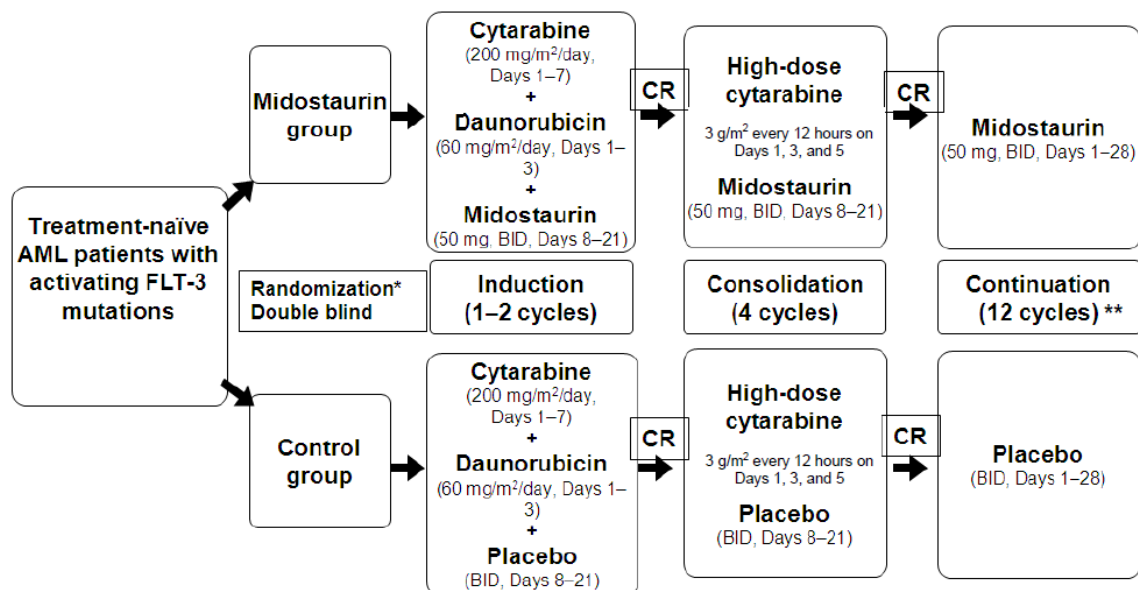
### 2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Midostaurin wurden in Teil A der Bewertung folgende Studie und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier Teil A des pU zu Midostaurin [4]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2]
- Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan der Studie RATIFY [5,6]

### 2.4 Studiencharakteristika

In diesem Abschnitt werden relevante Informationen zu Eigenschaften der berücksichtigten Studie RATIFY zusammengefasst (Abbildung 1 und Tabelle 1 bis Tabelle 3).



AML = acute myeloid leukemia; bid = twice a day; CR = complete remission

\* Central randomization within 3 strata: FLT3-TKD, FLT3-ITD with allelic ratio  $\geq 0.7$ ; FLT3-ITD with allelic ratio  $< 0.7$

\*\* Up to 12 cycles

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studie

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie RATIFY

Charakteristikum	Beschreibung
Entwicklungsphase	III
Design	Multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
Population	<p>Ausschließlich AML-Patienten mit FLT3-Mutationen (FLT3-ITD und FLT3-TKD) wurden in die Studie einbezogen.</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eindeutige AML-Diagnose (<math>&gt; 20\%</math> Blasten im Knochenmark gemäß WHO-Klassifizierung), ohne Akute Promyelozytäre Leukämie</li> <li>Dokumentierte FLT3-Mutation (ITD oder TKD), bestimmt durch eine Analyse in einem im Protokoll bestimmten FLT3-Screeninglabor</li> <li>Alter <math>\geq 18</math> und <math>&lt; 60</math> Jahre</li> <li>Keine vorangegangene Chemotherapie gegen Leukämie oder Myelodysplasie mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Notfall-Leukopharese</li> <li>Notfallbehandlung bei Hyperleukozytose mit Hydroxyurea (<math>\leq 5</math> Tage)</li> <li>Kraniale Bestrahlungstherapie bei Leukostase des ZNS (nur eine Dosis)</li> <li>Unterstützung mit Wachstumsfaktor/Zytokin</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nachweis von AML-Blasten in der Rückenmarksflüssigkeit durch Lumbalpunktion (bei Menschen mit ZNS-Manifestationen der Leukämie empfohlen)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entwicklung einer therapiebedingten AML nach vorangegangener Strahlen- oder Chemotherapie gegen eine andere Krebserkrankung oder eine andere Krankheit</li> <li>Symptomatische Herzinsuffizienz</li> <li>Gesamtbilirubin <math>\geq 2,5 \times</math> ULN (oberer Normwert)</li> <li>AML-Patienten mit einem vorangegangenen Myelodysplastischen Syndrom (MDS) unter vorheriger Chemotherapie (z. B. Azacitidin oder Decitabin)</li> <li>Schwangere oder stillende Patienten (negativer Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest mit einer Sensitivität von <math>&gt; 50</math> mIU/mL innerhalb von 16 Tagen vor der Registrierung bei Frauen im gebärfähigen Alter notwendig)</li> </ul>
<b>Interventionen und Zahl der Patienten</b>	<p><b>Midostaurin:</b> n = 360 <b>Placebo:</b> n = 357</p> <p>Insgesamt wurden 3279 Patientinnen und Patienten für den Studieneinschluss evaluiert. Davon wurden 719 randomisiert. Zwei davon schieden wegen fehlender oder unvollständiger Einverständniserklärungen von der Studie aus. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für den FLT3-Mutationsstatus.</p> <p>Intervention in den Studienphasen (siehe Tabelle 3):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Induktionsphase (bis zu zwei Zyklen): Randomisierte Patienten erhielten an den Tagen 1–7 Cytarabin (<math>200 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}</math>) sowie an den ersten 3 Tagen zusätzlich Daunorubicin (<math>60 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}</math>). Danach erfolgte an den Tagen 8–21 die Therapie im randomisierten Behandlungsarm entweder mit Midostaurin oder mit Placebo (<math>50 \text{ mg}</math> zweimal täglich [bid], oral). Response wurde am Tag 21 und erneut innerhalb einer Woche durch Untersuchung des Knochenmarks bestimmt. Patienten, die eine vollständige Remission erreichten, setzten mit der Konsolidierungstherapie fort. Patienten ohne vollständige Remission erhielten eine erneute Induktionstherapie.</li> <li>Konsolidierungsphase (bis zu vier Zyklen): Jeder Zyklus der Konsolidierungstherapie bestand aus hochdosiertem Cytarabin (<math>3 \text{ g/m}^2</math> alle 12 Stunden) an den Tagen 1, 3 und 5, je nach Randomisierung gefolgt von Midostaurin oder Placebo (<math>50 \text{ mg bid}</math>) an den Tagen 8–21. Dieser Zyklus dauerte mind. 4 Wochen.</li> <li>Erhaltungsphase (bis zu 12 Zyklen): Patienten, die sich nach bis zu 4 Zyklen Konsolidierungstherapie weiterhin in Komplettermission befanden (durch Knochenmarkaspiration und Blutuntersuchung), erhielten eine Erhaltungstherapie mit Midostaurin oder Placebo entsprechend ihrer Randomisierung: Midostaurin <math>50 \text{ mg}</math> oder Placebo bid wurde kontinuierlich an den Tagen 1–28 eines jeden 28-Tage-Zyklus für bis zu 12 Zyklen oder bis zum Rückfall der Leukämie gegeben.</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>177 Studienzentren (Anzahl in Klammern) in 13 Ländern</b> Australien (1), Österreich (5), Belgien (4), Kanada (5), Tschechische Republik (4), Frankreich (1), Deutschland (64), Ungarn (1), Italien (24), Niederlande (1), Slowakische Republik (1), Spanien (8), USA (58)</p> <p><b>Ablauf der Studienphasen</b> Die Rekrutierung für die Studie begann am 1. Juli 2008 und war im Oktober 2011 vollständig. Der Ablauf der Behandlungszyklen war wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Induktionsphase: bei Nachweis von Komplettermission im Knochenmark am Zyklusende Übergang zu Konsolidierungsphase, bei fehlendem</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Nachweis einer Komplettremission auch nach dem zweiten Zyklus Ende der Studienbehandlung mit Nachbeobachtung zum Überleben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konsolidierungsphase: bei Aufrechterhaltung der Komplettremission Übergang zu Erhaltungsphase, bei Nachweis eines Rezidivs Ende der Studienbehandlung mit Nachbeobachtung</li> <li>• Erhaltungsphase: Dauer bis zu 12 Zyklen oder bis zum Nachweis eines Rezidivs anschließend Nachbeobachtung</li> </ul> <p>Nach Ende der Studienbehandlung (fehlende Komplettremission, Rezidiv oder Stammzelltransplantation) wurde hinsichtlich des Überlebens, des Transplantationsstatus und des Auftretens eines Rezidivs (sofern bereits eine Komplettremission erreicht war) weiter beobachtet. Die Nachbeobachtung zum Überleben erfolgte mindestens alle 2 Monate in Jahr 1 und 2, alle 3 Monate in Jahr 3 und 4, dann jährlich für maximal 10 Jahre ab Studieneintritt.</p> <p>Der Stichtag für die primäre Analyse der Ergebnisse war der 1. April 2015. Der Studienbericht wurde am 5. Juli 2016 veröffentlicht.</p> <p><b>Studienzeitraum</b> Juli 2008 bis April 2015. Die Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten hinsichtlich des Überlebens läuft weiter. Die Studie wurde gemäß geändertem Protokoll (siehe unten) ausgewertet.</p>
<p><b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b></p>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Gesamtüberleben (OS): Tod jeglicher Ursache Zeit bis zum Ereignis/Zensierung: Zeit ab Randomisierung/ Anmelddatum bis Todesdatum/Zensierungsdatum</p> <p><b>Wichtigster sekundärer Endpunkt</b> Ereignisfreies Überleben (EFS): Ausbleiben einer Komplettremission in den ersten 60 Tagen nach Therapiebeginn, Auftreten eines Rezidivs oder Tod jeglicher Ursache (Zeitpunkt des zuerst eintretenden Ereignisses gewertet)</p> <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS) mit Zensierung bei SZT</li> <li>• Komplettremissionsrate (CR) innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn</li> <li>• Krankheitsfreies Überleben (DFS)</li> <li>• Krankheitsfreies Überleben (DFS), ein Jahr nach Abschluss der Erhaltungstherapie</li> <li>• Erfassung der Toxizität der experimentellen Wirkstoffkombination</li> <li>• Beschreibung der Interaktion zwischen den Behandlungsergebnissen und den Patientencharakteristika (Alter, Performancessstatus, Leukozytenzahl, Morphologie, Zytogenetik, molekulare und pharmakodynamische Eigenschaften)</li> <li>• Erfassung der Pharmakokinetik von Midostaurin und seinen beiden Hauptmetaboliten (CGP52421 und CGP62221) in einer Subpopulation. Die mögliche Assoziation zwischen der pharmakokinetischen Exposition und dem FLT3-Status, dem Gesamtüberleben (OS), dem ereignisfreien Überleben (EFS) und dem klinischen Ansprechen galt es zu untersuchen.</li> <li>• Rate der Stammzelltransplantationen (SZT)</li> </ul> <p><b>Explorative Analysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS) während der Erhaltungsphase</li> <li>• Krankheitsfreies Überleben (DFS) während der Erhaltungsphase</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit SZT in CR1</li> <li>• Krankheitsfreies Überleben (DFS) bei Patienten mit SZT in CR1</li> </ul> <b>Sicherheit (u. a.):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Exposition mit Studienmedikation gesamt und pro Zyklus</li> <li>• Hämatologische Toxizität und hämatologische Erholung</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen (für OS und EFS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FLT3-Mutations-Status 1 (Stratifizierungsfaktor): TKD / ITD &lt; 0,7 / ITD ≥ 0,7</li> <li>• FLT3-Mutations-Status 2: TKD / ITD &lt; 0,5 / ITD ≥ 0,5</li> <li>• FLT3-Mutations-Subtyp: TKD/ITD</li> <li>• Geschlecht: männlich/weiblich</li> <li>• Region: Nordamerika / andere als Nordamerika</li> <li>• Vorherige MDS: ja/nein</li> <li>• Zytogenetisches Profil: AML mit t(8;21) (q22; q22) / AML mit inv(16) (p13; q22) oder t(16;16) (p13; q22) / AML mit 11q23 (MLL)-Abweichungen / andere</li> <li>• Leukozytenzahl zu Baseline: &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l / ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>• Ethnische Herkunft: asiatisch / schwarz oder afroamerikanisch / weiß / andere</li> <li>• ECOG-Status (ECOG-Zubrod-Skala): 0 bis 1 / 2 oder höher</li> </ul>

Das Original des Studienprotokolls vom 1. April 2008 erfuhr bis zum 15. Juni 2015 zehn Überarbeitungen. Wesentliche Änderungen sowie Begründungen seitens des pharmazeutischen Unternehmers sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Relevante Änderungen des Studienprotokolls

Nummer der Änderung/Datum/Anzahl der Eingeschlossenen <sup>1)</sup>	Eckpunkte der Änderung	Rationale und Begründung (Kommentar siehe Kapitel 3.2)
2/ 1. April 2009/ 101	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Dosierungsschemas für die Midostaurin-/Placebo-Erhaltungstherapie von 14 auf 28 Tage jedes 28-tägigen Zyklus</li> </ul>	Arzneimittelkonzentrationen von Midostaurin mittlerer inhibitorischer Konzentration (IC50) halten und eine möglicherweise effektivere Behandlung zu gewährleisten
3/ 1. Dezember 2009/ 279	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung der Erfassung von Begleitmedikationen</li> <li>• Überarbeitete Informationen über die Entblindung von Midostaurin. Revision der statistischen Analysen für sekundäre Endpunkte</li> <li>• Revision der Anforderung an die Knochenmarkentnahme während der Induktionsphase und der Response-Bewertung</li> </ul>	

Nummer der Änderung/Datum/Anzahl der Eingeschlossenen <sup>1)</sup>	Eckpunkte der Änderung	Rationale und Begründung (Kommentar siehe Kapitel 3.2)
<b>4/ 15. Dezember 2010/ 549</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Fallzahlplanung</li> <li>• Gemäß den Angaben im Modul 4 erfolgte mit Amendement 4 eine initiale Fallzahlplanung, in der von einem HR von 0,714 ausgegangen wurde. Im Juni 2010 wurden zunächst die Fallzahl und die anvisierte Zahl an Ereignissen für die Analyse der Gesamtmortalität erhöht, um die Studienpower wiederherzustellen (unter einer angenommenen HR von 0,78). Gründe für die Anpassung waren eine höhere Rate an Stammzelltransplantationen sowie ein höherer Anteil an Patienten mit TKD-Mutation als ursprünglich angenommen. Die Fallzahl wurde erreicht, jedoch traten die Ereignisse langsamer ein als erwartet.</li> <li>• Anpassungen zur Aussagekraft der Studie und statistischer Überlegungen</li> <li>• neuer sekundärer Endpunkt ergänzt: Vergleich des Gesamtüberlebens mit Zensierung der Fälle zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation</li> </ul>	<p>Für die ursprüngliche Fallzahlplanung wurde davon ausgegangen, dass einem Anteil von 15 Prozent die Option der Stammzelltransplantation zur Verfügung stehen würde. Basierend auf verblindeten Daten musste zum Zeitpunkt der 4. Protokolländerung von einem Anteil von 25 Prozent ausgegangen werden.</p>
<b>5/ 15. Mai 2011/ 615</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung der Bewertung von Ansprechen mit Zeitanforderung für die Knochenmarkaspiration nach Wiederherstellung der absoluten Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANC) und der Thrombozytenzahl zur Dokumentation der Komplettremission</li> </ul>	
<b>10/ 15. Juni 2015/ 719</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung, um die finale konfirmatorische Analyse mit Datenschnitt zum 1. April 2015 durchführen zu können, ohne dass die zuvor festgelegten 509 Todesfälle eingetreten sind.</li> <li>• Festlegung des sekundären Endpunktes ereignisfreies Überleben (EFS) als wichtigster sekundärer Endpunkt. Definition der Rate von Stammzelltransplantationen als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt</li> </ul>	<p>Angesichts der zu niedrigen Ereignisrate an Todesfällen wurde davon ausgegangen, dass die anvisierte Ereignisrate nicht innerhalb eines angemessenen Zeitrahmens erreicht werden kann. Die Länge des Follow-up wurde seitens des pU mit &gt; 3 Jahren für alle Patienten als angemessen bewertet. Die Rate an Stammzelltransplantationen wurde aufgrund der hohen Anzahl an betroffenen Patienten ergänzt.</p>

<sup>1)</sup> Anzahl der Randomisierten zum Zeitpunkt der Änderung

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie RATIFY

Intervention	Kontrolle
<p><b>Induktion: 1 bis 2 Zyklen</b> Cytarabin i.v. 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag (Tag 1 bis 7 je Zyklus) Daunorubicin i.v. 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag (Tag 1 bis 3 je Zyklus) Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 8 bis 21 je Zyklus)</p> <p><b>Konsolidierung: bis zu 4 Zyklen</b> Cytarabin i.v. 3 g/m<sup>2</sup> alle 12 Stunden (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus) Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 8 bis 21 je Zyklus)</p> <p><b>Erhaltung: bis zu 12 Zyklen</b> Midostaurin oral 50 mg bid (Tag 1 bis 28 je Zyklus)</p>	<p><b>Induktion: 1 bis 2 Zyklen</b> Cytarabin i.v. 200 mg/m<sup>2</sup>/Tag (Tag 1 bis 7 je Zyklus) Daunorubicin i.v. 60 mg/m<sup>2</sup>/Tag (Tag 1 bis 3 je Zyklus) Placebo (Tag 8 bis 21 je Zyklus)</p> <p><b>Konsolidierung: bis zu 4 Zyklen</b> Cytarabin i.v. 3 g/m<sup>2</sup> alle 12 Stunden (Tag 1, 3 und 5 je Zyklus) Placebo (Tag 8 bis 21 je Zyklus)</p> <p><b>Erhaltung: bis zu 12 Zyklen</b> Placebo (Tag 1 bis 28 je Zyklus)</p>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlungen, die zu einer der folgenden vorgegebenen Kategorien gehören, mussten gemeldet werden:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotika/Virostatika/Antimykotika,</li> <li>• Protonenpumpenhemmer/H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten,</li> <li>• nichtsteroidale Antirheumatika/Opioide,</li> <li>• Antiemetika,</li> <li>• Antihistaminika,</li> <li>• Kortikosteroide,</li> <li>• Wachstumsfaktoren,</li> <li>• Diuretika/Antihypertensiva und andere CYP3A4-Hemmer sowie CYP3A4-Induktoren.</li> </ul> <p>Im Protokoll wurden keine spezifischen Empfehlungen für Dosisänderungen im Zusammenhang mit CYP3A4 oder anderen Begleitmedikationen gegeben.</p> <p>Außer bei Menschen mit Stammzelltransplantation wurden keine Daten zu Medikationen erhoben, die nach Ende der Studienbehandlung erfolgten.</p>	

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Studie RATIFY wurden folgende Endpunkte erhoben:

*Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte*

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben	Mortalität	•	•
Ereignisfreies Überleben		•	-
Krankheitsfreies Überleben		•	○ <sup>1)</sup>
Komplettremission	Morbidität	•	○ <sup>2)</sup>
Remissionsdauer		•	-
Stammzelltransplantationen		•	○ <sup>3)</sup>
(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	•	•

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

- <sup>1)</sup> Die Ergebnisse werden aufgrund des besonderen Stellenwerts des Rezidivs für Therapieentscheidungen in der Behandlung von Menschen im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.
- <sup>2)</sup> Die Ergebnisse werden aufgrund des besonderen Stellenwerts der Komplettremission in der Behandlung von Menschen im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.
- <sup>3)</sup> Die Ergebnisse werden aufgrund des besonderen Stellenwerts der Stammzelltransplantation als kurative Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Im Herstellerdossier wurden die Endpunkte „Ereignisfreies Überleben“, und „Remissionsdauer“ als patientenrelevant dargestellt. Dieser Einschätzung konnte nicht gefolgt werden. „Ereignisfreies Überleben“ und „Remissionsdauer“ sind Kombinationen aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten. Die Endpunktkomponente Mortalität wird als patientenrelevant eingestuft und für die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin berücksichtigt (siehe „Gesamtüberleben“). Zur Definition der Endpunkte „Ereignisfreies Überleben“ und „Remissionsdauer“ ist zudem die Einschätzung zum Vorliegen einer Komplettremission als auch des ersten bestätigten Rezidivs oder Progresses nötig. Diese Einschätzungen basieren auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks und stellen somit Laborparameter dar. Laborparameter sind nicht patientenrelevant, so dass auch darauf basierende Einschätzungen als nicht patientenrelevant anzusehen sind. Jedoch werden die Endpunkte „Komplettremission“ und „Krankheitsfreies Überleben“ aufgrund des besonderen Stellenwerts für die Therapieplanung in diesem Anwendungsgebiet ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 8).

Ausführungen zur Patientenrelevanz und Validität der ergänzend dargestellten Endpunkte sind für jeden Endpunkt in der Tabelle 8 dargelegt.



## 2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential auf Studienebene für die Studie RATIFY ist in der Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Verzerrungspotential der Studie RATIFY auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
RATIFY	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein <sup>1) 2)</sup>	Nein	Gering

<sup>1)</sup> ITT umfasst alle randomisierten Patienten. Nach Randomisierung wurden zwei Patienten von der Studie ausgeschlossen. Die vom pU definierte FAS-Population berücksichtigt die zwei ausgeschlossenen Patienten nicht.

<sup>2)</sup> Der ursprünglich ereignisgetriebene finale Datenschnitt wurde vorgezogen. Dieser Datenschnitt basiert nicht auf einer a priori und formal geplanten Interims- bzw. finalen Analyse. Seitens des pU liegen keine aussagekräftigen Begründungen für die genaue Wahl des Zeitpunkts vor.

Die finale Datenanalyse wurde nicht, wie ursprünglich geplant, nach Vorliegen einer a priori definierten Anzahl von Ereignissen durchgeführt. Im Amendement 10 des Studienberichts legt der pU fest, dass die finale Analyse vorgezogen werden soll. Als Gründe werden angeführt, dass die geplante Ereigniszahl in absehbarer Zeit nicht erreicht werden könne und dass die Studienteilnehmer bereits eine hinreichend lange Nachbeobachtungszeit für eine Beurteilung der Wirksamkeit der Studienmedikation aufweisen. Es ist jedoch unklar, welche Kriterien der pU für die Entscheidung heranzog, den finalen Datenschnitt auf den 1. April 2015 zu legen. Eine vorab durchgeführte Einschätzung zur statistischen Aussagekraft auf Basis der bis dahin beobachteten Ereignisse wäre wünschenswert gewesen.

ITT-Population: Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber von der Auswertung ausgeschlossen. Dies stellt ein Abweichen vom ITT-Prinzip dar.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene für die Studie RATIFY ist in der Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie RATIFY

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein <sup>2)</sup>	Nein	Gering

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Morbidität</b>					
Komplettremission	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Gering
Krankheitsfreies Überleben	Ja	Nein <sup>4)</sup>	Nein	Nein	Hoch
Stammzelltransplantationen	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Gering
<b>Sicherheit</b>					
UE	Ja	Ja <sup>1) 3)</sup>	Nein	Nein <sup>5)</sup>	Gering

<sup>1)</sup> ITT umfasst alle randomisierten Patienten. Nach Randomisierung wurden zwei Patienten von der Studie ausgeschlossen. Die vom pU definierte ITT-Population berücksichtigt die zwei ausgeschlossen Patienten nicht.

<sup>2)</sup> Es ist unklar, wie die Nachbeobachtung auf Überleben bei Patienten, die nicht mehr regelmäßig zu Studienvisiten erschienen, durchgeführt wurde.

<sup>3)</sup> In den Studienzentren in Nordamerika wurden UE erst ab einem CTCAE-Grad von 3 oder höher erfasst.

<sup>4)</sup> Keine randomisierte Zuteilung

<sup>5)</sup> Beobachtungsdauer für Gesamtstudie in Interventionsgruppe höher als in Kontrollgruppe, was Einfluss auf die Validität der Schätzungen der relativen Risiken hat.

Für krankheitsfreies Überleben wurden nur Patienten betrachtet, die innerhalb der ersten 60 Tage nach Behandlungsbeginn eine Komplettremission aufwiesen. Diese Selektion von Patienten führt dazu, dass die randomisierte Zuteilung der Patienten nicht aufrecht gehalten wird.

### 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den folgenden Tabellen.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung	<b>Studie RATIFY</b> <u>Auswertungen in der Gesamtpopulation</u> Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Endpunktkategorie Mortalität	
	<p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Vitalstatus wurde regelmäßig im Verlauf der Studie und insbesondere im Hinblick auf den finalen Datenschnitt am 1. April 2015 erhoben. Die Beobachtung nach Behandlung erfolgte alle 2 Monate im Jahr 1 und 2, alle 3 Monate im Jahr 3 und 4, danach jährlich für maximal 10 Jahre ab Studieneintritt.</p> <p><b>Auswertung ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (Primärer Endpunkt):</b> Zensierungen erfolgten zum Zeitpunkt des letzten Kontakts, wenn keine Information über den Vitalstatus des Patienten zum 1. April 2015 (Datenschnitt) vorlag.</p> <p><b>Auswertung mit Zensierung nach Stammzelltransplantation:</b> Diese Analyse war als sekundärer Endpunkt definiert und erfolgte analog der primären Analyse und mit zusätzlicher Zensierung von Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten. Die Zensierung erfolgte zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des Endpunkts ist mit Einschränkungen nachvollziehbar beschrieben. Aus den Unterlagen geht nicht hervor, wie der Vitalstatus von Patienten erhoben wurde, die nicht mehr unter Therapie der Studienmedikation standen und nicht regelmäßig zu Studienvisiten erschienen.</p> <p><b>Validität:</b> Mortalität gilt als valider Endpunkt. Die Rationale der Subgruppenanalysen ist nicht durchgängig nachvollziehbar. Es ist fraglich, ob durch Bildung der Subgruppen eine Verzerrung durch Selektion bestimmter Patienten, z. B. mit Komplettremission, vorliegt und inwiefern die Subgruppen eine ausreichende Stichprobengröße aufweisen, um statistisch signifikante Effekte zu zeigen.</p> <p><b>Patientenrelevanz:</b> Mortalität gilt als patientenrelevanter Endpunkt. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden in die Bewertung von Midostaurin eingeschlossen.</p>

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Komplettremission
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Hauptanalysen:</b> Der Endpunkt Komplettremission war definiert als der Anteil der Patienten, die eine Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn erreicht hatten.</p> <p><b>Definition von Komplettremission:</b> Eine Komplettremission galt als erreicht, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• im peripheren Blut <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mindestens 1000 Neutrophile und</li> <li>○ mindestens 100.000 Thrombozyten je µl zu finden waren,</li> <li>○ jedoch keine leukämischen Blasten.</li> <li>○ Die Zahl der Erythrozyten musste sich soweit erholt haben, dass keine Transfusion nötig war.</li> </ul> </li> <li>• Im Knochenmark musste <ul style="list-style-type: none"> <li>○ die Zellularität angemessen sein,</li> </ul> </li> </ul>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ es durften keine Auerstäbchen zu finden sein und</li> <li>○ der Blastenanteil musste unter 5 % liegen.</li> <li>• Es durften keine extramedullären Manifestationen der Leukämie feststellbar sein.</li> </ul> <p>Komplettremissionen mit inkompletter hämatologischer Erholung (CRI) wurden nicht berücksichtigt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die klinischen Untersuchungen zur Feststellung von Remission wurden vom Studienpersonal sowohl am Ende jeder Induktions- und Konsolidierungsphase als auch am Ende der Erhaltungsphase durchgeführt. Während der Erhaltungsphase und für 2 Jahre nach Ende der Studienbehandlung wurde alle 4 Monate und dann alle 6 Monate bis maximal 10 Jahre nach der Randomisierung untersucht.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><b>Validität:</b> Die Einschätzung der Komplettremission basiert auf Untersuchungen des Bluts und Knochenmarks. Die Erhebung der zur Einschätzung der Komplettremission benötigten Laborparameter erscheint valide. Allerdings ist die Validität des Surrogatparameters „Komplettremission“ für patientenrelevante Endpunkte nicht belegt. Der pU legt keine überzeugende Argumentation bzw. entsprechende aussagekräftige Validierungsstudien vor.</p> <p><b>Patientenrelevanz:</b> Die Einschätzung der Komplettremission basiert auf Untersuchungen des Bluts und Knochenmarks. Da allein Laborparameter zur Einschätzung herangezogen werden, ist dieser Endpunkt nicht patientenrelevant. Jedoch besitzt das Erreichen einer Komplettremission einen besonderen Stellenwert in der Therapie von AML-Patienten, da sich hieran eine SZT, die einen kurativen Therapieansatz in diesem Krankheitsbild darstellt, anschließen kann. Daraus ergibt sich eine besondere klinische Relevanz des Endpunkts Komplettremission.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt „Komplettremission“ in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, jedoch nicht in die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin eingeschlossen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Krankheitsfreies Überleben</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Der Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ war definiert als die Zeit ab Erreichen der Komplettremission bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod des Patienten.</p> <p>Für das Auftreten eines Rezidivs wurden folgende Kriterien herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zirkulierende Blasten, die nicht mit einer überschießenden Reaktion nach Erholung von der myelosuppressiven Therapie zu erklären waren.</li> <li>• Ebenso galt die Entwicklung extramedullärer Manifestationen als Rezidiv sowie</li> <li>• ein erneuter Anstieg des Blastenanteils im Knochenmark auf über 5 %, sofern dies keine anderen erkennbaren Ursachen hatte.</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die klinischen Untersuchungen zur Feststellung von Remission wurden vom Studienpersonal sowohl am Ende jeder Induktions- und Konsolidierungsphase als auch am Ende der Erhaltungsphase durchgeführt. Während der Erhaltungsphase und für 2 Jahre nach Ende der Studienbehandlung wurde alle 4 Monate und dann alle 6 Monate bis maximal 10 Jahre nach der Randomisierung untersucht.</p>

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>Tod jeglicher Ursache wurde ebenfalls als Ereignis gewertet. Es wurde jenes Ereignis (Tod oder Rezidiv) gewertet, welches zuerst auftrat. Es werden dabei nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, die bis zum Studientag 60 nach Beginn der Studientherapie eine Komplettremission aufwiesen.</p> <p>Der pU legt für den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ Analysen mit und ohne Zensierung nach SZT vor.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Wie bereits beim Endpunkt Mortalität angemerkt, ist unklar, wie der Vitalstatus von Patienten erhoben wurde, die nicht mehr unter Therapie der Studienmedikation standen und nicht regelmäßig zu Studienvisiten erschienen.</p> <p><b>Validität:</b> Der Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ stützt sich auf die Feststellung einer Komplettremission als Beginn der Beobachtungszeit und auf das Ereignis Rezidiv als eines der interessierenden Ereignisse. Beide Zeitpunkte beziehen sich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Die Validität dieser Surrogatparameter ist vom pU nicht belegt (siehe oben Endpunkt „Komplettremission“). Neben dem Auftreten eines Rezidivs stellt Tod jeglicher Ursache ein interessierendes Ereignis dar. Dieser Endpunkt wird mit Einschränkungen als valide angesehen (siehe oben, Tabelle 7).</p> <p><b>Patientenrelevanz:</b> Der Endpunkt basiert auf Untersuchungen des Bluts und Knochenmarks. Da allein Laborparameter zur Einschätzung der Komplettremission und Vorliegen eines Rezidivs herangezogen werden, ist dieser Endpunkt nicht patientenrelevant. Jedoch besitzt das krankheitsfreie Überleben einen besonderen Stellenwert hinsichtlich der Therapieentscheidungen. Tod jeglicher Ursache ist patientenrelevant (siehe Tabelle 7) und wird im Endpunkt „Gesamtüberleben“ dargestellt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, jedoch nicht in die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin eingeschlossen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Stammzelltransplantationen</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Es wird der Anteil an Patienten berichtet, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten. Berichtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit von SZT insgesamt</li> <li>• Häufigkeit von SZT bei Patienten, die innerhalb von 60 Tagen keine CR erreicht hatten</li> <li>• Häufigkeit von SZT während CR1 (erreicht innerhalb von 60 Tagen)</li> <li>• Häufigkeit von SZT nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 60 Tagen)</li> </ul> <p>Außerdem wird die Zeit bis zur SZT berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis SZT (insgesamt)</li> <li>• Zeit bis SZT bei Patienten, die innerhalb von 60 Tagen keine CR erreicht hatten</li> <li>• Zeit bis SZT während CR1 (erreicht innerhalb von 60 Tagen)</li> <li>• Zeit bis SZT nach Rezidiv, dem eine CR vorausgegangen war (erreicht innerhalb von 60 Tagen)</li> </ul>

Endpunktkategorie Morbidität	
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><b>Validität:</b> Um den Endpunkt „Stammzelltransplantation“ als validen Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte heranziehen zu können, liegen im Herstellerdossier keine ausreichenden Belege vor.</p> <p><b>Patientenrelevanz:</b> Die Stammzelltransplantation (SZT) gehört aus klinischer Sicht zu den Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet, stellt jedoch keinen regelhaften Standard dar. Die Therapieentscheidung für eine SZT ist im hohen Maße von patientenindividuellen Faktoren abhängig. Diese Therapie weist ein kuratives Potential, jedoch auch bedeutsame Risiken auf, sodass selbst bei Vorliegen der notwendigen Voraussetzungen die SZT nicht die alleinige Therapieoption darstellt. Sie ist daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Dennoch hat Stammzelltransplantation in der vorliegenden Indikation einen versorgungsrelevanten Stellenwert. Er wird daher in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p>

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wurden in der Studie RATIFY keine Daten erhoben.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden (außer in Nordamerika) aus dem Erfassen aller Unerwünschten Ereignisse (UE) nach MedDRA Version 6 inkl. der Schweregrade nach CTCAE Version 3.0. Ab Oktober 2011 wurden UE nach CTCAE Version 4.0 berichtet. In Nordamerika wurden UE von den CTCAE-Schweregraden 1 und 2 mit Ausnahme von 13 vordefinierten UE nicht erfasst. Diese UE waren: Neutrophilen/Granulozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, fiebrige Neutopenie, Ataxie, Hautausschlag/Hautschuppung, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Keratitis, Fatigue, linksventrikuläre systolische Dysfunktion, Mukositis/Stomatitis</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE) wurden in allen Studienzentren mit einem beschleunigten Verfahren nach NCI Adverse Event Expedited Reporting System (AdEERS) erfasst. Zudem mussten die SUE im Fallberichtsbogen festgehalten werden.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse konnten vom Studienpersonal erfragt und auch jederzeit durch die Betroffenen selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung der Patienten wurden regelmäßig untersucht.</p> <p>Im Dossier wird die Gesamtinzidenz von UE, von SUE und von Studienabbrüchen aufgrund von UE dargestellt. Weiterhin berichtet werden die häufigsten UE (aufgetreten bei mehr als 10 % der Patienten in einem der Studienarme in den Schweregraden 3 oder 4) und besonders relevante UE* nach Häufigkeit und CTCAE-Schweregrad.</p> <p>* <b>Besonders relevante UE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierentoxizität (akutes Nierenversagen)</li> <li>• hämatologische Toxizität (Anämie, Thrombozytopenie)</li> <li>• kardiale Toxizität (Arrhythmie, Herzversagen, Kardiomyopathie)</li> <li>• Verlängerung des QT-Intervalls</li> </ul>

<b>Endpunktkategorie Sicherheit</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutungen</li> <li>• gastrointestinale Toxizität (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Darmblutungen)</li> <li>• Lebertoxizität</li> <li>• Hyperthyroidismus</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Lungentoxizität (Interstitielle Lungenerkrankung, Lungenödem)</li> <li>• Reproduktionstoxizität</li> <li>• Hauttoxizität</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> UEs werden ab Beginn der Therapie bis 30 Tage nach letzter verabreichter Dosis erfasst. Das genaue Datum des Auftretens jedes UEs wurde nicht dokumentiert. Für UEs, die im Laufe der Zeit wiederholt auftraten, wurden alle Informationen gesammelt. Wenn ein Ereignis mit Unterbrechungen oder wiederholt innerhalb eines Berichtszeitraums (Zyklus) auftrat, musste das Studienpersonal lediglich den schwersten CTCAE-Grad angeben, der für dieses Ereignis in diesem Berichtszeitraum beobachtet wurde.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des Endpunkts ist mit Einschränkungen nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität:</b> Sicherheit gilt als valider Endpunkt.</p> <p><b>Patientenrelevanz:</b> Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „...der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Ergebnisse des Endpunkts UE und SUE werden in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt und in die Bewertung des Zusatznutzens von Midostaurin eingeschlossen.</p>

## 2.5.4 Statistische Methoden

In diesem Abschnitt werden die statistischen Methoden der Studie RATIFY zusammengefasst. Der finale SAP ist auf den 26. Mai 2011 datiert. Im Nachgang sind Änderungen in der Planung der statistischen Analyse vorgenommen worden. Diese Änderungen sind teils als Protokolländerungen festgehalten, teils nicht detailliert in den Unterlagen beschrieben.

Die Studie RATIFY ist eine randomisierte, doppelt verblindete, multizentrische Phase-III-Studie zur Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin in neu diagnostizierten AML-Patienten mit FLT3-Mutation.

Die primäre Analyse sollte die Überlegenheit von Midostaurin in Kombination mit Daunorubicin/Cytarabin im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Daunorubicin/Cytarabin beim Gesamtüberleben demonstrieren.

### Fallzahlplanung und Aussagekraft:

Die ursprüngliche Fallzahlplanung basierte auf folgenden Annahmen:

- Power 90 %

- Hazard Ratio:  $HR=0,71$  basierend auf den medianen Überlebenszeiten von 15 Monaten im Placeboarm und 21 Monaten im Midostaurinarm
- Rekrutierungszeit 20,5 Monate
- Nachbeobachtungszeit 24 Monate

Basierend auf diesen Angaben wären insgesamt 514 Menschen mit AML und FLT3-ITD- sowie FLT3-TKD-Mutationen zu rekrutieren und 374 OS-Ereignisse zu erreichen.

Bei einem Review verblindeter Daten (siehe 4. Protokolländerung, Dezember 2010) stellte sich heraus, dass der Anteil der Patienten mit FLT3-TKD-Mutation höher als erwartet (25 % statt 14 %) lag und dass der Anteil Patienten, die eine Stammzelltherapie erhielten, bei 25 % statt 15 % lag. Diese Informationen führten zu einer höheren erwarteten medianen Überlebensdauer im Placeboarm von 16,3 Monaten. Zudem wurde die Annahme zum Effekt von Midostaurin bei Patienten, die eine Stammzelltherapie erhielten, revidiert. Man ging davon aus, dass es keinen Effekt haben würde ( $HR=1$ ), da die Exposition von Midostaurin in diesen Patienten gering war. Für Patienten ohne Stammzelltherapie ging man weiterhin von einem  $HR=0,71$  aus. Basierend auf diesen Annahmen, wurde von einem Gesamteffekt von  $HR=0,78$  ausgegangen.

Die Fallzahlplanung wurde basierend auf den neuen Informationen und Annahmen durchgeführt. Nunmehr wären insgesamt 714 Patienten zu rekrutieren und 509 OS-Ereignisse zu erreichen, um eine Power von 84 % für eine Hazard Ratio von 0,78 bei einer einseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,5 % zu erzielen. Die Schätzung für die Studiendauer erhöhte sich von den ursprünglich geplanten 44 Monaten auf 53 Monate, d. h. das geplante Studienende wäre danach etwa Anfang 2013 erreicht.

Die Fallzahl der einzuschließenden Patienten wurde erreicht, jedoch traten die Ereignisse langsamer ein als erwartet. Es wurde angenommen, dass die anvisierte Zahl an Ereignissen nicht erreicht würde, so dass für den 1. April 2015 der finale Datenschnitt unabhängig von der tatsächlich erreichten Ereignishäufigkeit festgelegt wurde (siehe Amendement 10 des Studienprotokolls).

### **Interimsanalysen**

Interimsanalysen wurden von einem unverblindeten Statistiker durchgeführt. Halbjährlich wurden Sicherheitsendpunkte analysiert und einem unabhängigen Data and Safety Monitoring Board (DSMB) vorgelegt. Eine a priori definierte Interimsanalyse zum primären Endpunkt „OS“ wurde bei Vorliegen von 50 % der geplanten OS-Ereignisse durchgeführt.

### **Analysepopulationen**

Full Analysis Set, FAS: Die Population für die Hauptauswertung umfasst alle randomisierten Personen mit unterzeichneter Einwilligungserklärung entsprechend der erfolgten Zuteilung bei Randomisierung, unabhängig davon, ob eine Behandlung begonnen wurde. Die Eingeschlossenen werden gemäß dem Behandlungsarm und dem Strata, dem sie bei der Randomisierung zugewiesen wurden, analysiert. Das FAS wird für die Analysen aller Wirksamkeitsendpunkte und für die Charakterisierung zu Beginn der Studie verwendet. Zwei Patienten wurden zwar randomisiert, wegen Problemen bei der Einwilligungserklärung aber von der Auswertung ausgeschlossen.

- Midostaurin:  $n=360$
- Placebo:  $n=357$



Safety Set, SAS: Die Population für die Sicherheitsauswertung umfasst alle Personen mit unterzeichneter Einwilligungserklärung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bekamen. Alle wurden dem Arm zugeordnet, dessen Studienmedikation sie erhalten hatten. Auch die Auflistung der Medikamentenexposition basiert auf dieser Analysepopulation. Weil 37 Patientinnen und Patienten weder Midostaurin noch Placebo erhalten hatten, wurden sie von der Auswertung ausgeschlossen. Zwei Menschen, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, erhielten Midostaurin. Sie wurden für die Auswertung der Sicherheit dem Midostaurin-Arm zugeteilt.

- Midostaurin: n=345
- Placebo: n=335

### **Statistische Modelle und Tests**

P-Werte wurden teils einseitig, teils zweiseitig angegeben. Für die primäre Analyse des primären Endpunkts „Gesamtüberleben“ wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) stratifiziert nach FTL3-Mutation berechnet. Dazu wird der einseitige p-Wert angegeben. Darüber hinaus wird mittels Cox-Proportional-Hazards-Regression, ebenfalls stratifiziert für FTL3-Mutation, das HR mit zweiseitigen Konfidenzintervallen berechnet. Die Konfidenzintervalle werden nach der Methode von Wald berechnet. Die zentrale Annahme der Proportionalität der Hazards in beiden Behandlungsarmen wurde grafisch als auch mittels Interaktionstermen zwischen Behandlung und Beobachtungszeit untersucht.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,5 % wurde kontrolliert, indem für die Interimsanalyse ein p-Wert von kleiner 0,005 vorgesehen war. Die Auswertung der Interimsanalyse ergab einen p-Wert von 0,0126, worauf das DSMB die Fortführung der Studie ohne Änderungen empfahl. Für die finale Analyse war laut SAP geplant, die nach der Interimsanalyse verbleibende Irrtumswahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung der final beobachteten OS-Ereignisse anzusetzen. Den Unterlagen ist nicht zu entnehmen, welche Irrtumswahrscheinlichkeit für die finale Analyse (unter Beibehaltung der Gesamtirrtumswahrscheinlichkeit von 2,5 %) bei Berücksichtigung der finalen Ereigniszahl abgeleitet wurde.

Für die Analyse der sekundären Endpunkte wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit nicht kontrolliert. Die Tests erfolgten somit nicht konfirmatorisch.

Für den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ (DFS) wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) stratifiziert für die FTL3-Mutation berechnet. Dazu wird der zweiseitige p-Wert angegeben. Das mediane Überleben mit 95%-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley von 1982 ermittelt. Kaplan-Meier-Schätzer wurden für jeden Zeitpunkt alle sechs Monate ermittelt (Greenwood-Formel). Darüber hinaus wird mittels Cox-Proportional-Hazards-Regression, ebenfalls stratifiziert für FTL3-Mutation, das HR mit zweiseitigem 95%-KI nach der Methode von Wald berechnet.

Zum Endpunkt „Komplettremission“ werden zudem die absolute Anzahl der Betroffenen sowie der Anteil in Prozent dargestellt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird angegeben als Differenz der Anteile mit Wald-95%-Konfidenzintervall. Der einseitige p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, wobei nach FLT3-Mutation stratifiziert adjustiert wurde.

Zum Endpunkt „Stammzelltransplantationen“ werden keine Analysen im SAP a priori spezifiziert. Im Studienbericht wird beschrieben, dass die absolute Anzahl sowie der Anteil in Prozent stratifiziert nach FLT3-Mutation für jede Art der Stammzelltransplantation dargestellt wird. Der

Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wird angegeben als Differenz der Anteile mit Wald-95%-Konfidenzintervall. Der zweiseitige p-Wert wurde auf Basis eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests ermittelt, wobei auf die FLT3-Strata adjustiert wurde.

Zur Endpunktkategorie „Sicherheit“ wird im Dossier aufgrund der eingeschränkten Erfassung in Nordamerika in den Auswertungen nach Regionen (Nordamerika und alle anderen Regionen) unterschieden. Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 werden für alle Zentren berichtet, Ereignisse aller Grade werden für alle Zentren außer Nordamerika berichtet. Ergänzend zu den Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse aus dem Studienbericht wurde im Modul 4 zusätzlich das Relative Risiko (RR) als Risikoschätzer angegeben.

Zusätzlich zu der a priori geplanten und im Studienbericht dargestellten Auswertung der Endpunkte führte der pU für das Herstellerdossier weitere Analysen durch. Er berechnete für die Subgruppenanalysen Interaktionstests und führte ergänzende Untersuchungen für statistisch signifikante Ergebnisse der Subgruppenanalysen durch. Für die „Komplettremission“ und „Sicherheitsendpunkte“ berechnete er zusätzliche relative Risiken zu verschiedenen Zeitpunkten der Studienbehandlung. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden primär die Ergebnisse der a priori geplanten Analyse berücksichtigt. Post-hoc-Analysen wurden ausschließlich aufgeführt, sofern sie zusätzliche Auswertungen der Studiendaten beinhalteten, die nicht im Studienbericht dokumentiert worden waren.

### **Datenzensierungen**

Als Sensitivitätsanalysen sowohl für den primären Endpunkt als auch für sekundäre Endpunkte wurden Analysen mit verschiedenen Populationen durchgeführt. Sofern der betreffende Endpunkt als bewertungsrelevant eingeschätzt wurde, wurden die dargelegten Zensierungsregeln in Tabelle 7 und 8 dargelegt.

#### Imputationen fehlender Datumsangaben

Fehlende Werte wurden auf Datenbankebene und anhand folgender Regel imputiert: Mitte des Monats, wenn der Tag fehlt (MM/15/JJJJ) oder die Mitte des Jahres, wenn Tag und Monat fehlen (06/30/yyyy). Vollständig fehlende Datumsangaben wurden in der Datenbank leer gelassen. Wurde ein Todesfall ohne entsprechendes Datum dokumentiert, wurde das Startdatum des Dokumentationszeitraums, in dem der Tod dokumentiert wurde, als Todeszeitpunkt angegeben.

### **Sensitivitätsanalysen**

Verschiedene Sensitivitätsanalysen waren vordefiniert. Sofern diese als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschätzt wurden, wurde die Operationalisierung in den Tabellen 7 und 8 vorgenommen.

### **Subgruppenanalysen**

Zum Erfassen der Homogenität des Behandlungseffekts wurden für den primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) Subgruppenanalysen durchgeführt. Für jede Subgruppe wurde der Behandlungseffekt separat erfasst. HR und dazugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden durch Forest-Plots dargestellt. Die Durchführung von Interaktionstests war nicht geplant.

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Für die Studie RATIFY wurden 3279 Patienten gescreent, davon wurden 719 Patienten randomisiert einem Behandlungsarm mit Midostaurin oder einer Placebo-Kontrollgruppe zugewiesen, davon wurden zwei Patienten aufgrund von Problemen mit der Einwilligung ausgeschlossen. Damit konnten 717 Patienten in die Auswertungen eingeschlossen werden (360 in der Interventions-, 357 in der Kontrollgruppe). In den nordamerikanischen Zentren wurden 236 (33 %) der Patienten eingeschlossen, 481 (67 %) in den übrigen Zentren.

In der Interventionsgruppe erhielten fünf Patienten keine Behandlung, in der Kontrollgruppe drei Patienten, 709 Patienten erhielten mindestens eine Behandlung in der Induktionsphase. Mindestens eine Behandlung in der Konsolidierungsphase erhielten 441 Patienten, 232 Patienten (129 in der Interventions-, 103 in der Kontrollgruppe) erhielten alle Behandlungen der Konsolidierungsphase. Eine Erhaltungstherapie erhielten 205 Patienten (120 in der Interventions-, 85 in der Kontrollgruppe), 120 Patienten (69 in der Interventions-, 51 in der Kontrollgruppe) erhielten alle laut Protokoll vorgesehenen Behandlungen (Abbildung 2).

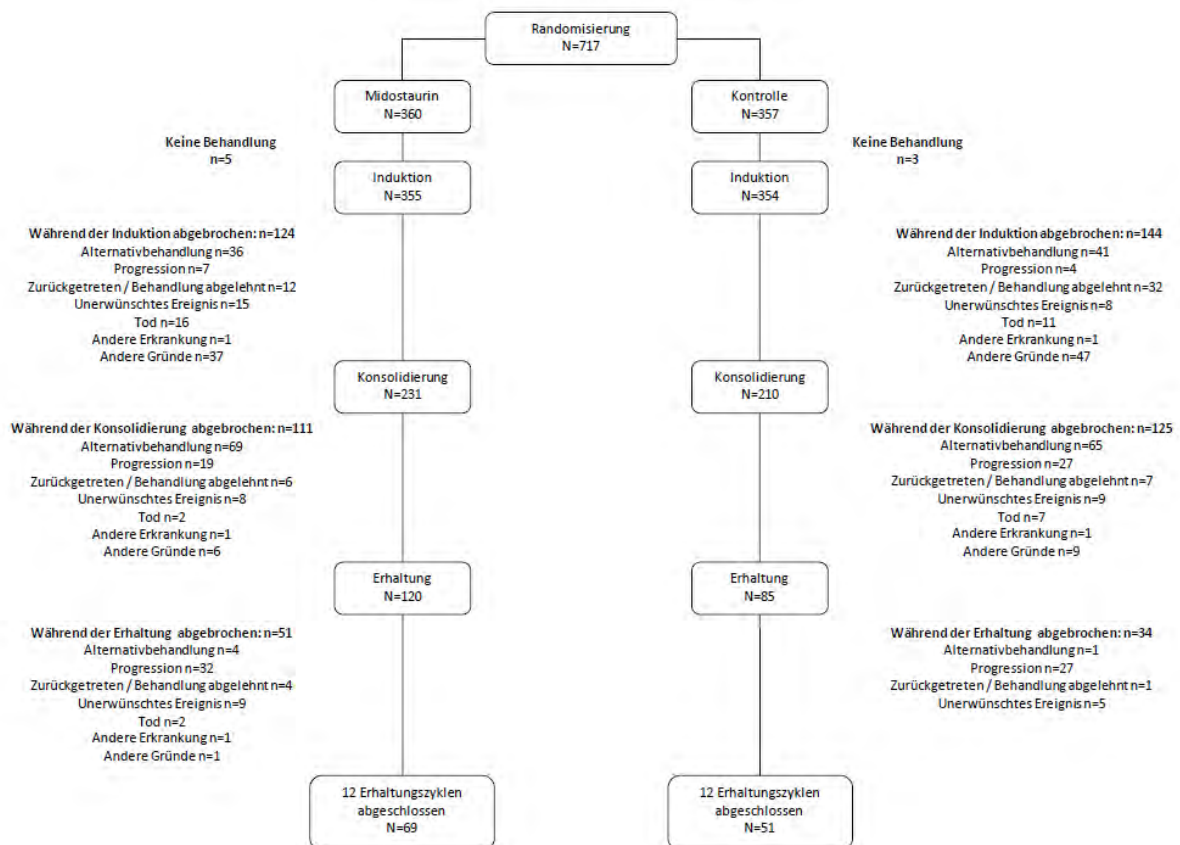


Abbildung 2: Patientenfluss der Studie RATIFY

Der Anteil von Patienten mit einem vorzeitigen Abbruch der vorgesehenen Therapie war in beiden Studiengruppen hoch: 79 % in der Interventionsgruppe und 85 % in der Kontrollgruppe. Der mit 30 % in beiden Gruppen häufigste Grund für den Abbruch der vorgesehenen Therapie war der Beginn einer alternativen Therapie (inklusive Stammzelltherapie) gefolgt von Progress/Rezidiv der Erkrankung. Unerwünschte Ereignisse führten bei 9 % der Patienten der Interventionsgruppe und 6 % der Patienten der Kontrollgruppe zum Abbruch. Zum Abbruch kam es überwiegend in der Induktions- und Konsolidierungsphase (Tabelle 10).

*Tabelle 10: Allgemeine Angaben*

<b>Studie</b>	<b>Midostaurin</b>	<b>Kontrolle</b>
<i>Randomisiert, n</i>	360	357
<i>Behandelt, n (%)</i>	355 (98,6)	354 (99,2)
<i>Behandlung, n (%)</i>		
Per Protokoll	69 (19,2)	52 (14,6)
Abgebrochen vor Behandlungsende	286 (79,4)	302 (84,6)
Induktionsphase	124 (33,4)	144 (40,3)
Konsolidierungsphase	111 (30,8)	125 (35,0)
Erhaltungsphase	51 (14,2)	34 (9,5)
<i>Primärer Grund für Therapieabbruch, n (%)</i>		
Alternative Therapie*	109 (30,3)	107 (30,0)
Progression/Rezidiv während Behandlung	58 (16,1)	58 (16,2)
Patientenwunsch	22 (6,1)	40 (11,2)
Unerwünschte Ereignisse	32 (8,9)	22 (6,2)
Verstorben während Studie	18 (5,0)	18 (5,0)
Abbruch aufgrund anderer Erkrankung	3 (0,8)	2 (0,6)
Andere	44 (12,2)	55 (15,4)
<i>Zeit von Randomisierung bis Datenschnitt, Monate</i>		
Mittelwert (SD)	60,2 (10,11)	60,1 (10,06)
Median (min; max)	60,2 (42; 81)	60,2 (42; 79)

\* Alternative Therapie konnte eine Stammzelltransplantation sein.

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation war 45 Jahre. Der Anteil von Frauen war in der Kontrollgruppe etwas höher als in der Interventionsgruppe (59 % versus 52 %). In der Kontrollgruppe waren mehr Patienten mit extramedullärer Beteiligung als in der Interventionsgruppe (23,5 % versus 15,8 %). Die Patienten in beiden Gruppen hatten überwiegend einen ECOG-Status von 0 oder 1 (90 % bzw. 87 %). Weitere Krankheitscharakteristika und der FLT3-Status waren ähnlich verteilt in den beiden Studienarmen (Tabelle 11). Der Gebrauch von Begleitmedikationen war vergleichbar in den beiden Studiengruppen. Die am häufigsten eingesetzten Begleitmedikationen in beiden Gruppen (> 40 %) waren Vancomycin, Furosemid, Aciclovir, Ondansetron, Paracetamol und Pantoprazol.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Midostaurin N=360	Kontrolle N=357
<i>Alter in Jahren</i>		
MW (SD)	44,9 (10,41)	45,5 (10,84)
Median (min;max)	47,0 (19;59)	48,0 (18;60)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	174 (48,3)	145 (40,6)
Weiblich	186 (51,7)	212 (59,4)
<i>Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)</i>		
n	360	357
MW (SD)	2 (0,29)	1,9 (0,28)
Median (min;max)	1,9 (1;3)	1,9 (1;3)
<i>ECOG/Zubrod-Status, n (%)</i>		
0	164 (45,6)	142 (39,8)
1	159 (44,2)	168 (47,1)
2	29 (8,1)	36 (10,1)
3	6 (1,7)	9 (2,5)
4	2 (0,6)	2 (0,6)
<i>Ethnizität, n (%)</i>		
Weiß	147 (40,8)	128 (35,9)
Schwarz, Afroamerikaner	8 (2,2)	9 (2,5)
Asien	8 (2,2)	5 (1,4)
Amerikanischer / Kanadischer Ureinwohner	0	1 (0,3)
Andere	1 (0,3)	2 (0,6)
Mehr als eine	2 (0,6)	1 (0,3)
Unbekannt	194 (53,9)	211 (59,1)
<i>Region, n (%)</i>		
Nordamerika	121 (33,6)	115 (32,2)
Andere	239 (66,4)	242 (67,8)
<i>Klinischer Beginn der AML, n (%)</i>		
De novo	343 (95,3)	338 (94,7)
Behandlungsassoziiert	0	2 (0,6)
MDS-assoziiert	14 (3,9)	16 (4,5)
Keine Angabe	3 (0,8)	1 (0,3)
<i>Zeit seit der ersten pathologischen Diagnose (Tage)</i>		
n	359	356
MW (SD)	9,4 (77,25)	14,6 (174,28)
Median (min; max)	5,0 (-58 <sup>#</sup> ; 1465)	5,0 (1; 3293)
<i>WHO-Klassifikation, n (%)</i>		
AML mit t(8;21) (q22;q22)	14 (3,9)	7 (2,0)
AML mit inv(16) (p13q22) oder t(16;16) (p13;q22)	11 (3,1)	14 (3,9)
AML mit 11q23-(MLL)-Veränderungen	5 (1,4)	6 (1,7)
AML mit Dysplasie verschiedener Zelllinien nach vorheriger MDS	8 (2,2)	9 (2,5)
AML mit Dysplasie verschiedener Zelllinien ohne vorherige MDS	49 (13,6)	49 (13,7)
Akute basophile Leukämie	0	0
Akute Panmyelosis mit Myelofibrose	1 (0,3)	0
Myeloisches Sarkom	1 (0,3)	1 (0,3)
Andere*	253 (70,3)	256 (71,7)
Keine Angabe	18 (5,0)	15 (4,2)

<b>Studie</b>	<b>Midostaurin N=360</b>	<b>Kontrolle N=357</b>
<i>FAB-Klassifikation, n (%)</i>		
Undifferenzierte akute myeloische Leukämie (M0)	15 (4,2)	11 (3,1)
Akute myeloische Leukämie ohne Reifung (M1)	80 (22,2)	85 (23,8)
Akute myeloische Leukämie mit Reifung (M2)	73 (20,3)	65 (18,2)
Akute myelomonozytische Leukämie (M4)	101 (28,1)	86 (24,1)
Akute monozytische Leukämie (M5)	67 (18,6)	79 (22,1)
Akute erythroide Leukämie (M6)	1 (0,3)	3 (0,8)
Akute megakaryoblastische Leukämie (M7)	1 (0,3)	0
Andere	17 (4,7)	21 (5,9)
Keine Angabe	5 (1,4)	7 (2,0)
<i>Extramedulläre Beteiligung, n (%)</i>		
Extramedulläre Beteiligung jedweder Art	57 (15,8)	84 (23,5)
Zentrales Nervensystem	1 (0,3)	2 (0,6)
Peripheres Nervensystem	1 (0,3)	0
Hypertrophie der Mundschleimhaut	38 (10,6)	49 (13,7)
Mediastinale Raumforderung	3 (0,8)	3 (0,8)
Haut	8 (2,2)	16 (4,5)
Andere	12 (3,3)	25 (7,0)
Keine Angabe	1 (0,3)	1 (0,3)
<i>Auerstäbchen, n (%)</i>		
Keine	220 (61,1)	228 (63,9)
Vorhanden	100 (27,8)	102 (28,6)
Nicht untersucht	22 (6,1)	19 (5,3)
Keine Angabe	18 (5,0)	8 (2,2)
<i>FLT3-Mutationen, n (%)</i>		
TKD	83 (23,1)	80 (22,4)
ITD (inkl. Patienten mit TKD und ITD)	276 (76,7)	274 (76,8)
Allelverhältnis < 0,7	164 (45,6)	165 (46,2)
Allelverhältnis ≥ 0,7	112 (31,1)	109 (30,5)
Keine FLT-Mutation	1 (0,3)	3 (0,8)
<i>ITD-Allelverhältnis</i>		
N	276	273
Keine Angabe	0	1
MW (SD)	1,09 (2,179)	1,42 (3,011)
Median (min; max)	0,61 (0,0; 18,1)	0,61 (0,1; 25,2)
<i>ITD-Allelverhältnis nach Kategorie, n (%)</i>		
n	276	274
< 0,05 %	2 (0,7)	0
≥ 0,05 % bis 0,50 %	107 (38,8)	99 (36,1)
≥ 0,50 % bis < 0,7 %	55 (19,9)	65 (23,7)
≥ 0,7 %	112 (40,6)	109 (39,8)
Keine Angabe	0	1 (0,4)
<i>Hämoglobin</i>		
n	345	347
MW (SD)	90,0 (18,96)	92,5 (17,29)
Median (min; max)	89,0 (23,0; 157,0)	91,0 (48,0; 161,0)
<i>Periphere Leukozytenzahl (10<sup>9</sup>/l)</i>		
N	351	350
MW (SD)	51,5 (52,94)	54,93 (57,48)
Median (min; max)	35,6 (0,6; 421,8)	33,5 (0,8; 329,8)

Studie	Midostaurin N=360	Kontrolle N=357
<i>Periphere Leukozytenzahl (10<sup>9</sup>/l) nach Kategorie, n (%)</i>		
< 50	217 (60,3)	207 (58,0)
≥ 50	134 (37,2)	143 (40,1)
Keine Angabe	9 (2,5)	7 (2,0)
<i>Periphere Thrombozytenzahl (10<sup>9</sup>/l)</i>		
N	348	349
MW (SD)	68,1 (69,02)	71,3 (63,8)
Median (min; max)	50,0 (2,0; 738,0)	50,0 (8,0; 444,0)

\* Die Kategorie "Andere" umfasste ein breites Spektrum unterschiedlicher Bezeichnungen, u. a. akute monozytische Leukämie (109 Patienten) und unklassifizierte AML (104 Patienten).

# Angabe aus CSR.

## 2.6.2 Mortalität

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod. Das Mortalitätsrisiko war in der Interventionsgruppe statistisch signifikant geringer als in der Kontrollgruppe [HR 0,774 (95%-KI 0,629; 0,953); p=0,0078]. Das Fünfjahres-Überleben lag in der Interventionsgruppe bei 51 %, in der Kontrollgruppe bei 43 % (Tabelle 12 und Abbildung 3). Das mediane Überleben unterscheidet sich zwischen den beiden Gruppen sehr deutlich, allerdings sind die Schätzer nicht valide aufgrund eines Plateaueffekts nach 36 Monaten, nachdem nur noch wenige Ereignisse auftraten.

Tabelle 12: Primärer Endpunkt Gesamtüberleben (ungeplanter Datenschnitt vom 01. April 2015)

Studie	Behandlungsgruppe		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin N=360	Kontrolle N=357	HR (95%-KI) <sup>#</sup>	p-Wert <sup>*</sup>
Ereignisse, n/N (%)	171 (47,5)	186 (52,1)	0,774 (0,629; 0,953)	0,0078
KM-Schätzer (95%-KI)				
12 Monate	0,76 (0,72; 0,81)	0,68 (0,62; 0,72)		
36 Monate	0,54 (0,49; 0,59)	0,47 (0,41; 0,52)		
60 Monate	0,51 (0,45; 0,56)	0,43 (0,38; 0,49)		
Median in Monaten (95%-KI) <sup>§</sup>	74,74 (31,54; n.b.)	25,59 (18,63; 42,87)		

# Cox-Regression nach FLT3-Stratum bei Randomisierung;

\* Einseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test nach FLT3-Stratum bei Randomisierung;

§ Median nicht valide aufgrund Plateaueffekts

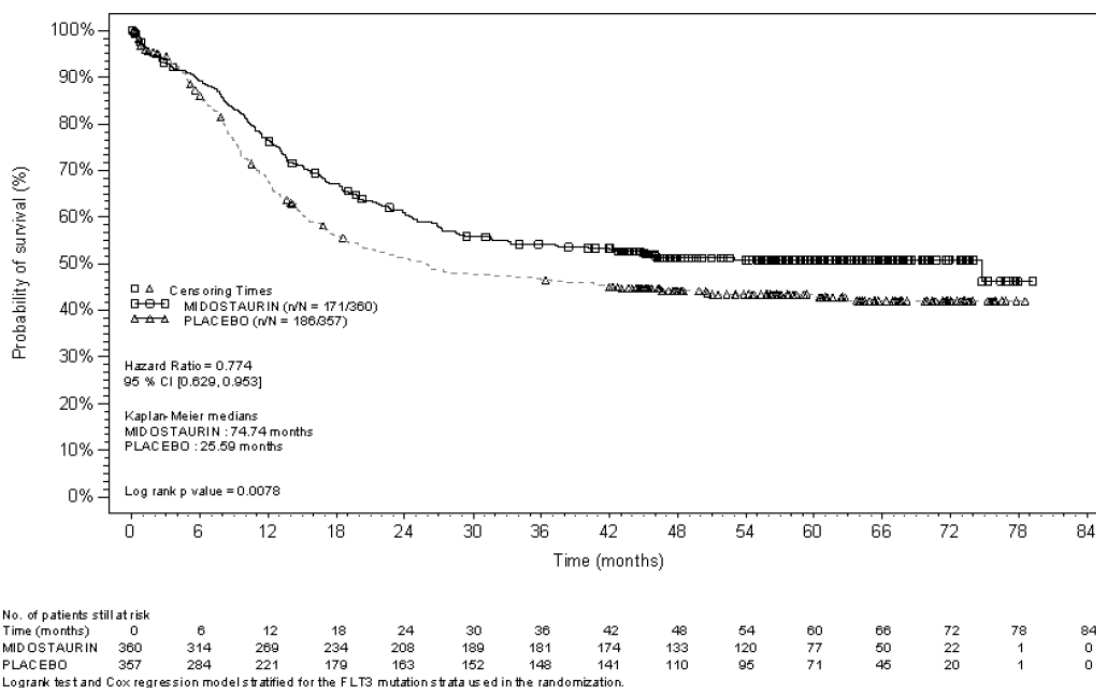


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben mit Zensurierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation wurde als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Risikoreduktion war tendenziell vergleichbar den Ergebnissen ohne Zensurierung, der Unterschied war aber nicht signifikant. Der Anteil an Zensurierungen war in den beiden Studiengruppen vergleichbar (80 % und 77 %) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Gesamtüberleben mit Zensurierung bei Stammzelltransplantation

Studie	Behandlungsgruppe		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin (N=360)	Kontrolle (N=357)	HR (95%-KI) <sup>#</sup>	p-Wert <sup>*</sup>
Ereignisse, n/N (%)	71 (19,7)	81 (22,7)	0,749 (0,544; 1,031)	0,0373
KM-Schätzer (95%-KI)				
12 Monate	0,82 (0,76; 0,86)	0,70 (0,63; 0,76)		
36 Monate	0,65 (0,57; 0,72)	0,58 (0,49; 0,65)		
60 Monate	0,64 (0,56; 0,71)	0,56 (0,47; 0,63)		
Median in Monaten (95%-KI)	n.b. (n.b.; n.b.)	n.b. (27,43; n.b.)		

<sup>#</sup> Cox-Regression nach FLT3-Stratum bei Randomisierung;

<sup>\*</sup> Einseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test nach FLT3-Stratum bei Randomisierung

### 2.6.3 Subgruppen

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben waren im Studienprotokoll verschiedene Subgruppenanalysen vorgesehen. Die Subgruppenanalyse für Geschlecht zeigt einen signifikanten Effekt für Männer, aber nicht für Frauen (Abbildung 4). Der Interaktionstest ist jedoch nicht signifikant (p=0,4059).



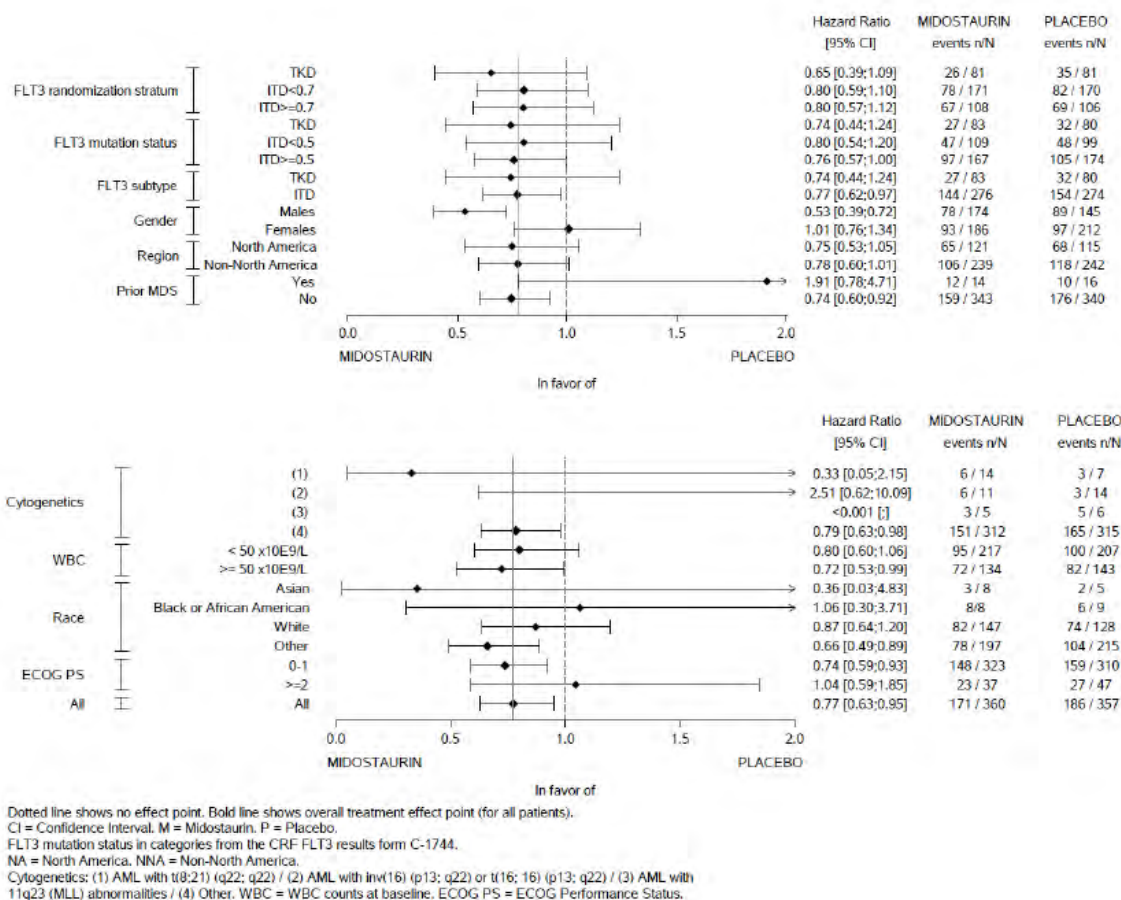


Abbildung 4: Ergebnisse für Gesamtüberleben in Subgruppen

### 2.6.4 Morbidität

Der Anteil von Komplettremissionen innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn war in der Interventionsgruppe mit 58,9 % höher als in der Kontrollgruppe mit 53,5 %, aber der Unterschied war nicht statistisch signifikant (Tabelle 14).

Tabelle 14: Komplettremission innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsbeginn

Studie	Behandlungsgruppe		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin N=360	Kontrolle N=357	Differenz der Anteile (95%-KI)#	p-Wert*
Komplettremission, n/N (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	0,05 (-0,02; 0,13)	0,073
Ende 1. Induktionsphase	186 (51,7)	154 (43,1)	0,09 (0,01; 0,16)	
Ende 2. Induktionsphase	14 (3,9)	26 (7,3)	-0,03 (-0,01; 0,02)	
In der Konsolidierungsphase	5 (1,4)	4 (1,1)	0,00 (-0,01; 0,02)	
Nach Behandlungsabbruch	7 (1,9)	7 (2,0)	-0,00 (-0,02; 0,02)	
Keine Komplettremission	148 (41,1)	166 (46,5)		

# Wald-95%-KI;

\* Einseitiger p-Wert nach Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert für FLT3-Stratum bei Randomisierung

Sensitivitätsanalysen ohne Einschränkung auf die ersten 60 Tage nach Behandlungsbeginn unterstützen das Ergebnis der Hauptauswertung. Unter Einbeziehung aller Komplettremissionen bis 30 Tage nach dem Behandlungsabbruch zeigt sich ebenfalls ein statistisch nicht signifikant höherer Anteil von Komplettremissionen in der Interventionsgruppe. Ein entsprechendes Ergebnis zeigt sich, wenn alle Komplettremissionen in der Induktionsphase berücksichtigt werden.

Das krankheitsfreie Überleben wurde erfasst als Zeit von der ersten Komplettremission bis zum Rezidiv oder Tod. Das mediane krankheitsfreie Überleben in der Interventionsgruppe war 26,7 Monate, in der Kontrollgruppe 15,5 Monate. Die Risikoreduktion zugunsten der Interventionsgruppe betrug 29 % (HR 0,71; 95%-KI: 0,55; 0,92) (Tabelle 15). Mit Zensierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation waren die Ergebnisse ähnlich (HR 0,76; 95%-KI: 0,55; 1,04).

*Tabelle 15: Krankheitsfreies Überleben*

Studie	Behandlungsgruppe		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin (N=360)	Kontrolle (N=357)	Hazard Ratio (95%-KI) <sup>#</sup>	p-Wert <sup>*</sup>
Patienten unter Risiko, n/N (%)	212 (58,9)	191 (53,5)		
Ereignisse, n (%)	109 (51,4)	114 (59,7)	0,709 (0,545; 0,923)	0,0051
Rezidiv	91 (42,9)	90 (47,1)		
Tod	18 (8,5)	24 (12,6)		
KM-Schätzer (95%-KI)				
12 Monate	0,71 (0,64; 0,76)	0,57 (0,49; 0,64)		
36 Monate	0,48 (0,41; 0,55)	0,40 (0,33; 0,48)		
60 Monate	0,48 (0,41; 0,54)	0,37 (0,29; 0,44)		
Median in Monaten (95%-KI)	26,74 (19,35; n.b.)	15,51 (11,33; 23,46)		

<sup>#</sup> Cox-Regression nach FLT3-Stratum bei Randomisierung;

<sup>\*</sup> Zweiseitiger p-Wert mittels Log-Rank-Test nach FLT3-Stratum bei Randomisierung

### Stammzelltransplantationen

Für den Endpunkt Stammzelltransplantationen wurden eine Reihe von Auswertungen durchgeführt. Dargestellt sind im Folgenden die Gesamthäufigkeit von Stammzelltransplantationen und die Häufigkeit nach Remissionsstatus (komplette Remission innerhalb von 60 Tagen) (Tabelle 16). Der Anteil von Patienten mit Stammzelltransplantation lag bei 59% in der Interventionsgruppe und bei 55% in der Kontrollgruppe.

*Tabelle 16: Häufigkeit von Stammzelltransplantationen*

Studie	Behandlungsgruppe		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin N=360	Kontrolle N=357	Differenz der Anteile (95%-KI) <sup>#</sup>	p-Wert <sup>*</sup>
Insgesamt, n/N (%)	214 (59,4)	197 (55,2)	0,04 (-0,03; 0,11)	0,250
Allogen, verwandt	95 (26,4)	67 (18,8)		
Allogen, nicht verwandt	89 (24,7)	108 (30,3)		
Autolog	2 (0,6)	1 (0,3)		
Nabelschnurblut	12 (3,3)	9 (2,5)		
Andere	16 (4,4)	12 (3,4)		

Studie	Behandlungsgruppe		Midostaurin vs. Kontrolle	
	Midostaurin N=360	Kontrolle N=357	Differenz der Anteile (95%-KI) <sup>#</sup>	p-Wert <sup>*</sup>
Stammzelltransplantationen nach Remissionsstatus (CR nach innerhalb 60 Tagen), n (%)				
SZT ohne komplette Remission (innerhalb von 60 Tagen)	86 (23,9)	89 (24,9)	-0,01 (-0,07; 0,05)	
SZT während CR (innerhalb von 60 Tagen)	80 (22,2)	69 (19,3)	0,03 (-0,03; 0,09)	
SZT nach Rezidiv (CR innerhalb von 60 Tagen)	48 (13,3)	39 (10,9)	0,02 (-0,02; 0,07)	
Sensitivitätsanalyse: Stammzelltransplantationen nach Remissionstatus (CR innerhalb von 30 Tagen nach Behandlungsabbruch), n (%)				
SZT ohne komplette Remission (innerhalb von 60 Tagen)	66 (18,3)	76 (21,3)	-0,03 (-0,09; 0,03)	
SZT während CR (innerhalb von 60 Tagen)	92 (25,6)	75 (21,0)	0,05 (-0,02; 0,11)	
SZT nach Rezidiv (CR innerhalb von 60 Tagen)	56 (15,6)	46 (12,9)	0,03 (-0,02; 0,08)	

<sup>#</sup> Wald-95%-KI;

<sup>\*</sup> Zweiseitiger p-Wert nach Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert für FLT3-Stratum bei Randomisierung

Die Auswertungen zur Dauer bis zur Stammzelltransplantation ergeben ein ähnliches Bild: der Zeitraum war vergleichbar in beiden Studiengruppen, mit Ausnahme der Subgruppe „Stammzelltransplantation nach Rezidiv“, in der die Zeit bis zur Stammzelltransplantation in der Interventionsgruppe länger war als in der Kontrollgruppe (Mittelwert/Median in Tagen: 506/499 versus 388/342; kein p-Wert angegeben).

## 2.6.5 Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie Lebensqualität wurden nicht erhoben.

## 2.6.6 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit basieren auf der Safety-Set-Population, die alle Patienten mit Einwilligungserklärung und mindestens einer Dosis der Studienmedikation umfasst. Ausgeschlossen von den Auswertungen wurden 37 Patienten, die weder die Studienmedikation noch das Placebo erhielten. Insgesamt erhielten 345 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und 335 Patienten mindestens eine Dosis des Placebos. Die mittlere und mediane Zeit von der Randomisierung bis zum Datenschnitt war in beiden Studiengruppen 60 Monate. Die mittlere Expositionsdauer waren 136 Tage (Median 42) in der Interventionsgruppe und 105 Tage (Median 34) in der Kontrollgruppe. In der Induktionsphase war die mittlere Expositionsdauer 13 (Median 14) Tage in beiden Studiengruppen, in der Erhaltungsphase 262 (Median 336) bzw. 251 (Median 336) Tage. In der Konsolidierungsphase war die mittlere Expositionsdauer der Interventionsgruppe 41 (Median 56) Tage versus 40 Tage (Median 43) in der Kontrollgruppe. Der Umfang der Chemotherapie bezüglich Dosierung und Dauer war vergleichbar

in den beiden Studiengruppen. In den nordamerikanischen Zentren wurden unerwünschte Ereignisse der CTC-Schweregrade 1 und 2 nicht erfasst (mit Ausnahme von 13 vordefinierten UE). In den anderen Studienzentren wurden alle unerwünschten Ereignisse dokumentiert.

Insgesamt war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in den beiden Studienarmen vergleichbar (Tabelle 17 und Tabelle 18). UE, die zum Studienabbruch führten, gab es bei 8,3 % der Patienten in der Interventions- und bei 5,3 % der Patienten der Kontrollgruppe.

*Tabelle 17: UE Grade 1–4 in der Studie RATIFY – alle Zentren außer Nordamerika*

<b>Patienten mit mindestens einem...</b>	<b>Midostaurin N=229</b>	<b>Kontrolle N=226</b>	<b>Relatives Risiko<sup>+</sup> (95%-KI) p-Wert<sup>*</sup></b>
<b>Insgesamt</b>	<b>N=229</b>	<b>N=226</b>	
UE, n (%) <sup>#</sup>	229 (100)	226 (100)	1,0 (n.b.; n.b.) n.b.
SUE, n (%)	106 (46,3)	117 (51,8)	0,894 (0,741; 1,079) 0,261
UE, das zum Studienabbruch führte, n (%)	19 (8,3)	12 (5,3)	1,563 (0,777; 3,143) 0,264
<b>Induktionsphase</b>	<b>N=229</b>	<b>N=222</b>	
UE, n (%) <sup>#</sup>	229 (100)	222 (100)	1,0 (n.b.; n.b.) n.b.
SUE, n (%)	81 (35,4)	92 (41,8)	0,854 (0,675; 1,079) 0,208
UE, das zum Studienabbruch führte, n (%)	7 (3,1)	3 (1,4)	2,262 (0,592; 8,637) 0,339
<b>Konsolidierungsphase</b>	<b>N=154</b>	<b>N=132</b>	
UE, n (%)	154 (100)	132 (100)	1,0 (n.b.) n.b.
SUE, n (%)	63 (40,9)	60 (45,5)	0,900 (0,690; 1,175) 0,473
UE, das zum Studienabbruch führte, n (%)	7 (4,5)	6 (4,5)	1,000 (0,345; 2,902) 1,000
<b>Erhaltungsphase</b>	<b>N=84</b>	<b>N=56</b>	
UE, n (%) <sup>#</sup>	83 (98,8)	56 (100)	0,988 (0,965; 1,012) 1,000
SUE, n (%)	17 (20,2)	12 (21,4)	0,944 (0,490; 1,822) 1,000
UE, das zum Studienabbruch führte, n (%)	6 (7,1)	3 (5,4)	1,333 (0,348; 5,113) 0,741

\* Angaben aus Modul 4;

\* Fisher's Exact Test;

# Patientenrelevanz nicht global für UE beurteilbar

Tabelle 18: UE Grade 3 und 4 in der Studie RATIFY – alle Zentren

Patienten mit mindestens einem...	Midostaurin N=345	Kontrolle N=335	Relatives Risiko <sup>+</sup> (95%-KI) p-Wert <sup>*</sup>
<b>Insgesamt</b>	<b>N=345</b>	<b>N=335</b>	
UE, n (%) <sup>#</sup>	344 (99,7)	335 (100)	0,997 (0,991; 1,003) 1,000
SUE, n (%)	162 (47,0)	163 (48,7)	0,965 (0,825; 1,129) 0,261
UE, das zum Studienabbruch führte, n (%)	21 (6,1)	15 (4,5)	1,359 (0,713; 2,592) 0,394
<b>Induktion</b>	<b>N=345</b>	<b>N=329</b>	
UE, n (%) <sup>#</sup>	344 (99,7)	329 (100)	0,997 (0,991; 1,003) 1,000
SUE, n (%)	113 (32,8)	116 (35,3)	0,929 (0,753; 1,147) 0,516
UE, das zum Studienabbruch führte, n (%)	10 (2,9)	5 (1,5)	1,907 (0,659; 5,521) 0,298
<b>Konsolidierung</b>	<b>N=227</b>	<b>N=205</b>	
UE, n (%) <sup>#</sup>	225 (99,1)	204 (99,5)	0,996 (0,981; 1,012) 1,000
SUE, n (%)	97 (42,7)	97 (47,3)	0,903 (0,733; 1,113) 0,383
UE, das zum Studienabbruch führte, n (%)	7 (3,1)	6 (2,9)	1,054 (0,360; 3,084) 1,000
<b>Erhaltung</b>	<b>N=120</b>	<b>N=85</b>	
UE, n (%) <sup>#</sup>	50 (41,7)	40 (47,1)	0,855 (0,650; 1,206) 0,477
SUE, n (%)	14 (11,7)	9 (10,6)	1,102 (0,500; 2,428) 1,000
UE, das zum Studienabbruch führte, n (%)	4 (3,3)	4 (4,7)	0,708 (0,182; 2,754) 0,721

<sup>+</sup> berechnet für Modul 4;

<sup>\*</sup> Fisher's Exact Test;

<sup>#</sup> Patientenrelevanz nicht global für UE beurteilbar

Bei den unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein Unterschied zuungunsten der Interventionsgruppe hinsichtlich der exfoliativen Dermatitis und der Hilfsmittel-assoziierten Infektionen, allerdings nicht homogen über alle Schweregrade und Therapiephasen. Bei vier Patienten musste die Medikation aufgrund einer exfoliativen Dermatitis, bei einem Patienten aufgrund von Hilfsmittel-assoziierten Infektionen abgesetzt werden. Darüber hinaus traten UE in den beiden Studiengruppen vergleichbar häufig auf. UE waren in der Induktions- und Konsolidierungsphase deutlich häufiger als in der Erhaltungsphase (Tabelle 19 und Tabelle 20).

*Tabelle 19: UE Grade 1–4 mit Häufigkeit  $\geq 10\%$  in der Studie RATIFY – alle Zentren außer Nordamerika*

Patienten mit ...	Midostaurin (n=229)	Kontrolle (n=226)	Relatives Risiko* (95%-KI) p-Wert*
<b>Insgesamt</b>	<b>N=229</b>	<b>N=226</b>	
Patienten mit häufigen UE, n (%)#	229 (100)	226 (100)	1,000 (n.b.; n.b.) n.b.
Thrombozytenzahl reduziert, n (%)	224 (97,8)	220 (97,3)	1,005 (0,976; 1,034) 0,770
Neutrophilenzahl reduziert, n (%)	221 (96,5)	221 (97,8)	0,987 (0,956; 1,018) 0,576
Hämoglobinwert erniedrigt, n (%)	224 (97,8)	220 (97,3)	1,005 (0,976; 1,034) 0,770
Fiebrige Neutropenie, n (%)	191 (83,4)	182 (80,5)	1,036 (0,950; 1,129) 0,465
Diarrhö, n (%)	161 (70,3)	162 (71,7)	0,981 (0,872; 1,103) 0,758
Exfoliative Dermatitis, n (%)	141 (61,6)	137 (60,6)	1,016 (0,877; 1,176) 0,848
Leukopenie, n (%)	54 (23,6)	58 (25,7)	0,919 (0,666; 1,2688) 0,664
Lymphopenie, n (%)	38 (16,6)	42 (18,6)	0,893 (0,599; 1,330) 0,623
Hilfsmittel-assoziierte Infektion, n (%)	55 (24,0)	39 (17,3)	1,392 (0,964; 2,009) 0,083
Hypokaliämie, n (%)	65 (28,4)	63 (27,9)	1,018 (0,759; 1,366) 0,917
Pneumonie, n (%)	39 (17,0)	39 (17,3)	0,987 (0,659; 1,478) 1,000
Erhöhte ALT-Werte, n (%)	81 (35,4)	75 (33,2)	1,066 (0,826; 1,375) 0,693
<b>Induktion</b>	<b>N=229</b>	<b>N=222</b>	
Patienten mit häufigen UE, n (%)#	229 (100,0)	222 (100,0)	1,000 (n.b.; n.b.) n.b.
Thrombozytenzahl reduziert, n (%)	219 (95,6)	213 (95,9)	0,997 (0,959; 1,036) 1,000
Neutrophilenzahl reduziert, n (%)	210 (91,7)	209 (94,1)	0,974 (0,926; 1,025) 0,361
Hämoglobinwert erniedrigt, n (%)	221 (96,5)	210 (94,6)	1,020 (0,980; 1,062) 0,366
Fiebrige Neutropenie, n (%)	172 (75,1)	171 (77,0)	0,975 (0,879; 1,081) 0,660
Diarrhö, n (%)	148 (64,6)	150 (67,6)	0,957 (0,838; 1,092) 0,551
Exfoliative Dermatitis, n (%)	123 (53,7)	108 (48,6)	1,104 (0,921; 1,323) 0,301

Patienten mit ...	Midostaurin (n=229)	Kontrolle (n=226)	Relatives Risiko* (95%-KI) p-Wert*
Leukopenie, n (%)	42 (18,3)	51 (23,0)	0,798 (0,555; 1,149) 0,245
Lymphopenie, n (%)	23 (10,0)	32 (14,4)	0,697 (0,421; 1,152) 0,195
Hilfsmittel-assoziierte Infektion, n (%)	26 (11,4)	24 (10,8)	1,050 (0,622; 1,772) 0,882
Hypokaliämie, n (%)	45 (19,7)	54 (24,3)	0,808 (0,569; 1,146) 0,256
Pneumonie, n (%)	27 (11,8)	27 (12,2)	0,969 (0,588; 1,599) 1,000
Erhöhte ALT-Werte, n (%)	44 (19,2)	51 (23,0)	0,836 (0,584; 1,197) 0,356
<b>Konsolidierung</b>	<b>N=154</b>	<b>N=132</b>	
Patienten mit häufigen UE, n (%)#	154 (100,0)	132 (100,0)	1,000 (n.b.; n.b.) n.b.
Thrombozytenzahl reduziert, n (%)	152 (98,7)	129 (97,7)	1,010 (0,978; 1,042) 0,665
Neutrophilenzahl reduziert, n (%)	149 (96,8)	129 (97,7)	0,990 (0,952; 1,029) 0,729
Hämoglobinwert erniedrigt, n (%)	152 (98,7)	129 (97,7)	1,010 (0,978; 1,042) 0,665
Fiebrige Neutropenie, n (%)	95 (61,7)	75 (56,8)	1,086 (0,894; 1,318) 0,469
Diarrhö, n (%)	57 (37,0)	48 (36,4)	1,018 (0,750; 1,382) 1,000
Exfoliative Dermatitis, n (%)	54 (35,1)	55 (41,7)	0,826 (0,614; 1,112) 0,223
Leukopenie, n (%)	30 (19,5)	29 (22,0)	0,887 (0,563; 1,397) 0,661
Lymphopenie, n (%)	21 (13,6)	25 (18,9)	0,720 (0,423; 1,225) 0,259
Hilfsmittel-assoziierte Infektion, n (%)	36 (23,4)	15 (11,4)	2,057 (1,180; 3,586) 0,009
Hypokaliämie, n (%)	37 (24,0)	24 (18,2)	1,321 (0,836; 2,089) 0,249
Pneumonie, n (%)	18 (11,7)	19 (14,4)	0,812 (0,445; 1,482)
Erhöhte ALT-Werte, n (%)	54 (35,1)	36 (27,3)	1,286 (0,904; 1,828) 0,163
<b>Erhaltung</b>	<b>N=84</b>	<b>N=56</b>	
Patienten mit häufigen UE, n (%)#	83 (98,8)	56 (100)	0,988 (0,965; 1,012) 1,000
Thrombozytenzahl reduziert, n (%)	40 (47,6)	35 (62,5)	0,762 (0,563; 1,031) 0,119

Patienten mit ...	Midostaurin (n=229)	Kontrolle (n=226)	Relatives Risiko* (95%-KI) p-Wert*
Neutrophilenzahl reduziert, n (%)	31 (36,9)	25 (44,6)	0,827 (0,552; 1,238) 0,383
Hämoglobinwert erniedrigt, n (%)	49 (58,3)	39 (69,6)	0,838 (0,652; 1,076) 0,213
Diarrhö, n (%)	21 (25,0)	13 (23,2)	1,077 (0,589; 1,969) 0,843
Exfoliative Dermatitis, n (%)	10 (11,9)	10 (17,9)	0,667 (0,297; 1,497) 0,336
Leukopenie, n (%)	13 (15,5)	8 (14,3)	1,083 (0,480; 2,443) 1,000
Lymphopenie, n (%)	14 (16,7)	5 (8,9)	1,867 (0,712; 4,892) 0,218
Erhöhte ALT-Werte, n (%)	26 (31,0)	12 (21,4)	1,444 (0,797; 2,618) 0,248

\* berechnet für Modul 4;

\* Fisher's Exact Test;

# Patientenrelevanz nicht global für UE beurteilbar

**Tabelle 20: UE Grade 3 und 4 mit Häufigkeit  $\geq 10\%$  in der Studie RATIFY – alle Zentren**

Patienten mit ...	Midostaurin (n=345)	Kontrolle (n=335)	Relatives Risiko* (95%-KI) p-Wert*
<b>Insgesamt</b>	<b>N=345</b>	<b>N=335</b>	
Patienten mit häufigen UE, n (%)#	344 (99,7)	335 (100,0)	0,997 (0,991; 1,003) 1,000
Thrombozytenzahl reduziert, n (%)	337 (97,7)	325 (97,0)	1,007 (0,982; 1,032) 0,639
Neutrophilenzahl reduziert, n (%)	329 (95,4)	326 (97,3)	0,980 (0,952; 1,009) 0,222
Hämoglobinwert erniedrigt, n (%)	321 (93,0)	297 (88,7)	1,049 (1,000; 1,101) 0,061
Fiebrige Neutropenie, n (%)	287 (83,2)	279 (83,3)	0,999 (0,934; 1,069) 1,000
Diarrhö, n (%)	54 (15,7)	51 (15,2)	1,028 (0,723; 1,462) 0,916
Exfoliative Dermatitis, n (%)	47 (13,6)	26 (7,8)	1,755 (1,114; 2,766) 0,018
Leukopenie, n (%)	92 (26,7)	101 (30,1)	0,884 (0,696; 1,123) 0,349
Lymphopenie, n (%)	68 (19,7)	76 (22,7)	0,869 (0,650; 1,162) 0,350
Hilfsmittel-assoziierte Infektion, n (%)	56 (16,2)	34 (10,1)	1,599 (1,073; 2,383) 0,023
Hypokaliämie, n (%)	47 (13,6)	57 (17,0)	0,801 (0,561; 1,143) 0,242
Pneumonie, n (%)	45 (13,0)	47 (14,0)	0,930 (0,636; 1,360) 0,737



Patienten mit ...	Midostaurin (n=345)	Kontrolle (n=335)	Relatives Risiko <sup>+</sup> (95%-KI) p-Wert <sup>*</sup>
Erhöhte ALT-Werte, n (%)	44 (12,8)	32 (9,6)	1,335 (0,869; 2,052) 0,223
<b>Induktion</b>	<b>N=345</b>	<b>N=329</b>	
Patienten mit häufigen UE, n (%) <sup>#</sup>	344 (99,7)	329 (100,0)	0,997 (0,991; 1,003) 1,000
Thrombozytenzahl reduziert, n (%)	332 (96,2)	315 (95,7)	1,005 (0,957; 1,037) 0,845
Neutrophilenzahl reduziert, n (%)	317 (91,9)	311 (94,5)	0,972 (0,933; 1,012) 0,221
Hämoglobinwert erniedrigt, n (%)	304 (88,1)	267 (81,2)	1,086 (1,018; 1,159) 0,014
Fiebrige Neutropenie, n (%)	259 (75,1)	259 (78,7)	0,954 (0,878; 1,036) 0,274
Diarrhö, n (%)	43 (12,5)	43 (13,1)	0,954 (0,643; 1,415) 0,819
Exfoliative Dermatitis, n (%)	40 (11,6)	22 (6,7)	1,734 (1,054; 2,852) 0,033
Leukopenie, n (%)	78 (22,6)	86 (26,1)	0,865 (0,662; 1,129) 0,323
Lymphopenie, n (%)	47 (13,6)	55 (16,7)	0,815 (0,569; 1,167) 0,283
Hypokaliämie, n (%)	37 (10,7)	43 (13,1)	0,821 (0,543; 1,240) 0,404
Pneumonie, n (%)	32 (9,3)	33 (10,0)	0,925 (0,582; 1,468) 0,795
<b>Konsolidierung</b>	<b>N=227</b>	<b>N=205</b>	
Patienten mit häufigen UE, n (%) <sup>#</sup>	225 (99,1)	204 (99,5)	0,996 (0,981; 1,012) 1,000
Thrombozytenzahl reduziert, n (%)	223 (98,2)	199 (97,1)	0,979 (0,948; 1,012) 0,268
Neutrophilenzahl reduziert, n (%)	218 (96,0)	201 (98,0)	0,979 (0,948; 1,012) 0,268
Hämoglobinwert erniedrigt, n (%)	194 (85,5)	167 (81,5)	1,049 (0,964; 1,142) 0,299
Fiebrige Neutropenie, n (%)	141 (62,1)	120 (58,5)	1,061 (0,910; 1,237) 0,491
Leukopenie, n (%)	54 (23,8)	60 (29,3)	0,813 (0,593; 1,114) 0,229
Lymphopenie, n (%)	46 (20,3)	53 (25,9)	0,784 (0,554; 1,109) 0,171
Hilfsmittel-assoziierte Infektion, n (%)	39 (17,2)	16 (7,8)	2,201 (1,270; 3,817) 0,004
Pneumonie, n (%)	16 (7,0)	22 (10,7)	0,657 (0,355; 1,216) 0,233

Patienten mit ...	Midostaurin (n=345)	Kontrolle (n=335)	Relatives Risiko <sup>+</sup> (95%-KI) p-Wert <sup>*</sup>
<b>Erhaltung</b>	<b>N=120</b>	<b>N=85</b>	
Patienten mit häufigen UE, n (%) <sup>#</sup>	50 (41,7)	40 (47,1)	0,885 (0,650; 1,206) 0,477
Thrombozytenzahl reduziert, n (%)	2 (1,7)	13 (15,3)	0,109 (0,025; 0,470) 0,000

<sup>+</sup> berechnet für Modul 4;

<sup>\*</sup> Fisher's Exact Test;

<sup>#</sup> Patientenrelevanz nicht global für UE beurteilbar

Im Rahmen der Studie wurden einige unerwünschte Ereignisse als besonders relevant definiert (Tabelle 21 und Tabelle 22). Insgesamt war die Häufigkeit dieser UE in den beiden Studiengruppen vergleichbar. Herzinsuffizienz, Hyperthyroidismus, Reproduktionstoxizität (1 % für die Grade 1–4 bzw. unter 1 % für die Grade 3–4) und Lungenödeme, Kardiomyopathien (unter 1 %) waren in beiden Gruppen selten. Die höhergradigen Hauttoxizitäten (überwiegend exfoliative Dermatitis) traten häufiger in der Interventionsgruppe auf. Bezogen auf die besonders relevanten UE in der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungsphase ergibt sich ein ähnliches Bild. Auch die Häufigkeit der besonders relevanten UE ist in der Erhaltungsphase deutlich niedriger als in der Induktions- und Konsolidierungsphase.

*Tabelle 21: Besonders relevante UE Grade 1 bis 4 in der Studie RATIFY – alle Zentren außer Nordamerika*

Patienten mit... n (%)	Midostaurin N=229	Kontrolle N=226	Relatives Risiko <sup>+</sup> (95%-KI) p-Wert <sup>*</sup>
Nierentoxizität	10 (4,4)	5 (2,2)	-
Hämatologische Toxizität			
Anämien	224 (97,8)	220 (97,3)	-
Leukopenien	229 (100)	226 (100)	-
Thrombozytopenie	224 (97,8)	220 (97,3)	-
Kardiale Toxizität			
Arrhythmien	67 (29,3)	59 (26,1)	-
Gastrointestinale Toxizität			
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	219 (95,6)	207 (91,6)	-
Blutungen	17 (7,4)	16 (7,1)	-
Lebertoxizität	120 (52,4)	111 (49,1)	-
Lungentoxizität			
Interstitielle Lungenerkrankung	31 (13,5)	32 (14,2)	-
Infektionen	160 (69,9)	156 (69,0)	1,012 (0,896; 1,143) 0,919
Blutungen	135 (59,0)	130 (57,5)	1,025 (0,877; 1,197) 0,776
QT-Intervall Verlängerung	55 (24,0)	48 (21,2)	1,131 (0,804; 1,590) 0,503
Hauttoxizitäten	156 (68,1)	153 (67,7)	1,006 (0,887; 1,142) 1,000

<sup>+</sup> Für einige UE wurde im Modul 4 das RR angegeben;

<sup>\*</sup> Fisher's Exact Test

Tabelle 22: Besonders relevante UE Grade 3 und 4 in der Studie RATIFY – alle Zentren

Patienten mit... n (%)	Midostaurin N=345	Kontrolle N=335	Relatives Risiko <sup>+</sup> (95%-KI) p-Wert <sup>*</sup>
Nierentoxizität	16 (4,6)	8 (2,4)	-
Hämatologische Toxizität			
Anämien	321 (93,0)	297 (88,7)	-
Leukopenien	344 (99,7)	335 (100)	-
Thrombozytopenie	337 (97,7)	326 (97,3)	-
Kardiale Toxizität			
Arrhythmien	27 (7,8)	23 (6,9)	-
Gastrointestinale Toxizität			
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	80 (23,3)	82 (24,5)	-
Blutungen	9 (2,6)	8 (2,4)	-
Lebertoxizität	81 (23,5)	66 (19,7)	-
Lungentoxizität			
Interstitielle Lungenerkrankung	25 (7,2)	24 (7,2)	-
Infektionen	187 (54,2)	176 (52,5)	1,032 (0,896; 1,187) 0,701
Blutungen	41 (11,9)	33 (9,9)	1,206 (0,782; 1,860) 0,460
QT-Intervall Verlängerung	34 (9,9)	30 (9,0)	1,100 (0,690; 1,756) 0,696
Hauttoxizitäten	61 (17,7)	37 (11,0)	1,601 (1,095; 2,340) 0,016

<sup>+</sup> Für einige UE wurde im Modul 4 das RR angegeben;

<sup>\*</sup> Fisher's Exact Test

## **3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen**

### **3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Midostaurin**

Midostaurin ist indiziert bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion, mit einer Cytarabin-Hochdosis-Chemotherapie zur Konsolidierung und danach zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission als Monotherapie. Die Studienpopulation der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen pivotalen Zulassungsstudie RATIFY (A2301) entspricht der laut Fachinformation definierten Zulassungspopulation. An der Studie nahmen Patienten aus 13 Ländern teil, aus Nordamerika, Europa (darunter Deutschland) und Australien. Von den insgesamt 177 Studienzentren waren 64 in Deutschland. Die Ergebnisse erscheinen daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### **3.2 Design und Methodik der Studie**

Die pivotale Studie RATIFY (A2301) ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Midostaurin mit Placebo zur Induktion in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin und zur Konsolidierung mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin bei Erwachsenen unter 60 Jahren mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, die eine Mutation von FLT3 aufweisen. Der Datenschnitt war am 01. April 2015, die Nachbeobachtungsphase für Ansprechen und Mortalität läuft noch (für bis zu 10 Jahre nach Registrierung [2]). Für die Studie wurden Patienten mit FLT3-positiver AML eingeschlossen. Zugrunde gelegt wurde eine eindeutige AML-Diagnose basierend auf der WHO-Klassifizierung sowie eine dokumentierte FLT3-Mutation. Insgesamt hält die EMA die Studienpopulation für repräsentativ für die Population der FLT3-positiven AML-Patienten.

Der Altersbereich wurde im Rahmen der Studie auf Erwachsene unter 60 Jahren beschränkt. Diese Limitierung basiert nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers auf den zum Zeitpunkt der Studienplanung gültigen Empfehlungen, nach denen lediglich Patienten unter 60 Jahren uneingeschränkt für eine Hochdosis-Chemotherapie in Frage kommen. Aktuellere Empfehlungen sehen hier keine starre Altersgrenze vor, sondern machen die Entscheidung für eine Hochdosis-Chemotherapie vom allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten abhängig. Es wurden zudem Post-hoc-Auswertungen in 5-Jahres-Alterskategorien zur Wirksamkeit für den primären Endpunkt und die ergänzend dargestellten Endpunkte Komplettremission und krankheitsfreies Überleben durchgeführt, die keinen Hinweis auf eine mit dem Alter nachlassende Wirksamkeit von Midostaurin lieferten. Daher sind nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der Studie auch auf Patienten ab 60 Jahren übertragbar. Die EMA schließt sich dieser Einschätzung an, verweist aber, bis validere Daten vorliegen, in der Produktinformation auf die eingeschränkten Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten ab 60 Jahren.

Für die Studie wurden 3279 Patienten gescreent, von denen 719 randomisiert auf die Interventions- oder Kontrollgruppe zugeteilt wurden. Die Randomisierung erfolgte mittels eines Web-basierten Systems. Bei zwei Patienten gab es nach der Randomisierung nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers Probleme mit der schriftlichen Einwilligung, weswegen sie noch vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder des Placebos ausgeschlossen wurden. Diese

beiden Patienten sind in den Intention-To-Treat-Auswertungen nicht enthalten. Die Baseline-Charakteristika der Patienten sind über beide Studienarme weitgehend vergleichbar: Unterschiede gibt es bei der Geschlechtsverteilung (Interventionsgruppe 52 % Frauen; Kontrollgruppe 59 % Frauen) und bei der extramedullären Beteiligung (Interventionsgruppe 24 %; Kontrollgruppe 16 %). Das Dosierungsschema wurde nach dem zweiten Protokollamendment nach Einschluss von 101 Patienten von 14 von 28 Tagen auf 28 von 28 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus geändert, um die gleichmäßige Konzentration und damit eine ggfs. bessere Wirksamkeit des Medikaments zu gewährleisten.

Die Studie war doppelblind. Studienmedikation und Placebo waren identisch in Verpackung, Beschriftung, Einnahmевorschriften, Aussehen, Geschmack und Geruch. Patienten und das Studienpersonal an den Studienzentren blieben verblindet bezüglich der Zugehörigkeit der Patienten zur Interventions- oder Kontrollgruppe bis zum Datenbankschluss. Die Gruppenzugehörigkeit war lediglich den Statistikern und den Mitgliedern des Data Safety Monitoring Boards (DSMB) zugänglich.

Die primäre Auswertung sollte nach Protokoll-Amendment 4 (siehe Tabelle 2) bei Erreichen von 509 Todesfällen durchgeführt werden. Auf Basis von historischen Daten, Experteneinschätzungen und der vorliegenden wissenschaftlichen Literatur wurde damit gerechnet, dass diese Anzahl etwa in der ersten Hälfte 2013 erreicht werden würde. Im März 2015 lag die Anzahl an Todesfällen mit 350 verstorbenen Patienten (und nur einem Todesfall in den zurückliegenden sechs Monaten) immer noch deutlich unter der geplanten Fallzahl, was nach Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers vor allem an der höher als erwarteten Zahl an Stammzelltransplantationen lag. Es wurde nicht damit gerechnet, dass die ursprünglich anvisierte Zahl von 509 Todesfällen in einem akzeptablen Zeitraum zu erreichen sei. Das mediane Follow-Up war nach Einschätzung des DSMB zu diesem Zeitpunkt ausreichend, um einen möglichen Effekt der Intervention auf das Überleben zeigen zu können. Daher wurde beschlossen, das Protokoll zu ändern und den Datenschnitt für die finale Analyse auf den 01. April 2015 zu legen, ohne auf das Erreichen von 509 Todesfällen zu warten. Angaben, ob vorab eine Einschätzung zur statistischen Aussagekraft auf Basis der bis dahin beobachteten Ereignisse durchgeführt wurde, werden nicht gemacht.

Trotz dieser ungeplanten finalen Auswertung wird davon ausgegangen, dass das Verzerrungspotential auf Studienebene insgesamt gering ist.

### **3.3 Wirksamkeit**

Zur Bewertung der Wirksamkeit wurde der primäre Endpunkt der Studie, das Gesamtüberleben, berücksichtigt. Der Endpunkt wurde abweichend vom ursprünglichen Studienprotokoll vor dem geplanten Datenschnitt bei 509 Todesfällen erhoben (s. o.). Das Mortalitätsrisiko war in der Interventionsgruppe 23 % geringer als in der Kontrollgruppe, der Unterschied war statistisch signifikant. In der Interventionsgruppe erreichten 51 % der Patienten das 5-Jahres-Überleben, in der Kontrollgruppe 43 %. Eine Interimsanalyse wurde im Juni 2012 bei Erreichen von 255 Todesfällen durchgeführt, davon 115 in der Interventionsgruppe und 140 in der Kontrollgruppe ( $p=0,0126$ ). Darüber hinaus werden im EPAR die Ergebnisse einer weiteren Auswertung mit Datum vom 05. September 2016 berichtet, die die Ergebnisse der Hauptauswertung unterstützen. Die Risikoreduktion lag zu diesem Zeitpunkt bei 21 % ( $HR=0,787$ ; 95%-KI 0,641; 0,966;  $p=0,0109$ ). Kaplan-Meier-Schätzer für diese verlängerte Nachbeobachtung sind nicht berichtet. Diese späteren Auswertungen finden sich nicht in den vom pU vorgelegten Unterlagen. Auch eine

Sensitivitätsanalyse mit Zensierung nach einer Stammzelltransplantation stützt das Ergebnis der Hauptanalyse. Die Auswertungen nach Subgruppen bestätigen weitestgehend das Ergebnis der Hauptanalyse. Allerdings unterscheiden sich die Ergebnisse für Männer und Frauen insofern, als dass für Männer das Mortalitätsrisiko in der Interventionsgruppe signifikant reduziert wurde (HR 0,53, 95%-KI: 0,39; 0,72), jedoch für Frauen kein Vorteil durch die Studienmedikation sichtbar ist (HR 1,01, 95%-KI: 0,76; 1,34). Vom pharmazeutischen Unternehmer nachträglich durchgeführte Tests auf Interaktionen ergaben jedoch keinen signifikanten Interaktionseffekt ( $p=0,4059$ ).

Die Endpunkte komplette Remissionsrate, krankheitsfreies Überleben und Stammzelltransplantationen wurden hier nur ergänzend dargestellt aufgrund ihrer Bedeutung für die Therapiesteuerung. Komplettremission und krankheitsfreies Überleben (außer der Komponente Mortalität) basieren auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Der pU hat keine Validierungsstudien für diese Endpunkte als Surrogate für patientenrelevante Endpunkte vorgelegt. Daher werden diese Endpunkte nicht als patientenrelevant angesehen und als nicht relevant zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens eingestuft. Aufgrund der unklaren Operationalisierung und Validität des Endpunkts Stammzelltransplantationen wird dieser Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Für den Endpunkt Mortalität liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der mediane Überlebensvorteil in Monaten ist nicht valide quantifizierbar.

## **3.4 Lebensqualität**

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

## **3.5 Sicherheit**

Die Beurteilung der Sicherheit basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit Einwilligungserklärung und mindestens einer Dosis der Studienmedikation umfasst. Im Rahmen der RATIFY-Studie erhielten 345 Patienten mindestens eine Dosis Midostaurin. Die mediane Dauer von der Randomisierung bis zum Datenschnitt betrug 60 Monate in beiden Gruppen mit einer mittleren Expositionsdauer von 136 Tagen (Median 42) in der Interventionsgruppe und 105 Tagen (Median 34) in der Kontrollgruppe. Die Exposition war somit in der Midostaurin-Gruppe etwas höher, was bei der Beurteilung der relativen Risiken zu den unerwünschten Ereignissen berücksichtigt werden muss. Bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten wären Überlebenszeitanalysen wünschenswert gewesen. Der Umfang (Dosis, Dauer) der in Kombination mit Midostaurin oder Placebo gegebenen Chemotherapie war vergleichbar in den beiden Studiengruppen.

In der Studie unterschied sich die Erfassung von unerwünschten Ereignissen in den nordamerikanischen und europäischen Zentren. In Nordamerika wurden UE der Grade 1 und 2 nicht erfasst, mit der Ausnahme einer Gruppe von 13 vorab festgelegten UE. Dieser Unterschied wird mit unterschiedlichen Sponsoren der Studie in Nordamerika und Europa begründet. Für die

33 % der Patienten aus den nordamerikanischen Zentren liegen daher weniger Daten zu UE der Grade 1 und 2 vor.

Bei der Beurteilung der Sicherheit muss berücksichtigt werden, dass sich unerwünschte Ereignisse und Symptome der Grunderkrankung nicht immer klar trennen lassen. Insgesamt traten hämatologische und gastrointestinale (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) UE in beiden Gruppen mit über 90 % am häufigsten auf. Gastrointestinale UE der Grade 3/4 waren allerdings mit einer Häufigkeit von etwas über 20% deutlich seltener. UE der Grade 3/4 sowie Studienabbrüche aufgrund UE der Grade 3/4 traten vergleichbar häufig auf in der Interventions- und der Kontrollgruppe. Nur bei einem Patienten (in der Interventionsgruppe) trat kein UE Grad 3/4 während der Studie auf. Mit einer Häufigkeit von über 99 % in beiden Gruppen traten UE der Grade 3/4 vor allem in der Induktions- und Konsolidierungsphase auf, in der Erhaltungsphase lag die Häufigkeit nur noch bei 42 % bzw. 47 % (Interventions- bzw. Kontrollgruppe). Dieser Unterschied ist nach Einschätzung der EMA wahrscheinlich vor allem auf das Absetzen der Chemotherapie in der Erhaltungsphase zurückzuführen. Ein weiterer Grund könnte die Selektion von Patienten mit geringerer Sensibilität für UE in dieser späten Studienphase sein.

Einen Unterschied von > 5 % bei den UE der Grade 3 oder 4 gab es zuungunsten der Interventionsgruppe bei der exfoliativen Dermatitis und den Hilfsmittel-assoziierten Infektionen. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers kann das Risiko von Komplikationen aufgrund einer exfoliativen Dermatitis durch eine Behandlung mit Antibiotika und Substitution von Wasser und Elektrolyten reduziert werden. Bei den Hilfsmittel-assoziierten Infektionen handelt es sich vor allem um infusionsbedingte Infektionen. Nach Einschätzung des pU ist das Risiko für diese Infektionen womöglich erhöht bei Patienten mit exfoliativer Dermatitis.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Für den Endpunkt Sicherheit liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Es zeigen sich überwiegend keine oder nur geringe Unterschiede hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse in Interventions- und Kontrollgruppe. Häufiger traten unter Midostaurin im Vergleich zur Kontrollgruppe Hauttoxizitäten auf, insbesondere die exfoliative Dermatitis.

## 4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

- [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004095/WC500237581.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004095/WC500237581.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Midostaurin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

FLT3-Nachweis: Vor der Einnahme von Midostaurin muss für AML-Patienten eine FLT3-Mutation (als interne Tandemduplikation [ITD] oder in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mit einem validierten Test bestätigt werden.



## 5 Zusammenfassung der Bewertung

Midostaurin (Rydapt®) ist indiziert in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und bei kompletter Remission als Mono-Erhaltungstherapie, bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation.

Die Nutzenbewertung von Midostaurin basiert auf der pivotalen Studie RATIFY (A2301). Die pivotalen Studie ist eine verblindete, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin bei Patienten mit neu diagnostizierter AML mit FLT3-Mutation.

Die Ergebnisse der Studie RATIFY werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Midostaurin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie RATIFY (A2301)

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
<b>Mortalität</b>		
Ereignisse, n/N (%)	Placebo: 186/357 (52,1) Midostaurin: 171/360 (47,5)	↑↑
Hazard Ratio (95%-KI)	0,774 (0,629; 0,953)	
p-Wert	0,0078	
<b>Lebensqualität</b>		
Lebensqualität wurde nicht erfasst	-	-
<b>Sicherheit</b>		
Schwere UE Midostaurin vs. Placebo, n (%) RR (95%-KI)	8 (17,8) vs. 6 (13,3) 0,75 (0,28; 1,99)	↔
SUE Midostaurin vs. Placebo, n (%) RR (95%-KI) p-Wert	106 (46,3) vs. 117 (51,8) 0,894 (0,741; 1,079) 0,261	↔
UE, das zum Studienabbruch führte Midostaurin vs. Placebo, n (%) RR (95%-KI) p-Wert	19 (8,3) vs. 12 (5,3) 1,563 (0,777; 3,143) 0,264	↔
<i>UE von besonderem Interesse*</i>		
Infektionen Midostaurin vs. Placebo, n (%) RR (95%-KI) p-Wert	187 (54,2) vs. 176 (52,5) 1,032 (0,896; 1,187) 0,701	↔
Blutungen Midostaurin vs. Placebo, n (%) RR (95%-KI) p-Wert	41 (11,9) vs. 33 (9,9) 1,206 (0,782; 1,860) 0,460	↔

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Hauttoxizitäten Midostaurin vs. Placebo, n (%) RR (95%-KI) p-Wert	61 (17,7) vs. 37 (11,0) 1,601 (1,095; 2,340) 0,016	↓↓
Hämatologische Toxizität: Anämien Midostaurin vs. Placebo, n (%) RR (95%-KI) p-Wert	321 (93,0) vs. 297 (88,7) n.b. n.b.	n.b.
Hämatologische Toxizität: Leukopenien Midostaurin vs. Placebo, n (%) RR (95%-KI) p-Wert	344 (99,7) vs. 335 (100) n.b. n.b.	n.b.
Hämatologische Toxizität: Thrombozytopenie Midostaurin vs. Placebo, n (%) RR (95%-KI) p-Wert	337 (97,7) vs. 326 (97,3) n.b. n.b.	n.b.
Gastrointestinale Toxizität: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö Midostaurin vs. Placebo, n (%) RR (95%-KI) p-Wert	80 (23,5) vs. 66 (19,7) n.b. n.b.	n.b.
Lebertoxizität Midostaurin vs. Placebo, n (%) RR (95%-KI) p-Wert	81 (23,5) vs. 66 (19,7) n.b. n.b.	n.b.

n.b.: nicht berechnet;

\* nur UE mit Häufigkeit &gt; 10 %

## Referenzen

1. **Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-447.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Rydapt (midostaurin): European public assessment report EMEA/H/C/004095/0000 [online]. 20.07.2017. London (GBR): EMA. [Zugriff: 18.12.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004095/WC500237583.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf).
3. **Novartis.** Rydapt 25 mg Weichkapseln [online]. 09.2017. 2017. [Zugriff: 18.12.2017]. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
4. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Midostaurin (Rydapt); Modul 4A; neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie mit FLT3-Mutation [unveröffentlicht]. 06.10.2017.
5. **Novartis Pharma.** A Phase 3 randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients less than 60 years of age with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML): Midostaurin / PKC412 (Study No. CPKC412A2301); Full Clinical study report [unveröffentlicht]. 05.07.2016.
6. **Novartis Pharma.** A Phase 3 randomized, double-blind study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients less than 60 years of age with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML): Midostaurin / PKC412 (Study No. CPKC412A2301); RAP Module 3 – Detailed Statistical Methodology [unveröffentlicht]. 26.05.2011.
7. **Verdeuger A.** Leukämie, akute myeloische [online]. 2003. [Zugriff: 09.01.2018]. URL: <http://www.orpha.net/>.