

Midostaurin (akute myeloische Leukämie)

Addendum zum Projekt A23-110
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white capital letters.

ADDENDUM

Projekt: A24-34

Version: 1.0

Stand: 12.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1768

DOI: 10.60584/A24-34

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Midostaurin (akute myeloische Leukämie) – Addendum zum Projekt A23-110

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.03.2024

Interne Projektnummer

A24-34

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-34>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Midostaurin (akute myeloische Leukämie); Addendum zum Projekt A23-110 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-34>.

Schlagwörter

Midostaurin, Leukämie – Myeloische – Akute, Nutzenbewertung, NCT00651261

Keywords

Midostaurin, Leukemia – Myeloid – Acute, Benefit Assessment, NCT00651261

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Philip Kranz
- Fabian Lotz
- Regine Potthast

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der vom pU vorgelegten Zusatzanalyse mit Zensierung der Patientinnen und Patienten zu Beginn der Erhaltungsphase der Studie RATIFY.....	2
2.2 Ausgewertete Endpunkte in der Zusatzanalyse des pU.....	3
2.3 Fazit	5
2.4 Zusammenfassung.....	5
3 Literatur	8
Anhang A Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben aus der Zusatzanalyse 3 zur Studie RATIFY	9
Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten Gesamtüberleben und EFS aus der Studie RATIFY	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Operationalisierungen zu den Endpunkten EFS, EFSneu 1, EFSneu 2 und DFS.....	3
Tabelle 2: Midostaurin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Midostaurin vs. Placebo.....	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie RATIFY, ohne Zensierung nach Stammzelltherapie oder Beginn der Erhaltungstherapie; Datenschnitt: 26.03.2022	11
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt ereignisfreies Überleben (Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn, Rezidiv oder Tod), Studie RATIFY, ohne Zensierung nach Stammzelltherapie oder Beginn der Erhaltungstherapie; Datenschnitt: 26.03.2022.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DFS	krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival)
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.03.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-110 (Midostaurin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1,2] beauftragt.

Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Projekt A23-110 mehrere Zusatzanalysen zur Studie RATIFY eingereicht, die über die im Dossier enthaltenen Angaben hinausgehen [3,4]. Der Auftrag des G-BA umfasst die Bewertung und Darstellung der Ergebnisse der vom pU mit seiner Stellungnahme [3] vorgelegten Zusatzanalyse, in der die Patientinnen und Patienten zu Beginn der Erhaltungsphase der Studie zensiert wurden (Zusatzanalyse 3).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In der Nutzenbewertung von Midostaurin zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) RATIFY für die Beantwortung der Fragestellung als nicht geeignet eingestuft. Dies ist insbesondere in der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erhaltungsphase begründet, da keine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Azacitidin, Sorafenib und beobachtendem Abwarten erfolgt ist. Eine detaillierte Beschreibung der Studie und der Ausschlussgründe für diese Studie findet sich in der Dossierbewertung A23-110 [1].

In seiner Stellungnahme [3] zur Dossierbewertung führt der pU an, dass der Zusatznutzen von Midostaurin bereits in den Therapiephasen der Induktion und Konsolidierung entstehe, in denen aus seiner Sicht die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt sei. Zur Untermauerung seiner Einschätzung legt der pU eine Zusatzanalyse vor, in der alle Patientinnen und Patienten zu Beginn der Erhaltungsphase zensiert wurden (Zusatzanalyse 3).

Nachfolgend wird diese Zusatzanalyse auftragsgemäß bewertet und die Ergebnisse werden dargestellt.

2.1 Bewertung der vom pU vorgelegten Zusatzanalyse mit Zensierung der Patientinnen und Patienten zu Beginn der Erhaltungsphase der Studie RATIFY

Übergreifend ist anzumerken, dass die vom pU vorgelegte Zusatzanalyse ohne Betrachtung der Ereignisse aus der Erhaltungsphase nicht sinnvoll für die Ableitung eines Zusatznutzens von Midostaurin ist. Dies ist darin begründet, dass mit den beiden Therapiephasen der Induktion und Konsolidierung der Studie RATIFY ein nur ca. 6-monatiger Zeitraum betrachtet wird. Die ca. 12-monatige Erhaltungsphase sowie die sich daran anschließende Nachbeobachtung bis zum finalen Datenschnitt nach 10 Jahren vom 26.03.2022 werden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Die Relevanz der Erhaltungsphase zeigt sich auch daran, dass nach dem Ende der Konsolidierungsphase nach ca. 6 Monaten nachweislich weitere Ereignisse in relevantem Ausmaß aufgetreten sind (siehe hierzu die Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten Gesamtüberleben und EFS in Anhang B). Aus der alleinigen Betrachtung der Induktions- und Konsolidierungsphase kann somit nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die in diesen beiden Phasen der Studie RATIFY beobachteten Effekte bei adäquater Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erhaltungsphase bestehen bleiben. Es ist somit weiterhin unklar, wie sich eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erhaltungsphase der Studie RATIFY auf den in der Studie beobachteten Effekt ausgewirkt hätte. Die Daten der vom pU vorgelegten Zusatzanalyse werden daher lediglich ergänzend in Anhang A dargestellt.

2.2 Ausgewertete Endpunkte in der Zusatzanalyse des pU

Für die Zusatzanalyse mit Zensierung der Patientinnen und Patienten zu Beginn der Erhaltungsphase legt der pU lediglich Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben (EFS) und krankheitsfreies Überleben (DFS) vor. Für den Endpunkt EFS betrachtet der pU zusätzlich zu der in Modul 4 des Dossiers vorgelegten Operationalisierung 2 weitere Operationalisierungen (in der Stellungnahme als EFSneu bezeichnet, nachfolgend als EFSneu 1 und EFSneu 2 benannt). Zu weiteren Endpunkten (z. B. unerwünschte Ereignisse) liegen keine Ergebnisse für diese Zusatzanalyse vor.

Operationalisierung und Bewertung der Endpunkte EFS, EFSneu 1, EFSneu 2 und DFS

Tabelle 1 zeigt die Operationalisierungen der Endpunkte EFS, EFSneu 1, EFSneu 2 und DFS.

Tabelle 1: Operationalisierungen zu den Endpunkten EFS, EFSneu 1, EFSneu 2 und DFS

	Endpunkt ^a			
	EFS	EFSneu 1 ^b	EFSneu 2 ^b	DFS
Definition Ereignis	Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn, Rezidiv oder Tod	Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens während der Induktions- oder Konsolidierungsphase (soweit diese stattfand), Rezidiv oder Tod	Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens im gesamten Follow-up, Rezidiv oder Tod	Rezidiv oder Tod im gesamten Follow-up; nur Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn ein vollständiges Ansprechen erreicht haben
<p>a. Jeweils zensiert mit Beginn der Erhaltungsstherapie.</p> <p>b. Die als EFSneu bezeichneten Operationalisierungen wurden vom pU mit der Stellungnahme zusätzlich eingereicht.</p> <p>DFS: krankheitsfreies Überleben; EFS: ereignisfreies Überleben; EFSneu: Operationalisierungen zum krankheitsfreien Überleben aus der Stellungnahme des pU [3]</p>				

Operationalisierungen EFS, EFSneu 1 und EFSneu 2

Operationalisierung EFS

Der Endpunkt EFS bildet das Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn, das Auftreten eines Rezidivs oder des Todes ab. Das vollständige Ansprechen war in der Studie RATIFY sowohl durch hämatologische Parameter als auch Eigenschaften von Knochenmarkaspiraten definiert.

Die Vorgabe eines 60-Tage-Zeitfensters für das Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens beruht gemäß den Angaben des pU auf der Annahme, dass die Induktionsphase maximal 60 Tage dauert und per Studiendesign ein vollständiges Ansprechen erreicht sein muss, um mit der Konsolidierungstherapie zu beginnen. Dieses Vorgehen ist in der

vorliegenden Datensituation sachgerecht. Es ist anzumerken, dass die Patientinnen und Patienten gemäß den Angaben in den Studienunterlagen auch dann in die Konsolidierungsphase aufgenommen wurden, wenn das vollständige Ansprechen später als 60 Tage nach Therapiebeginn eintrat. Für die vom pU in der Zusatzanalyse vorgelegte Operationalisierung EFS wurden Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen nach mehr als 60 Tagen dennoch als Ereignis (Nichterreichen des vollständigen Ansprechens) gewertet. Dies trifft auf 22 Patientinnen und Patienten (6 %) im Interventionsarm und 16 Patientinnen und Patienten (4,5 %) im Vergleichsarm zu. Diese Anzahl ist in Relation zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen innerhalb von 60 Tagen (212 Patientinnen und Patienten [58,9 %] im Interventionsarm vs. 191 Patientinnen und Patienten [53,5 %]) als gering einzustufen. Es ist daher nicht von einem relevanten Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse auszugehen. Es ist daher nicht von einem relevanten Einfluss auf die Ergebnisse dieses Endpunkts auszugehen.

Operationalisierung EFSneu 1

EFSneu 1 ist nach Angaben des pU operationalisiert als das Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens während der Induktions- oder Konsolidierungsphase (soweit diese stattfand), dem Auftreten eines Rezidivs oder Tod.

Für diese Operationalisierung ist unklar, welche Ereignisse als Nichterreichen des vollständigen Ansprechens während der Konsolidierungsphase gezählt wurden, da gemäß den Studienunterlagen ausschließlich Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen in der Induktionstherapie in die Konsolidierungsphase aufgenommen werden sollten.

Operationalisierung EFSneu 2

EFSneu 2 ist nach Angaben des pU operationalisiert als Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens im gesamten Follow-up, das Auftreten eines Rezidivs oder Tod.

Es ist unklar, auf welchen Zeitraum sich die Bezeichnung Follow-up bezieht. So ist anhand der Stellungnahme des pU anzunehmen, dass sich Follow-up auf den Zeitraum bis zum Ende der Erhaltungsphase bezieht. Dies steht jedoch im Widerspruch zu der Angabe, dass die Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Zusatzanalyse mit Beginn der Erhaltungsphase zensiert werden.

Endpunkt DFS

Der Endpunkt DFS ist operationalisiert als Auftreten eines Rezidivs oder Tod bei Patientinnen und Patienten mit vollständigem Ansprechen innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn. Eine solche Operationalisierung ist nicht sinnvoll, da in diesen Endpunkt somit nur ein Teil der Patientinnen und Patienten – diejenigen mit vollständigem Ansprechen in der Induktionsphase – eingeht. Zudem sind die aufgetretenen Ereignisse des Endpunkts DFS

bereits im Endpunkt EFS über die Komponenten Rezidiv und Tod enthalten. Der Endpunkt krankheitsfreies Überleben wird daher auch in der ergänzenden Darstellung der Ergebnisse in Anhang A nicht berücksichtigt.

2.3 Fazit

Der pU legt mit der Zusatzanalyse 3 in seiner Stellungnahme keine relevanten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Midostaurin vor. Die Auswertung ist ungeeignet, da Ereignisse ab dem Beginn einer Erhaltungstherapie nicht in die Auswertung eingehen und somit unklar ist, wie sich eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erhaltungsphase der Studie RATIFY auf den in der Studie beobachteten Effekt ausgewirkt hätte. Davon unabhängig sind die eigens für die Zusatzanalysen ausgewerteten Operationalisierungen (EFSneu 1 und EFSneu 2) des Endpunkts ereignisfreies Überleben nicht ausreichend beschrieben. Der Endpunkt DFS ist für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da nicht alle Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingehen.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Midostaurin aus der Dossierbewertung A23-110 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt zusammenfassend das Ergebnis der Nutzenbewertung von Midostaurin unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-110 und desvorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Midostaurin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit neu diagnostizierter 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 als Midostaurin-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten in kompletter Remission	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine Induktionstherapie^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cytarabin in Kombination mit Daunorubicin oder Idarubicin oder Mitoxantron oder ▪ Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) [nur für Personen mit t-AML oder AML-MRC] ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie^c: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Chemotherapie (Cytarabin oder Daunorubicin/Cytarabin [liposomale Formulierung]^d) und einer allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Abhängigkeit der Subform der AML, des Allgemeinzustandes und der Komorbidität der Patientinnen und Patienten. ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie^c: Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Azacitidin (nur für Personen, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht geeignet ist) ▫ Sorafenib (nur für Personen mit FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) ▫ beobachtendes Abwarten (nur für Personen ohne FLT3-ITD-Mutation nach einer allogenen Stammzelltransplantation) <p>unter Berücksichtigung der Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie des FLT3-Mutationsstatus.</p>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 2: Midostaurin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Zur Induktionstherapie: Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>c. Zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie: Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin / dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie bezogen auf die Therapiephasen der Konsolidierung und Erhaltung vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) kommt gemäß Fachinformation als Konsolidierungstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie nur in Betracht, sofern die Patientinnen und Patienten bereits im Rahmen der Induktionstherapie Daunorubicin/Cytarabin (liposomale Formulierung) erhalten haben.</p> <p>AML: akute myeloische Leukämie; AML-MRC: AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen; FLT: FMS-like Tyrosine Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITD: interne Tandemduplikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; t-AML: therapiebedingte AML</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Midostaurin (akute myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-110>.
2. Novartis Pharma. Midostaurin (Rydapt); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/320/#dossier>.
3. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1721: Midostaurin (akute myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1008/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1721: Midostaurin (akute myeloische Leukämie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Zusatzanalysen der RATIFY Studie. 2024: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1008/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

Anhang A Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben aus der Zusatzanalyse 3 zur Studie RATIFY

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Midostaurin vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
RATIFY (Zensierung zum Zeitpunkt der Erhaltungsphase)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	360	31,5 [18,6; 84,2] 143 (39,7)	357	19,1 [14,9; 29,5] 162 (45,4)	0,83 [0,66; 1,04]; 0,106
Morbidität					
EFS ^{a, b}	360	8,1 [5,5; 12,6] 205 (56,9)	357	3,0 [1,9; 5,9] 251 (70,3)	0,74 [0,61; 0,89]; 0,001
Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens ^c	360	– 146 (40,6)	357	– 166 (46,5)	–
Rezidiv	360	– 42 (11,7)	357	– 61 (17,1)	–
Tod jeglicher Ursache	360	– 17 (4,7)	357	– 24 (6,7)	–
EFS für die Induktions- und Konsolidierungsphase ^{a, b} (EFSneu 1)	360	12,7 [8,2; 16,6] 168 (46,7)	357	5,9 [3,6; 7,2] 221 (61,9)	0,68 [0,55; 0,83]; < 0,001
Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens ^d	360	– 109 (30,3)	357	– 136 (38,1)	–
Rezidiv	360	– 42 (11,7)	357	– 61 (17,1)	–
Tod jeglicher Ursache	360	– 17 (4,7)	357	– 24 (6,7)	–

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Midostaurin vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Midostaurin		Placebo		Midostaurin vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EFS für das gesamte Follow-up ^{a, b} (EFSneu 2)	360	15,1 [10,1; 26,6] 147 (40,8)	357	6,5 [5,0; 8,5] 207 (58,0)	0,63 [0,51; 0,78]; < 0,001
Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens ^e	360	– 88 (24,4)	357	– 122 (34,2)	–
Rezidiv	360	– 42 (11,7)	357	– 61 (17,1)	–
Tod jeglicher Ursache	360	– 17 (4,7)	357	– 24 (6,7)	–

a. Einzelkomponenten sind – sofern vorhanden – in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in das EFS jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet.

b. Als EFS-Ereignis gilt das Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens, Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintritt.

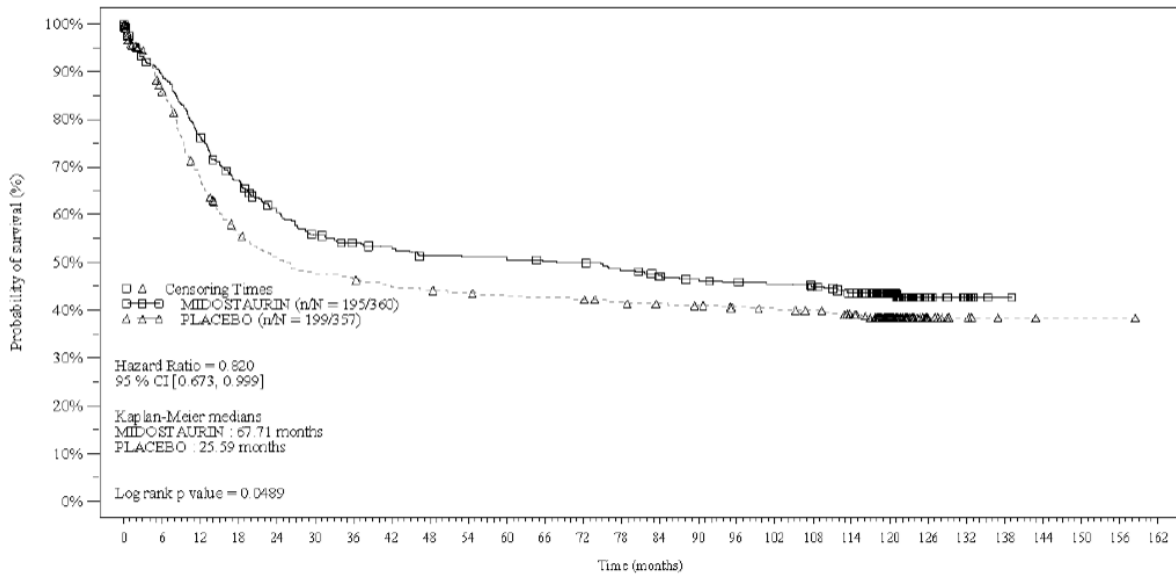
c. Operationalisiert als Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Studienbehandlung.

d. Operationalisiert als Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens während der Induktions- oder Konsolidierungsphase der Studie.

e. Operationalisiert als Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens im gesamten Follow-up der Studie.

EFS: ereignisfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (ITT-Population); n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten Gesamtüberleben und EFS aus der Studie RATIFY

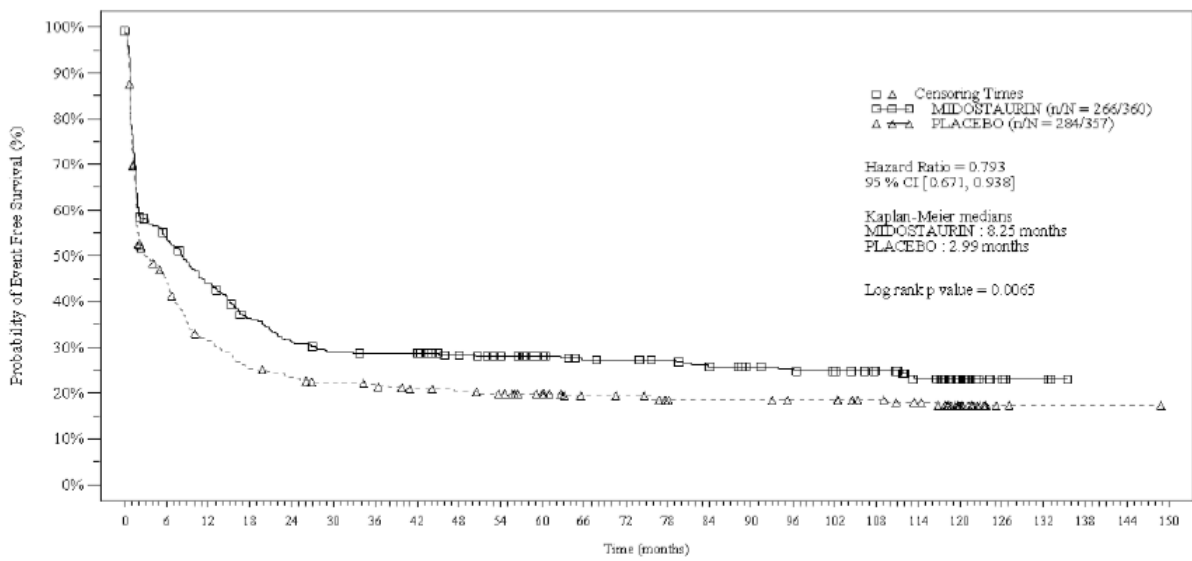


No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150	156	162
MIDOSTAURIN	360	314	269	234	208	189	181	177	170	169	169	165	164	158	151	147	144	142	138	130	86	14	6	1	0	0	0	0
PLACEBO	357	284	221	179	163	152	148	142	140	137	135	133	132	127	124	122	118	116	113	106	66	11	5	2	1	1	1	0

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

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben, Studie RATIFY, ohne Zensierung nach Stammzelltherapie oder Beginn der Erhaltungstherapie; Datenschnitt: 26.03.2022



No. of patients still at risk

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96	102	108	114	120	126	132	138	144	150
MIDOSTAURIN	360	191	155	125	107	99	97	97	89	83	78	72	71	69	64	59	57	54	49	39	21	5	3	0	0	0
PLACEBO	357	153	106	86	78	73	70	64	62	58	52	45	44	39	38	38	36	36	32	28	16	2	1	1	1	0

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

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt ereignisfreies Überleben (Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens innerhalb von 60 Tagen nach Therapiebeginn, Rezidiv oder Tod), Studie RATIFY, ohne Zensierung nach Stammzelltherapie oder Beginn der Erhaltungstherapie; Datenschnitt: 26.03.2022