

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Avapritinib (nAWG)

Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund	8
1 Fragestellung	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	11
2.3 Endpunkte	33
2.3.1 Mortalität	34
2.3.2 Morbidität	35
2.3.3 Lebensqualität	41
2.3.4 Sicherheit	41
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	44
2.4 Statistische Methoden	48
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	50
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	51
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	51
3.2 Mortalität	56
3.3 Morbidität	58
3.4 Lebensqualität	64
3.5 Sicherheit	67
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	75
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Avapritinib	75
4.2 Design und Methodik	76
4.2.1 PATHFINDER	76
4.2.2 EXPLORER	77
4.2.3 BLU-285-2405 (externe Kontrollstudie, indirekter Vergleich)	78
4.2.4 Pilkington et al. (2022) (externe Kontrollstudie, indirekter Vergleich)	81
4.3 Mortalität	82
4.4 Morbidität	82
4.5 Lebensqualität	83
4.6 Sicherheit	84
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	87
Referenzen	92
Anhang	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studien PATHFINDER und EXPLORER.....	12
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie PATHFINDER.....	24
Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie EXPLORER ...	26
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den Studien PATHFINDER und EXPLORER..	30
Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien PATHFINDER und EXPLORER.....	33
Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie PATHFINDER	44
Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie EXPLORER.....	46
Tabelle 9: Analysepopulationen in den Studien PATHFINDER und EXPLORER	48
Tabelle 10: Allgemeine Angaben; Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 20.04.2021)	51
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation; Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 20.04.2021)	52
Tabelle 12: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie PATHFINDER (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)	56
Tabelle 13: Ergebnisse zur Komplettremission in der Studie PATHFINDER (SSC-RE), EXPLORER (RAC-RE) samt gepoolten Ergebnissen; Datenschnitt jeweils vom 20.04.2021.....	58
Tabelle 14: PGIS – Veränderung von Baseline in der Studie PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolten Ergebnissen (Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 20.04.2021)	58
Tabelle 15: EORTC QLQ-C30: Symptomskalen – Veränderung von Baseline in der Studie PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolten Ergebnissen (Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 20.04.2021)	59
Tabelle 16: EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala zu allgemeinem Gesundheitszustand / Lebensqualität – Veränderung von Baseline in der Studie PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolten Ergebnissen (Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 20.04.2021)	64
Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)	68
Tabelle 18: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)	68
Tabelle 19: UE des CTCAE-Grades ≥ 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)	70
Tabelle 20: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)	71

Tabelle 21: UE von besonderem Interesse (AESI) in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)	72
Tabelle 22: UE von besonderem Interesse (AESI) des CTCAE-Grades ≥ 3 in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)	73
Tabelle 23: SUE von besonderem Interesse in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)	74
Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien PATHFINDER und EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021)	87
Tabelle 25: modifizierte IWG-MRT-ECNM-Kriterien zur Bewertung des Ansprechens bei AdvSM	95
Tabelle 26: mIWG-MRT-ECNM-Kriterien zu evaluierbaren C-Befunden sowie Ansprechkriterien einer klinischen Verbesserung	98
Tabelle 27: AHN-Ansprechkriterien in der Studie PATHFINDER	100
Tabelle 28: AdvSM-SAF – Veränderung von Baseline in der Studie PATHFINDER	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studienplanung der Studie PATHFINDER und der Studie EXPLORER.....	23
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der Studie PATHFINDER (Datenschnitt: 20.04.2021, Sicherheitspopulation)	57
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der Studie EXPLORER (Datenschnitt: 20.04.2021, Sicherheitspopulation)	57

Abkürzungsverzeichnis

adjORR	Adjudizierte Objektive Ansprechrate
AdvSM	Fortgeschrittene systemische Mastozytose
AdvSM-SAF	Fortgeschrittene systemische Mastozytose – Symptom Assessment Form
AESI	Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse
AHN	Assoziierte hämatologische Neoplasie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASM	Aggressive systemische Mastozytose
AML	Akute myeloische Leukämie
BAT	Beste verfügbare Behandlung
CI	Klinische Verbesserung
CR	Komplettremission
CRh	Komplettremission mit teilweiser Erholung des peripheren Blutbildes
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Dauer des Ansprechens
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWG-MRT- ECNM-Kriterien	Kriterien der International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis
LoR	Verlust des Ansprechens
MAIC	Matching-adjusted Indirect Comparisons
MCL	Mastzelleukämie
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
(m)IWG-MRT- ECNM-Kriterien	(modifizierte) Kriterien der International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Anzahl

NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
ORR	Gesamtansprechrage
OS	Gesamtüberleben
OS-FU	Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD	Progressive Erkrankung
PD-FU	Nachbeobachtung zur progressiven Erkrankung
PDGFR	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha
PFS- und OS-FU	Nachbeobachtung zum Progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben
PGIS	Patient Global Impression of Symptom Severity
PR	Partielles Ansprechen
PS	Propensity Score
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAC	Adjudizierungskommission
RAC-RE	Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Adjudizierungskommission
S/A/R	SRSF2/ASXL1/RUNX1-Mutation
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SD	Standardabweichung
SOC	Systemorganklasse
SM-AHN	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SSC	Studienleitungskommission
SSC-RE	Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Studienleitungskommission
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TSS	Total Symptom Score
TTR	Zeit bis zum Ansprechen
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Hintergrund

Avapritinib 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 11 1. Halbs. 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 11 1. Halbs. 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 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 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 Avapritinib 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 (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Avapritinib in seiner Sitzung am 28. Juni 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. April 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Juli 2022 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 Fragestellung

Avapritinib (AYVAKYT®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. 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. Die vorliegende Bewertung von Avapritinib bezieht sich auf folgende Indikation [1]:

Erwachsene mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (AdvSM), d. h. aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL), nach zumindest einer systemischen Therapie.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib 200 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen. Diese entspricht auch der empfohlenen Höchstdosis, die von Patienten mit AdvSM nicht überschritten werden darf. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. [1]

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zu Avapritinib				
PATHFINDER ¹⁾²⁾ (BLU-285-2202)	Ja	Ja	Ja	
EXPLORER ³⁾⁴⁾ (BLU-285-2101)	Ja	Ja ⁵⁾	Ja	
Studien zu externen Kontrollen				
BLU-285-2405 ⁶⁾⁷⁾	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in der Erhebungszeit. • Nicht-systematische Confounder-Identifizierung. • Hinreichende Vergleichbarkeit der externen Kontrollen mit der Population der Studien PATHFINDER und EXPLORER nicht nachgewiesen (u. a. keine Überprüfung der Überlappung, fehlende Balance und keine Überprüfung der Positivität). Siehe außerdem Kapitel 4.2.3.
Pilkington et al. (2022) ⁸⁾	Ja	Ja ⁵⁾	Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Mangelnde Informationsgrundlage. • Keine adäquate Confounderadjustierung. Siehe außerdem Kapitel 4.2.4.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR. [20]

²⁾ Laufende multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib (BLU-285) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AdvSM. Das geschätzte Studienende ist im Januar 2026. [15]

³⁾ Laufende multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-I-Studie mit einer Phase-II-Expansion zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, PK/PD und antineoplastischen Aktivität von Avapritinib (BLU-285) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AdvSM und anderen R/R myeloiden Erkrankungen. Das geschätzte Studienende ist im Oktober 2022. [5]

⁴⁾ Die Studie EXPLORER wurde gemäß EPAR supportiv zur Zulassung herangezogen. [20]

⁵⁾ Der pU stellt Ergebnisse der Studie EXPLORER, gepoolte Daten der Studien PATHFINDER und EXPLORER sowie des indirekten Vergleichs von Pilkington et al. (2022) ergänzend dar. [2,26]

⁶⁾ Retrospektiver, indirekter Vergleich der Avapritinib-Behandlung in den einarmigen Studien EXPLORER sowie PATHFINDER mit BAT aus der Versorgungsrealität bei Patientinnen und Patienten mit AdvSM. [19]

⁷⁾ Der indirekte Vergleich BLU-285-2405 wurde gemäß EPAR supportiv dargestellt. [20]

⁸⁾ Indirekter Vergleich zwischen Avapritinib (EXPLORER und PATHFINDER) und Midostaurin (D2201 und A2213) bei Patientinnen und Patienten mit AdvSM. [26]

Abkürzungen: AdvSM: Fortgeschrittene systemische Mastozytose; BAT: Beste verfügbare Behandlung; EPAR: European Public Assessment Report; PK/PD: Pharmakokinetik/Pharmakodynamik; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R/R: rezidivierend/refraktär.

Zur Zulassung von Avapritinib wurde von der European Medicines Agency (EMA) die Studie PATHFINDER pivotal herangezogen. Darüber hinaus legte der pU für die Zulassung die Studie EXPLORER, gepoolte Analysen der Studien EXPLORER und PATHFINDER sowie einen indirekten Vergleich der Studien EXPLORER und PATHFINDER mit externen Kontrollen (BLU-285-2405) vor. Für die Nutzenbewertung wurde außerdem der indirekte Vergleich in Form der Publikation von Pilkington et al. (2022) eingereicht [26]. Beide indirekten Vergleiche werden nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 4.2.3 und 4.2.4).

Zur Erstellung der Nutzenbewertung für Avapritinib herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Avapritinib [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [20]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie BLU-285-2202 (PATHFINDER) [12,13,14]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie BLU-285-2101 (EXPLORER) [16,17,18]
- Statistische Nachberechnungen für die Studien PATHFINDER und EXPLORER [3,4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP sowie statistische Nachberechnungen der Studie BLU-285-2405 [6,7,8,9,10,11]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Avapritinib basieren auf der Zulassungsstudie BLU-285-2202 (PATHFINDER) und gepoolten Analysen zu den Studien BLU-285-2101 (EXPLORER) und PATHFINDER. **Zur Nutzenbewertung liegen keine kontrollierten Studiendaten vor.** Die einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER sowie die Intervention werden jedoch zur Vereinfachung eines Vergleichs der Studiencharakterisierungen (bspw. Ein- und Ausschlusskriterien) in Tabelle 2 und Tabelle 5 gemeinsam dargestellt. Übereinstimmungen werden jeweils über die Studien hinweg in einer übergreifenden Zelle dargestellt. Ein schematischer Überblick der Studienplanungen der Studien PATHFINDER und EXPLORER ist in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studien PATHFINDER und EXPLORER

Charakteristikum	Beschreibung			
	Studie PATHFINDER (pivotal)		Studie EXPLORER (supportiv)	
	Kohorte 1 (K1)	Kohorte 2 (K2)	Part I (P-I) – Dosisescalation	Part II (P-II) – Expansion
Design und Studienablauf	<p>Laufende, multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit sowie PK/PD von Avapritinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AdvSM.</p> <p>Studienablauf (Skizze):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Screeningphase</u> 8-wöchige Screeningphase zur Überprüfung der Studienteilnahme-eignung. • <u>Behandlungsphase</u> Behandlung in kontinuierlichen Zyklen (28 Tage) bis ein Behandlungsabbruchgrund (siehe Tabelle 5) vorliegt mit anschließender Visite zu EOT 14 (\pm 7) Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe. • <u>Nachbeobachtung</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Alle Patientinnen und Patienten</u> Sicherheitsnachbeobachtung erfolgt telefonisch 30 (\pm 7) Tage nach dem Behandlungsabbruch. ○ <u>Behandlungsabbruch + weder PD, noch neue zyt. Behandlung</u> Untersuchung des Ansprechens alle 24 (\pm 2) Wochen bis PD auftritt oder eine andere zyt. Behandlung initiiert wird. ○ <u>PD oder neue zyt. Behandlung während Nachbeobachtung</u> Telefonische Nachbeobachtung alle 12 (\pm 2) Wochen für OS. 		<p>Laufende, multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-I-Studie mit einer Phase-II Expansion zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, PK/PD und antineoplastischen Aktivität von Avapritinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AdvSM und anderen R/R myeloische Malignitäten.</p> <p>Die Mindestteilnahmedauer soll etwa 4 Monate umfassen, bestehend aus folgendem Studienablauf (Skizze):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Screeningphase</u> Überprüfung der Studienteilnahme-eignung innerhalb von bis zu 8 Wochen. • <u>Behandlungsphase</u> Behandlung über mindestens einen Zyklus (28 Tage) bis ein Behandlungsabbruchgrund (siehe Tabelle 5) vorliegt mit anschließender EOT-Visite mindestens 14 (\pm 7) Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe. • <u>Nachbeobachtung</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Alle Patientinnen und Patienten</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Telefonische Sicherheitsnachbeobachtung Nachbeobachtung potentieller UE für 30 (\pm 7) Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe. ▪ Telefonische Überlebensnachbeobachtung Alle drei Monate (ab Protokollamendment 6, 21.06.2018). ○ <u>Behandlungsabbruch + weder PD, noch neue zyt. Behandlung</u> Nach Abschluss der Sicherheitsbeobachtung Nachbeobachtung alle 6 Monate (\pm14 Tage) bis zur Dokumentation von PD und/oder der Einleitung einer anderen antineoplastischen Therapie. 	

Charakteristikum	Beschreibung			
	Studie PATHFINDER (pivotal)		Studie EXPLORER (supportiv)	
	Kohorte 1 (K1)	Kohorte 2 (K2)	Part I (P-I) – Dosisescalation	Part II (P-II) – Expansion
	Schließt Personen ein, die gemäß SSC-Einschätzung die modifizierten(m)IWG-MRT-ECNM-Kriterien einer evaluierbaren Erkrankung (schwere, quantifizierbare Organschäden (evaluierbarer C-Befund) oder MCL (unabhängig von C-Befunden)) aufweisen. Dient der Erhebung des primären Endpunkts (s. u. adjORR).	Schließt Personen ein, welche gemäß SSC zur Erhebung des primären Endpunkts (adjORR) als nicht geeignet beurteilt werden. Dieses umfasst jene Personen mit zentral bestätigter ASM oder SM-AHN, die gemäß SSC keine evaluierbaren C-Befunde aufweisen.	Schließt erwachsene Personen mit AdvSM oder R/R myeloider Malignität ein. Es wird ein 3+3 Dosisescalationsdesign mit Kohorten von 3 Personen angewendet (Anfangsdosis: 30 mg/Tag).	Bestehend aus zwei Kohorten: <ul style="list-style-type: none"> • <u>K1</u> (Anfangsdosis: 300 mg/Tag, ab Protokoll 7 200 mg/Tag) schließt etwa 45 Personen <u>ohne</u> messbare und mit SM verbundene C-Befunde gemäß mIWG-MRT-ECNM-Kriterien zu Baseline ein. • <u>K2</u> (Anfangsdosis: 200 mg/Tag) schließt etwa 10 Personen mit ≥ 1 messbaren und mit SM verbundenen C-Befund gemäß mIWG-MRT-ECNM-Kriterien zu Baseline ein.
Population: Wesentliche Einschluss- kriterien	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre • ECOG-PS von 0–3 • Eine der folgenden Diagnosen gemäß WHO-Diagnosekriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ ASM ○ SM-AHN <p>In <u>Part I der Studie EXPLORER</u> muss bei SM-AHN mindestens ein mit SM verbundener C-Befund vorliegen. Die AHN-Komponente muss myeloisch sein, jedoch Ausschluss folgender Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AML, ▪ MDS mit sehr hohem oder hohem Risiko gemäß IPSS-R-Kriterien, ▪ Philadelphia-Chromosom-positive Malignitäten und ▪ Nur in der Studie PATHFINDER: Myeloische AHN mit $\geq 10\%$ Blasten im Knochenmark oder peripheren Blut. <p>Inzidente indolente, niedriggradige lymphatische AHN (z. B. chronische lymphatische Leukämie), die keine Behandlung erfordern, können <u>in die Studie PATHFINDER</u> eingeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ MCL (beide Studien), <u>in der Studie PATHFINDER</u> inklusive Diagnosen mit einer AHN-Komponente. 			

Charakteristikum	Beschreibung			
	Studie PATHFINDER (pivotal)		Studie EXPLORER (supportiv)	
	Kohorte 1 (K1)	Kohorte 2 (K2)	Part I (P-I) – Dosiseskulation	Part II (P-II) – Expansion
	-	-	Eine der folgenden Diagnosen gemäß WHO-Diagnosekriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch oder zytologisch bestätigte myeloische Malignität, die R/R gegenüber Standardbehandlungen ist. • Nach Rücksprache mit dem Sponsor kann der Einschluss anderer R/R, potentiell auf Avapritinib-ansprechender hämatologischer Neoplasien (z. B. Nachweis eines aberranten KIT- oder PDGFR-Signals) erwägt werden. 	-

Charakteris- tikum	Beschreibung			
	Studie PATHFINDER (pivotal)		Studie EXPLORER (supportiv)	
	Kohorte 1 (K1)	Kohorte 2 (K2)	Part I (P-I) – Dosisescalation	Part II (P-II) – Expansion
	Folgende Zeile gilt nur für K1		Folgende Zeile gilt nur für P-II K2	
	<p>Personen müssen mindestens einen der folgenden mit SM verbundenen messbaren C-Befunde gemäß mIWG-MRT-ECNM-Kriterien zu Baseline aufweisen. Einzig die Diagnose einer MCL erfordert keinen C-Befund.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytopenien¹⁾: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC < 1 x 10⁹/l oder ○ Hämoglobin < 10 g/dl oder ○ Thrombozytenzahl < 75 x 10⁹/l. • Symptomatischer Aszites oder Pleuraerguss, der einen medizinischen Eingriff erfordert, wie z. B: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verwendung von Diuretika (Grad 2) oder ○ ≥ 2 therapeutische Parazentesen oder Thorazentesen (Grad 3) im Abstand von mindestens 28 Tagen in den zwölf Wochen vor C1D-8 bzw. Studienbeginn [Studie PATHFINDER K1 bzw. Studie EXPLORER P-II K2] und einer der Eingriffe wird innerhalb der sechs Wochen vor C1D-8 bzw. Studienbeginn (C1D1) [Studie PATHFINDER K1 bzw. Studie EXPLORER P-II K2] durchgeführt. • Grad ≥ 2 Anomalien im direkten Bilirubin (> 1,5 x ULN), AST; > 3,0 x ULN, ALT > 3,0 x ULN oder alkalische Phosphatase (> 2,5 x ULN) bei Vorliegen einer der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aszites oder ○ klinisch relevante portale Hypertension oder ○ Leber-Mastzellinfiltration, die bioptisch nachgewiesen ist oder ○ keine andere identifizierte Ursache einer abnormalen Leberfunktion. • Grad ≥ 2 Hypoalbuminämie (< 3,0 g/dl). • Eine Milz, die ≥ 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens tastbar ist. • Transfusionsabhängige Anämie, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Transfusion von ≥ 6 Einheiten PRBC in den zwölf Wochen vor C1D8 bzw. Behandlungsbeginn [Studie PATHFINDER K1 bzw. Studie EXPLORER P-II K2] und ○ die letzte Transfusion, die in den letzten vier Wochen vor C1D8 bzw. in den letzten vier Wochen [Studie PATHFINDER K1 bzw. Studie EXPLORER P-II K2] stattgefunden hat und ○ Transfusion verabreicht bei Hämoglobin ≤ 8,5 g/dl und ○ der Grund für die Transfusion ist nicht blutungs-, hämolyse- oder therapiebedingt. <p>Außerdem müssen Personen <u>in K1 der Studie PATHFINDER</u> auf zentraler Pathologie basierende Nachweise von MC-Aggregaten im BM oder in anderen extrakutanen Organen aufweisen und es muss deren Zustimmung zu FU-Biopsien der betroffenen Organe vorliegen.</p>			

Charakteris- tikum	Beschreibung			
	Studie PATHFINDER (pivotal)		Studie EXPLORER (supportiv)	
	Kohorte 1 (K1)	Kohorte 2 (K2)	Part I (P-I) – Dosiseskulation	Part II (P-II) – Expansion
	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit SM-AHN sollten Vortherapien für die AHN-Komponente der Erkrankung erhalten haben, sofern nach Meinung des Prüfpersonals eine solche Behandlung angemessen war. 		-	-
	<ul style="list-style-type: none"> • Serumtryptase ≥ 20 ng/ml. 		-	-
	<ul style="list-style-type: none"> • BM-Biopsie innerhalb von 56 Tagen von C1D1 und Beurteilung durch das Zentral pathologische Labor. 		-	-
	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten, die in den vergangenen 12 Wochen eine zytoreduktive Therapie erhalten haben, müssen diese aufgrund von Erkrankungsprogression, -rekfraktärität, Fehlen von Wirksamkeit oder Intoleranz abgebrochen haben. 		-	-
	<ul style="list-style-type: none"> • Non-antineoplastische SM-Therapien (d. h. BSC; z. B. H1- und H2-Blocker) müssen für ≥ 14 Tage C1D-8 stabil sein (d. h. gleiche Dosis, keine neue Medikation für SM). Ausnahme: Patientin/Patient mit einer progressiven Erkrankung, wenn eine zügige, vom medizinischen Monitor genehmigte Aufnahme in die Studie im besten Interesse der Patientin / des Patienten ist. 		-	-
	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten, die Kortikosteroide erhalten, müssen eine Dosis von ≤ 20 mg/d Prednison oder äquivalentes aufweisen und die Dosis muss für ≥ 14 Tage vor C1D-8 stabil sein. Ausnahme: Patientin/Patient mit einer progressiven Erkrankung, wenn eine zügige, vom medizinischen Monitor genehmigte Aufnahme in die Studie im besten Interesse der Patientin / des Patienten ist. 		-	-
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Länderspezifische Vorgabe (Deutschland):</u> Eine Vortherapie mit Midostaurin muss erfolgt sein, sofern diese gemäß Summary of Product Characteristics nicht medizinisch kontraindiziert ist. Die Behandlung mit Midostaurin muss aufgrund von Erkrankungsprogression, -rekfraktärität, Fehlen von Wirksamkeit oder Intoleranz abgebrochen worden sein. 		-	-

Charakteristikum	Beschreibung			
	Studie PATHFINDER (pivotal)		Studie EXPLORER (supportiv)	
	Kohorte 1 (K1)	Kohorte 2 (K2)	Part I (P-I) – Dosisescalation	Part II (P-II) – Expansion
Wesentliche Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte eines Anfallleidens (z. B. Epilepsie) oder das Benötigen einer anfallshemmenden Medikation. • Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls oder TIA innerhalb von einem Jahr vor der ersten Dosis des Studienmedikaments • Vorliegen einer der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinisch signifikante, unkontrollierte kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich einer kongestiven Herzinsuffizienz des Grades III oder IV gemäß Klassifikation der New York Heart Association, ein Myokardinfarkt oder eine instabile Angina pectoris innerhalb der letzten sechs Monate, klinisch signifikante, unkontrollierte Arrhythmien oder ein unkontrollierter Bluthochdruck. ○ Eosinophilie und eine bekannte Positivität für die FIP1L1-PGDFRA-Fusion, es sei denn, die Patientin / der Patient hat ein Rezidiv oder eine progressive Erkrankung unter vorheriger Imatinib-Therapie gezeigt. Patientinnen/Patienten mit Eosinophilie ($> 1,5 \times 10^9/l$), die keine nachweisbare KIT-D816-Mutation haben, müssen mittels FISH oder PCR auf eine PDGFRA-Fusionsmutation getestet werden ○ Primäres Hirnmalignom oder Metastasen im Gehirn. ○ QTcF > 480 msec. 			
	<ul style="list-style-type: none"> • Einer der folgenden Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ AST oder ALT $> 3,0 \times \text{ULN}$; keine Einschränkung bei Verdacht auf Leberinfiltration durch Mastzellen. ○ Bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$; keine Einschränkung bei Verdacht auf Leberinfiltration durch Mastzellen oder Gilbert-Syndrom (im Falle des Gilbert-Syndroms wäre ein direktes Bilirubin $> 2,0 \times \text{ULN}$ ein Ausschlusskriterium). ○ eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder Kreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$. ○ Thrombozytenzahl $< 50.000 /\mu\text{l}$ (innerhalb von vier Wochen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments) oder Erhalt von Thrombozytentransfusion(en). 	<ul style="list-style-type: none"> • Einer der folgenden Laborparameter innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Studienmedikationsgabe: <ul style="list-style-type: none"> ○ AST oder ALT $> 3,0 \times \text{ULN}$; $> 5,0 \times \text{ULN}$ wenn verbunden mit einem klinischen Verdacht auf Leberinfiltration durch die Mastozytose oder eine andere Erkrankung, aufgrund welcher die Studienteilnahme erfolgt. ○ Bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$; $> 3,0 \times \text{ULN}$, wenn verbunden mit einer Leberinfiltration durch die behandelte Erkrankung oder Gilbert-Syndrom (im Falle des Gilbert-Syndroms wäre ein direktes Bilirubin von $> 2,0 \times \text{ULN}$ ein Ausschlusskriterium). ○ Geschätzte Cockcroft-Gault Formula oder gemessene Kreatinin-Clearance von $< 40 \text{ ml/min}$. ○ Thrombozytenzahl $< 50.000 /\mu\text{l}$ (innerhalb von vier Wochen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments) oder Erhalt von Thrombozytentransfusion(en). ○ ANC $< 0,5 \times 10^9/l$. 		

Charakteristikum	Beschreibung			
	Studie PATHFINDER (pivotal)		Studie EXPLORER (supportiv)	
	Kohorte 1 (K1)	Kohorte 2 (K2)	Part I (P-I) – Dosiseskulation	Part II (P-II) – Expansion
	<ul style="list-style-type: none"> • Bekanntes Risiko oder eine aktuelle Vorgeschichte (zwölf Monate vor der ersten Studienmedikationsgabe) von intrakraniellen Blutungen (z. B. Hirnaneurysma, gleichzeitige Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten) 		<ul style="list-style-type: none"> • Bekanntes Risiko von intrakraniellen Blutungen (z. B. Hirnaneurysma oder Vorgeschichte von subduralen oder subarachnoidalen Blutungen). 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte eines anderen primären Malignoms, welches innerhalb von drei Jahren vor der ersten Studienmedikationsgabe diagnostiziert wurde oder eine Therapie erforderte. Von der 3-Jahres-Grenze ausgenommen sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vollständig resezierter Basalzell- und Plattenepithel-Hautkrebs, ○ kurativ behandeltes lokalisiertes Prostatakarzinom und ○ vollständig reseziertes Karzinom in situ an beliebiger Stelle. 		<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte eines anderen primären Malignoms, welches innerhalb von einem Jahr vor der ersten Studienmedikationsgabe diagnostiziert wurde oder eine Therapie erforderte. Von der 1-Jahres-Grenze ausgenommen sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vollständig resezierter Basalzell- und Plattenepithel-Hautkrebs, ○ kurativ behandeltes lokalisiertes Prostatakarzinom, ○ vollständig reseziertes Karzinom in situ an beliebiger Stelle und ○ GIST. 	
	-		<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte eines verlängerten QT Syndroms oder Torsades de pointes. Familiäre Vorgeschichte eines verlängerten QT Syndroms. 	
	-		<ul style="list-style-type: none"> • Wenn bei Erhalt von Kortikosteroiden die Dosis seit ≥ 7 Tagen nicht stabil ist. Dieses Ausschlusskriterium ist nicht anwendbar, wenn eine fortschreitende Erkrankung vorliegt und es Sicherheitsbedenken gibt, den Studieneinschluss zu verzögern, um die Steroiddosis zu stabilisieren. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Patientin/Patient ist gemäß Prüfpersonaleinschätzung Kandidatin/Kandidat für eine allogene SZT zur Behandlung von SM. 		-	
	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegenüber Avapritinib oder gegenüber einen der Hilfsstoffe. 		-	

Charakteristikum	Beschreibung			
	Studie PATHFINDER (pivotal)		Studie EXPLORER (supportiv)	
	Kohorte 1 (K1)	Kohorte 2 (K2)	Part I (P-I) – Dosisescalation	Part II (P-II) – Expansion
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Population mit ≥ 1 vorherigen antineoplastischen Therapie²⁾ – Intervention: Avapritinib			
	<u>20.04.2021, Sicherheitspopulation (n = 110)</u>			
		<ul style="list-style-type: none"> • 30 mg n = 1 • 60 mg n = 2 • 100 mg n = 2 • 130 mg n = 1 • 200 mg n = 79 (zulassungskonforme Dosis)³⁾⁴⁾ • 300 mg n = 20 • 400 mg n = 5 		
	Population mit ≥ 1 vorherigen antineoplastischen Therapie²⁾ – Intervention: Avapritinib <u>20.04.2021, Sicherheitspopulation (n = 69)</u> <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg n = 2 • 200 mg n = 67 (zulassungskonforme Dosis)³⁾ <p>Es konnte nicht identifiziert werden, wie viele der Patientinnen und Patienten in Kohorte 1 bzw. in Kohorte 2 eingeschlossen wurden.</p>		Population mit ≥ 1 vorherigen antineoplastischen Therapie²⁾ – Intervention: Avapritinib <u>20.04.2021, Sicherheitspopulation (n = 41)</u> <ul style="list-style-type: none"> • 30 mg n = 1 • 60 mg n = 2 • 100 mg n = 0 • 130 mg n = 1 • 200 mg n = 12 (zulassungskonforme Dosis)³⁾ • 300 mg n = 20 • 400 mg n = 5 <p>Es konnte nicht identifiziert werden, wie viele der Patientinnen und Patienten in Part I bzw. in Part II, sowie innerhalb von Part II in Kohorte 1 bzw. Kohorte 2, eingeschlossen wurden.</p>	

Charakteristikum	Beschreibung			
	Studie PATHFINDER (pivotal)		Studie EXPLORER (supportiv)	
	Kohorte 1 (K1)	Kohorte 2 (K2)	Part I (P-I) – Dosiseskulation	Part II (P-II) – Expansion
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studienorte 10 Studienzentren in Nord Amerika und 8 Studienzentren in Europa Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Studierstersteinschluss: 21.11.2018 • Geplantes Studienende: Januar 2026 [15] <u>Datenschnitte (Interimsanalysen)</u> Keine der Interimsanalysen wurde vor Studienbeginn präspezifiziert. Der Datenschnitt 2020 wurde etwa 7 Monate nach Rekrutierungsstart in Protokollamendment 3 (18.06.2019) erstmals spezifiziert. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Datenschnitt 2020:</u> 23.06.2020 – Rekrutierung: nicht abgeschlossen [2] • <u>Datenschnitt 2021 (EMA-Forderung):</u> 20.04.2021 – Rekrutierung: abgeschlossen [2] 		Studienorte 10 Studienzentren in Nord Amerika (US) und im Vereinigten Königreich (Anzahl je Land nicht bekannt) Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Studierstersteinschluss: 10.03.2016 • Geplantes Studienende: Oktober 2022 [5] <u>Datenschnitte (Interimsanalysen)</u> Keine der Interimsanalysen wurde vor Studienbeginn präspezifiziert. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Datenschnitt 2020:</u> 27.05.2020 – Rekrutierung: abgeschlossen [2] • <u>Datenschnitt 2021 (EMA-Forderung):</u> 20.04.2021 – Rekrutierung: abgeschlossen [2] 	
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Adjudizierte Gesamtansprechrate (adjORR = CR/CRh + PR + CI)	-	Primäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Maximale verträgliche Dosis (MTD) und die empfohlene Phase-II-Dosis (RP2D) von Avapritinib. • Unerwünschte Ereignisse. 	
	Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • ORR gemäß lokalem Prüfpersonal • PPR • TTR • DOR • PFS • OS • CR/CRh + PR 		Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • ORR • DOR • CR/CRh + PR (Morphologisches Ansprechen) • Veränderungen von/vom <ul style="list-style-type: none"> ○ Mastzellen im BM ○ Serumtryptase ○ KIT D816V Mutierte Allelfunktion ○ Volumen der 	

Charakteristikum	Beschreibung			
	Studie PATHFINDER (pivotal)		Studie EXPLORER (supportiv)	
	Kohorte 1 (K1)	Kohorte 2 (K2)	Part I (P-I) – Dosisescalation	Part II (P-II) – Expansion
	<ul style="list-style-type: none"> • Klinischer Nutzen (CR/CRh+PR+CI*SD) • Veränderungen von/vom <ul style="list-style-type: none"> ○ Mastzellen im BM ○ Serumtryptase ○ KIT-Mutationslast in peripherem Blut und BM ○ Volumen der <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leber ▪ Milz • AdvSM-SAF und individuelle Symptom scores • PGIS • EORTC QLQ-C30 • Unerwünschte Ereignisse • Verschiedene Laborparameter (z. B. PK) 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leber ▪ Milz 	
	<p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen <ul style="list-style-type: none"> ○ verschiedener Laborparametern (z. B. Transfusionsabhängiger Anämie und Thrombozytopenie). ○ kutaner Erkrankung bei Betroffenen von Mastrozytose bzgl. der Haut. ○ der Einnahme von BSC-Medikation. • AHN-Ansprechrage bei Patientinnen und Patienten mit SM-AHN. 		<p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • Veränderungen von KIT D816V und anderen Signalweg-Genen in BM-Proben. • Verschiedene Laborparameter. 	
Subgruppenanalysen	<p>Gemäß SAP-Version 1.0 (29.06.2020) wurden die folgenden Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) ○ Geschlecht (männlich, weiblich) ○ Region (Nordamerika, Europa) ○ Baseline-S/A/R-Genotyp (positiv, negativ) ○ Vorherige Midostaurinbehandlung (ja, nein) 		<p>Gemäß SAP-Version 3.0 (29.06.2020) wurden die folgenden Subgruppenanalysen spezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) ○ Geschlecht (männlich, weiblich) ○ Region (USA, Europa) ○ Baseline-S/A/R-Genotyp (positive, negativ) ○ Vorherige Midostaurinbehandlung (ja, nein) 	

Charakteristikum	Beschreibung			
	Studie PATHFINDER (pivotal)		Studie EXPLORER (supportiv)	
	Kohorte 1 (K1)	Kohorte 2 (K2)	Part I (P-I) – Dosiseskulation	Part II (P-II) – Expansion
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Vorherige antineoplastische Behandlung (ja, nein) ● DOR, PFS und OS <ul style="list-style-type: none"> ○ Baseline-S/A/R-Genotyp (positiv, negativ) ○ Vorherige Midostaurinbehandlung (ja, nein) ○ Vorherige antineoplastische Behandlung (ja, nein) ● UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) ○ Geschlecht (männlich, weiblich) ○ Region (Nordamerika, Europa) ○ ≥ 50.000 Nadir Thrombozyten vor erster Studienmedikationsgabe (ja, nein) 		<ul style="list-style-type: none"> ○ Vorherige antineoplastische Therapie (ja, nein) ● UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter (< 65, ≥ 65 Jahre) ○ Geschlecht (männlich, weiblich) ○ Region (Nord Amerika, Europa) 	

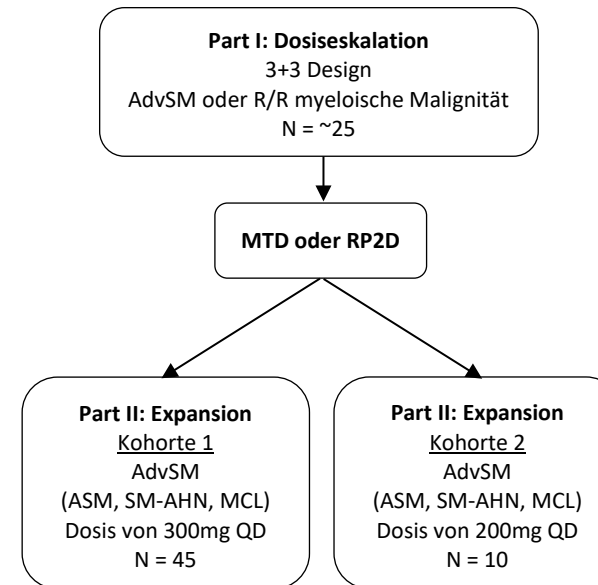
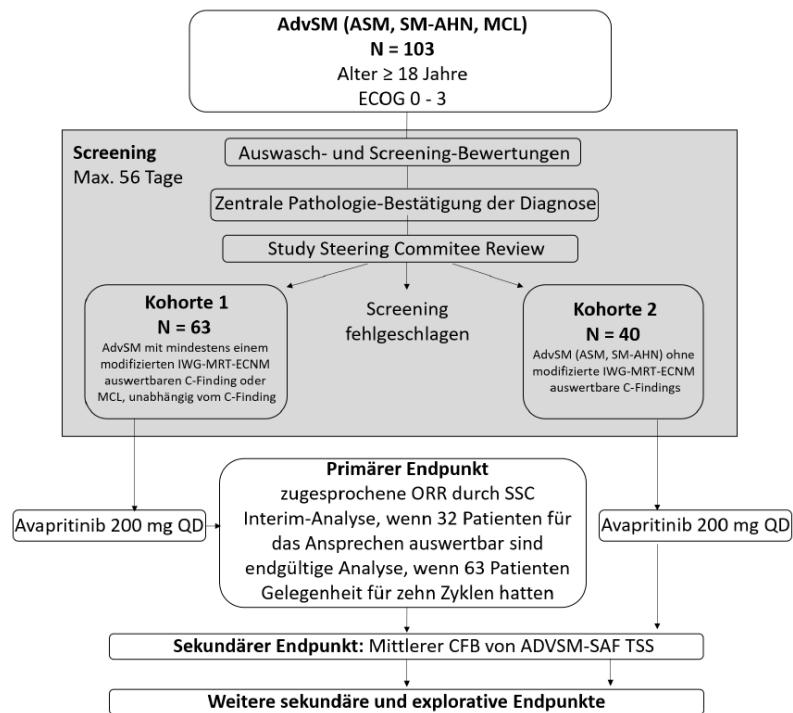
¹⁾ Zytopenien, die auf eine vorherige zytoreduktive Therapie oder andere Ursachen als SM zurückzuführen sind, dürfen nicht als C-Befund verwendet werden.

²⁾ Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets wird die Studienpopulation ohne vorherige antineoplastische Therapie an dieser Stelle nicht aufgeführt.

³⁾ Mit Dossiereinreichung wurden Auswertungen gemäß der zulassungskonformen Population mit AdvSM, d. h. mit ≥ 1 Vortherapie und der zulassungskonformen Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib vorgelegt. Folglich werden ausschließlich diesbezügliche Ergebnisse für die Nutzenbewertung herangezogen.

⁴⁾ Hierbei handelt es sich um die Population für die Fachinformation-konform gepoolten Analysen.

Abkürzungen: adjORR: Adjudizierte Objektive Ansprechrate; AdvSM: Fortgeschrittene systemische Mastozytose; AdvSM-SAF: Fortgeschrittene systemische Mastozytose – Symptom Assessment Form; AHN: Assoziierte hämatologische Neoplasie; AML: Akute myeloische Leukämie; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ASM: Aggressive systemische Mastozytose; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BM: Knochenmark; BSC: Best Supportive Care; CxDx: Zyklus x Tag x; CI: Klinische Verbesserung; CR: Komplettremission; CRh: Komplettremission mit teilweiser Erholung des peripheren Blutbildes; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; EOT: Behandlungsende; FISH: Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung; FU: Follow-up; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; K1: Kohorte 1; K2: Kohorte 2; MCL: Mastzelleukämie; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; mlWG-MRT-ECNM: modifizierte Kriterien der International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; P-I: Part I; P-II: Part II; PCR: Polymerase Chain Reaction; PD: Progressive Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; PK/PD: Pharmakokinetik/Pharmakodynamik; PPR: Gesamtansprechrate gemäß rein pathologischen Ansprechkriterien; PR: Partielles Ansprechen; PRBC: Einheiten gepackter roter Blutkörperchen; R/R: rezidivierend/refraktär; RP2D: empfohlene Phase-II-Dosis; S/A/R: SRSF2/ASXL1/RUNX1-Mutation; SAP: Statistischer Analyseplan; SM: Systemische Mastozytose; SM-AHN: Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie; SSC: Studienleitungskommission; SZT: Stammzelltransplantation; TIA: Transitorisch ischämische Attacke; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; WHO: Weltgesundheitsorganisation; zyt.: zytoreduktiv.



Hinweis: Bei der Darstellung zur Studie PATHFINDER (links) handelt es sich gemäß SAP um die schematische Darstellung der Studienplanung [13] und gemäß Modul 4 um den Patientenfluss [2]. Es erfolgt die Darstellung gemäß Beschriftung im SAP. Die Darstellung zur Studie EXPLORER (rechts) entstammt dem SAP [17], wurde jedoch bzgl. der Fallzahlplanung gemäß Protokollamendment 7 (April 2019) angepasst [18].

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studienplanung der Studie PATHFINDER (links) [13] und der Studie EXPLORER (rechts) [17]

Protokolländerungen

Es wurden 13 Amendments des Originalprotokolls der Studie PATHFINDER vom 09.01.2018 vorgenommen, wovon zwei Amendments vor Studierersteinschluss (11.11.2018) stattgefunden haben. Letztere werden in Tabelle 3 berücksichtigt, da im Studienbericht festgehalten ist, dass alle Patientinnen und Patienten unter Protokollamendment 1 oder später eingeschlossen wurden. Es fehlen spezifische Angaben, wie viele Patientinnen und Patienten je Protokollamendment eingeschlossen wurden bzw. von den Änderungen betroffen waren.

Es lagen 5 globale Amendments (1, 3, 5, 7 und 7.1) und insgesamt 8 lokale Amendments, davon sieben in Deutschland (Amendments: 1.1, 1.2, 1.3, 4, 6, 8 und 8.1) und eines im Vereinigten Königreich (UK) (Amendment: 2) vor. Das Deutschland-spezifische Amendment 1.1, Teile der Deutschland-spezifischen Amendments 1.2 und 1.3 sowie das UK-spezifische Amendment 2 wurden in das globale Amendment 3 integriert. Gemäß den Angaben des pU stellt der hauptsächliche Unterschied zwischen den Deutschland-spezifischen Amendments (ab Amendment 1.3) und den globalen Amendments dar, dass in Deutschland lediglich der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit vorheriger Midostaurin-Therapie eingeschlossen werden sollten. Die Amendments 7 und 8 wurden in keinem Land angewendet, da diese geringfügige Diskrepanzen aufwiesen, die durch die Amendments 7.1 bzw. 8.1 berichtigt wurden.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie PATHFINDER

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 1 vom 06.07.2018 ¹⁾²⁾	<p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ „Patientinnen und Patienten mit SM-AHN sollten Vortherapien für die AHN-Komponente der Erkrankung erhalten haben, sofern nach Meinung des Prüfpersonals eine solche Behandlung angemessen war“ wurde hinzugefügt. ○ Die Option, Archivproben für die BM-Biopsie zur Diagnosebestätigung zu verwenden, wurde entfernt. ○ „Patientinnen und Patienten, deren einziger evaluierbarer C-Befund eine Zytopenie ohne klare Attribution zu AdvSM ist, müssen eine BM-Probe zum Screening erhoben haben, die vor Einschluss vom zentralen Pathologischen Labor und dem SSC zur Bestätigung überprüft werden muss.“ wurde entfernt. • Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ Das Ausschlusskriterium zu CYP3A4 wurde um moderate Induktoren ergänzt. ○ „Patientin/Patient ist gemäß Prüfpersonaleinschätzung Kandidatin/Kandidat für eine allogene hämatopoetische SZT zur Behandlung von SM“ wurde hinzugefügt. <p><u>Intervention</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf Grundlage neuer Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus der Phase-I-Studie EXPLORER wurde die Anfangsdosis von Avapritinib von 300 mg pro Tag auf 200 mg pro Tag reduziert. • Dosierungsrichtlinien wurden aktualisiert, um Informationen zur Dosisreduzierung im Falle von Toxizität aufzunehmen, wobei die niedrigste zulässige Dosis 50 mg täglich beträgt. <p><u>Erhebungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mehrere Erhebungszeitspannen zu Screeninguntersuchungen wurden verlängert

Amendment	Wesentliche Änderungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Skelettale Röntgenbilder wurden entfernt. • Klarstellung, dass jegliche Begleitmedikation im CRF erfasst werden soll. • Die Sicherheitsnachbeobachtung wurde von einer Körperuntersuchung und der Untersuchung von Vitalparametern zu einer telefonischen Untersuchung geändert.
Version 3 vom 18.06.2019 ¹⁾²⁾	<p><u>Studiendesign</u> Kohorte 2 wurde für Patientinnen und Patienten mit AdvSM (ASM oder SM-AHN) ohne evaluierbare C-Befunde zu Baseline (basierend auf SSC-Review) eingeführt. Die Zuweisung zu Kohorte 1 oder 2 erfolgt durch das SSC.</p> <p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien: siehe Studiendesign. • Ausschlusskriterien: Hinzufügen der Kriterien zu zusätzlichen Risiken für intrakranielle Blutungen „Thrombozytenzahl < 25.000/µl zu Baseline; Thrombozytentransfusion(en) können gegeben werden, um die Anzahl über 25000/µl zu halten“ sowie „Thrombozytenzahl < 50.000/µl zu Baseline (oder Bedarf von Thrombozytentransfusion(en)) UND Bedarf an Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien“. Diese Kriterien wurden mit Amendment 5 wieder entfernt. <p><u>Intervention</u> Es wurden mehrere Dosismodifikationsempfehlungen hinzugefügt, u. a. bei Zytopenien während dem Studienverlauf sowie zur Anpassung der Anfangsdosis (von 200 mg/Tag) in Abhängigkeit vom etwaigen Grad einer Zytopenie zu Baseline.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt „Gewichtsveränderung“ wurde entfernt, während der Endpunkt zu „Veränderungen von Mastzellen im Knochenmark“ hinzugefügt wurde. • Sicherheit: Intrakranielle Blutungsereignisse wurden nun als SUE spezifiziert. Es wurde klargestellt, dass UE (bzw. lokal in UK bereits ab Protokollamendment 2) ab Einverständniserklärung (statt ab dem ersten Behandlungstag) erfasst werden sollen. <p><u>Erhebungen</u> Standardisierte Fotografien der Haut bei Patientinnen und Patienten mit Mastozytose der Haut wurden optional.</p>
Version 5 vom 24.10.2019 ¹⁾	<p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u> Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Siehe Angaben zu zusätzlichen Risiken für intrakranielle Blutungen bei wesentlichen Änderungen in Protokoll 3. • Patientinnen und Patienten mit Thrombozytenzahl < 50.000/µl innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Studienmedikationsgabe oder bei Bedarf von Thrombozytentransfusion wurden nun ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten, die vor diesem Amendment eingeschlossen wurden, konnten die Studie fortsetzen, sofern diese von der Behandlung profitieren. <p><u>Intervention und Erhebungen</u> Dosismodifikationsempfehlungen bei Thromozytopenie wurden angepasst sowie das diesbezügliche Monitoring erhöht</p>

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 7.1 (inkl. 7.) vom 21.04.2020 ¹⁾	<u>Ein- und Ausschlusskriterien</u> Einschlusskriterien: Vorgaben zu C-Befunden wurden um den Zusatz ergänzt, dass Patientinnen und Patienten dokumentierte und auf zentraler Pathologie basierende Nachweise von Mastzellenaggregaten im BM oder anderen extrakutanen Organen aufweisen sowie nachfolgenden Biopsien der betroffenen Organe zustimmen müssen. <u>Intervention</u> Weitere Studienbehandlungsabbruchgründe wurden hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten, die intrakranielle Blutungen hatten, mussten die Behandlung dauerhaft abbrechen. • Bei Beginn einer anderen zytoreduktiven Behandlung. • Gemäß Prüfpersonalentscheidung.

¹⁾ Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen unbekannt.

²⁾ Protokollamendment lag vor Studieresteinschluss (11.11.2018).

Abkürzungen: AdvSM: Fortgeschrittene systemische Mastozytose; AHN: Assoziierte hämatologische Neoplasie; ASM: Aggressive systemische Mastozytose; BM: Knochenmark; CRF: Case Report Form; QD: täglich; SM: Systemische Mastozytose; SM-AHN: Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie; SSC: Studienleitungskommission; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Es wurden 9 Amendments des Originalprotokolls der Studie EXPLORER vom 29.07.2015 vorgenommen, wovon ein Amendment vor Studieresteinschluss (10.03.2016) stattgefunden hat. Die relevanten Protokolländerungen der Studie werden demnach ab Protokollamendment 2 (03.08.2016) in Tabelle 4 dargestellt. Mit Protokollamendment 6 wurde die Modifizierung der IWG-MRT-ECNM-Kriterien sowie Kohorte 2 in Part II mit einer Anfangsdosis von 200 mg eingeführt. Basierend auf häufig erfolgten Dosisreduktionen (von der ursprünglichen Anfangsdosis von 300 mg in Kohorte 1 in Part II) aufgrund von UE wurde mit Protokollamendment 7 die Anfangsdosis von 300 mg auch in Kohorte 1 in Part II auf 200 mg reduziert. Im März 2019 wurde ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen erkannt, woraufhin diesbezüglich Protokolländerungen (ab Protokollamendment 7) eingeführt wurden.

Es fehlen spezifische Angaben, wie viele Patientinnen und Patienten je Protokollamendment eingeschlossen wurden bzw. von den Änderungen betroffen waren.

Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie EXPLORER

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 2 vom 03.08.2016 ¹⁾	<u>Endpunkte (und Erhebungen)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt „Patient’s Global Assessment of Change“ (PGIC) wurde durch den Endpunkt „Patient General Impression of Symptom Severity“ (PGIS) ersetzt. • Es wurden widersprüchliche Angaben berichtigt und demnach bestätigt, dass nur in Part II die Endpunkte PGIS (bzw. zuvor PGIC), EORTC QLQ-C30 und AdvSM-SAF erhoben werden sollen. Der AdvSM-SAF wurde als neuer Endpunkt eingeführt.
Version 5 vom 26.06.2017 ¹⁾	<u>Ein- und Ausschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien: Es wurde ergänzt, dass u. a. ein Abstrich des peripheren Blutes, hämatologische und serumchemische Proben zur SM-Diagnosebestätigung nötig sind und dass ausschließlich für Part II auch eine zentrale Bestätigung von MRT- bzw. CT-Scans erfolgen sollte.

Amendment	Wesentliche Änderungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Ausschlusskriterien: Es wurde ergänzt, dass (auch) GIST ausnahmsweise als primäre Malignität innerhalb 1 Jahr vor der ersten Studienmedikationsgabe gestattet ist. <u>Endpunkte (und Erhebungen)</u> Zur Erhebung des AdvSM-SF wurde ein Zeitpunkt (Tag -7 bis Tag -1) vor der ersten Studienmedikationsgabe hinzugefügt.
Version 6 vom 21.06.2018 ¹⁾	<u>Studiendesign (und Erhebungen)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Für Part II wurde die 2. Kohorte mit einer Anfangsdosis von 200 mg/Tag eingeführt. • Die EOT-Visite darf nicht später als 21 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe erfolgen. • Die telefonische Sicherheitsnachbeobachtung als Teil der erwarteten minimalen Studienteilnahme sollte ab sofort in jedem Fall 30 (7+) Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe erfolgen und nicht mehr etwaig vorher, zu Beginn einer neuen zytoreduktiven Behandlung. <u>Ein- und Ausschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien: Für Part II Kohorte 2 wurde das Einschlusskriterium „Personen müssen mindestens einen der folgenden mit SM verbundenen messbaren C-Befunde gemäß <u>modifizierten</u> IWG (mIWG)-MRT ECNM-Kriterien zu Baseline aufweisen. [...] (siehe Tabelle 2)“ hinzugefügt. • Ausschlusskriterien: Das Ausschlusskriterium „Eosinophilie und eine bekannte Positivität für die FIP1L1-PGDFRA-Fusion, es sei denn, die Patientin/der Patient hat ein Rezidiv oder eine progressive Erkrankung unter vorheriger Imatinib-Therapie gezeigt. Patientinnen/Patienten mit Eosinophilie ($> 1,5 \times 10^9/l$), die keine nachweisbare KIT-D816-Mutation haben, müssen mittels FISH oder PCR auf eine PDGFRA-Fusionsmutation getestet werden.“ wurde aufgenommen. <u>Intervention</u> Dosismodifikation: Es wurden umfangreiche Dosismodifikations- und Studienmedikationsabbruchrichtlinien für Patientinnen und Patienten in Part I nach der Dosisescalation und für alle Patientinnen und Patienten in Part II aufgenommen. Dazu gehört u. a. die Möglichkeit der Dosisescalation auf bis zu 400 mg bei ausbleibender Toxizität und suboptimalem Ansprechen (nicht besser als eine stabile Erkrankung gemäß mIWG-MRT-ECNM) zu C3D1 oder später. Die maximale Dosis wurde in Protokollamendment 7 auf 300 mg reduziert. <u>Endpunkte (und Erhebungen)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zum Endpunkt „OS“ wurde die telefonische Nachbeobachtung aller Patientinnen und Patienten zu jedem dritten Monat eingeführt. • Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> ○ Die mIWG-MRT-ECNM-Kriterien zum Ansprechen wurden angepasst, um nun auch medizinisch dokumentierten Gewichtsverlust als C-Befund zu umfassen, sowie $\geq 5\text{cm}$ [statt $> 5\text{cm}$] und eine 4-wöchige (statt einer 8-wöchigen) Phase zur Bestätigung einer progressiven Erkrankung zu umfassen. ○ Es wurde CRh als ein Ansprechen innerhalb der modifizierten IWG-KRT-ECNM-Kriterien aufgenommen (siehe Tabelle 25 im Anhang). ○ Es wurde ergänzt, dass Personen, welche die Behandlung basierend auf einem anderen Grund als PD und/oder Beginn einer anderen zytoreduktiven Behandlung abbrechen, weiterhin bezüglich dem Ansprechen untersucht werden bis einer dieser Fälle (PD und/oder Beginn einer anderen zytoreduktiven Behandlung) eintritt.

Amendment	Wesentliche Änderungen
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Außerdem sollten für Patientinnen und Patienten, welche die Studie abbrechen, eine Erhebung des Ansprechens zur EOT-Visite erfolgen, sofern dieses nicht in den letzten 6 Monaten (bzw. 4 Monaten bei Studienabbruch vor C11) erfolgt ist. ● Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Sicherheitserhebung nach Zyklus 12 wurde vom ersten Tag jedes darauffolgenden Zyklus auf den ersten Tag jedes geraden darauffolgenden Zyklus (d. h. Zyklus 14, 16, 18 usw.) geändert. ○ Die telefonische Sicherheitsnachbeobachtung als Teil der minimalen Zeit einer Studienteilnahme von etwa 4 Monaten wurde nicht mehr durch den etwaigen Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie beschränkt, sondern sollte 30 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Studienmedikationsgabe erfolgen.
Version 7 vom 17.04.2019 ¹⁾	<p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u> Einschlusskriterien: Für Part II Kohorte 1 wurde spezifiziert, dass Personen keine messbaren C-Befunde gemäß mIWG-MRT-ECNM-Kriterien benötigen, um eingeschlossen werden zu können, während für Part II Kohorte 2 weiterhin mindestens ein messbarer C-Befunde vorliegen muss.</p> <p><u>Intervention</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dosismodifikation: Siehe Protokollamendment 6. ● Dosisunterbrechung: Zuvor war die Zustimmung des medizinischen Monitors bei einer Dosisunterbrechung von mehr als 21 Tagen nötig. Nun ist diese erst bei einer Unterbrechung von mehr als 56 Tagen nötig. ● Die Anfangsdosis Avapritinib in Part II Kohorte 1 wurde von 300 mg/Tag auf 200 mg/Tag reduziert. ● Es wurden mehrere Dosismodifikationsempfehlungen hinzugefügt, u. a. bei Zytopenien während dem Studienverlauf sowie zur Anpassung der Anfangsdosis (von 200 mg/Tag) in Abhängigkeit vom etwaigen Grad einer Zytopenie zu Baseline (vgl. Protokollamendment 3 der Studie PATHFINDER). <p><u>Endpunkte</u> Sicherheit: Intrakranielle Blutungsereignisse wurden nun als SUE spezifiziert (vgl. Protokollamendment 3 der Studie PATHFINDER).</p>
Version 8 vom 24.10.2019 ¹⁾	<p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Einschlusskriterien: Für Part II Kohorte 2 wurde der möglicherweise vorliegende C-Befund einer transfusionabhängigen Thrombozytopenie entfernt, um den angepassten Ausschlusskriterien gerecht zu werden (s. u.). ● Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Das Ausschlusskriterium zum Laborwert (innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Studienmedikationsgabe) Thrombozytenzahl wurde von $< 25 \times 10^9/l$ auf $< 50000/\mu l$ erhöht und um „oder der Erhalt von Thrombozytentransfusion(en)“ ergänzt. Patientinnen und Patienten, die vor diesem Amendment eingeschlossen wurden, konnten die Studie fortsetzen, sofern diese von der Behandlung profitieren. ○ Siehe Angaben zu zusätzlichen Risiken für intrakranielle Blutungen bei wesentlichen Änderungen in Protokoll 7. <p><u>Intervention und Erhebungen</u> Dosismodifikationsempfehlungen bei Thromotzytopenie wurden angepasst sowie das diesbezügliche Monitoring erhöht.</p>

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 9 vom 19.03.2019 ¹⁾	<p><u>Intervention</u> <u>Obligatorische</u> und <u>optionale</u> Studienbehandlungsabbruchgründe wurden geändert, sodass zu ersteren fünf Gründe hinzugefügt wurde sowie zwei optionale Abbruchgründe hinzugefügt wurden. Jeweils ein Grund wurde geändert (bspw. von obligatorisch zu optional).</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt „CR/CRh + PR nach mIWG-MRT-ECNM-Kriterien (Morphologisches Ansprechen)“ wurde hinzugefügt. • Zur Erhebung des Ansprechens in Part I ist nun auch ein zentraler pathologischer Review nötig, wie es in Part II bereits gegeben war.

¹⁾ Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen unbekannt.

Abkürzungen: AdvSM-SAF: Fortgeschrittene systemische Mastozytose – Symptom Assessment Form; Cx: Zyklus x; CxDx: Zyklus x Tag x; CR: Komplettremission; CRh: Komplettremission mit teilweiser Erholung des peripheren Blutbildes; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; EOT: Behandlungsende; FISH: Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung; GIST: Gastrointestinaler Stromatumor; (m)IWG-MRT-ECNM-Kriterien: (modifizierte) Kriterien der International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis; MRT: Magnetresonanztomographie; OS: Gesamtüberleben; PD: Progressive Erkrankung; PGIC: Patient’s Global Assessment of Change; PGIS: Patient General Impression of Symptom Severity; PR: Partielles Ansprechen; SM: Systemische Mastozytose; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den Studien PATHFINDER und EXPLORER

Intervention				
PATHFINDER (pivotal)		EXPLORER (supportiv)		
Kohorte 1	Kohorte 2 ¹⁾	Part I (Dosiseskulation)	Part II (Dosisexpansion)	
			Kohorte 1	Kohorte 2 ²⁾
Anfangsdosis von 200 mg/Tag ³⁾⁴⁾ Avapritinib, p. o.	Anfangsdosis von 200 mg/Tag ⁴⁾ Avapritinib, p. o.	3+3 Dosiseskulationsdesign mit einer Anfangsdosis von 30 mg/Tag Avapritinib, p. o. in der ersten Kohorte ⁴⁾	Anfangsdosis von 300 oder 200 mg/Tag ⁴⁾⁵⁾ Avapritinib, p. o.	Anfangsdosis von 200 mg/Tag ⁴⁾ Avapritinib, p. o.
<p>Studienmedikationsgabe in kontinuierlichen 28-tägigen Zyklen bis</p> <ul style="list-style-type: none"> • obligatorischer Behandlungsabbruchgrund: <ul style="list-style-type: none"> ○ bestätigte PD der SM oder der AHN (4 Wochen nach Initialdiagnose), bei AHN zusätzlich Bedürfnis einer anderen zytoreduktiven Behandlung, ○ klinische Progression der SM oder AHN, welche gemäß Prüfpersonal eine unverzügliche Initiation einer anderen zytoreduktiven Behandlung bedarf, ○ Studienmedikation nicht mehr vertragen wird: <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine studienmedikationsverbundene intrakranielle Blutung jeglichen Grades auftritt⁶⁾ ○ Beginn einer anderen zytoreduktiven Behandlung⁶⁾, ○ Schwangerschaft, ○ Prüfpersonalentscheidung⁶⁾, ○ Rücknahme der Einverständniserklärung, ○ Tod, ○ Studienabbruch durch Sponsor. • optionaler Behandlungsabbruchgrund: <ul style="list-style-type: none"> ○ UE, ○ Protokollabweichungen, ○ Noncompliance, 		<p>Bis einschließlich Protokollamendment 8 (24.10.2019) lagen die folgenden Angaben vor: Erwartete Studienmedikationsgabe von mindestens einem Zyklus, nach welchem Patientinnen und Patienten die Behandlung in kontinuierlichen 28-tägigen Zyklen fortsetzen dürfen bis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obligatorischer oder optionaler Behandlungsabbruchgrund: <ul style="list-style-type: none"> ○ PD, ○ Studienmedikation nicht mehr vertragen wird, ○ Schwangerschaft, ○ Prüfpersonalentscheidung, ○ Rücknahme der Einverständniserklärung, ○ Tod, ○ UE, ○ Protokollverletzung, ○ Loss-to-Follow-up. <p>Ab Protokollamendment 9 (19.03.2019) stimmen die Abbruchgründe mit jenen in der Studie PATHFINDER überein.</p>		

Intervention			
PATHFIINDER (pivotal)		EXPLORER (supportiv)	
Kohorte 1	Kohorte 2 ¹⁾	Part I (Dosiseskulation)	Part II (Dosisexpansion)
			Kohorte 1
<ul style="list-style-type: none"> ○ Prüfpersonalentscheidung, ○ Loss-to-Follow-up. 			
<p><u>Dosismodifikationen</u> Es sind sowohl Reduzierungen aufgrund von Toxizität sowie anschließende Re-Eskalationen als auch Erhöhungen bei suboptimalem Ansprechen (d. h. nicht besser als stabile Erkrankung) gemäß Prüfpersonaleinschätzung nach mindestens 8 Wochen Behandlung mit 200 mg/Tag oder früher bei Vorliegen einer PD und mit Zustimmung des Sponsors möglich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrigste zulässige Dosis: 25 mg/Tag • Höchste zulässige Dosis: 300 mg/Tag <p>Dosisgaben dürfen aufgrund von Toxizitäten oder bei Bedarf, wie bei notwendigen Prozeduren (z. B. einer Operation), für bis zu 56 Tage unterbrochen werden. Bei Zustimmung des Sponsors dürfen Dosisgaben auch für mehr als 56 Tage unterbrochen werden.</p>		<p><u>Dosismodifikationen</u> Es liegen Regeln für Dosisanpassungen, -unterbrechungen und -abbrüche für die DLT-Evaluationsphase in Part I vor, die von den Regeln außerhalb der DLT-Evaluation abweichen. Für die Phase außerhalb der DLT-Evaluation (Part I und II) wurden ab Protokollamendment 6 (21.06.2018) Regeln aufgenommen. Ab dann waren sowohl Reduzierungen aufgrund von Toxizität sowie anschließende Re-Eskalationen als auch Erhöhungen bei suboptimalem Ansprechen (d. h. nicht besser als stabile Erkrankung) gemäß Prüfpersonaleinschätzung nach mindestens 8 Wochen Behandlung oder bei einem suboptimalen Ansprechen unter anderen Umständen nach Diskussion mit dem medizinischen Monitor möglich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedrigste zulässige Dosis: 25 mg/Tag • Höchste zulässige Dosis: 300 mg/Tag (zuvor 400 mg/Tag bzw. keine)⁷⁾ <p>Dosisgaben dürfen aufgrund von Toxizitäten oder bei Bedarf, wie bei notwendigen Prozeduren (z. B. einer Operation), für bis zu 56 Tage unterbrochen werden. Bei Zustimmung des medizinischen Monitors dürfen Dosisgaben auch für mehr als 56 Tage unterbrochen werden.⁸⁾</p>	
<p>Erlaubte Begleitmedikation Grundsätzlich sind alle Medikationen und Behandlungen, inklusive palliativer Behandlung und BSC für SM-Symptome, erlaubt, sofern diese nicht als <i>Nicht erlaubte Begleitmedikation</i> gelistet sind. Diese können jedoch Dosisbeschränkungen unterliegen (bspw. Kortikosteroide, s. u.). Kortikosteroide (in PATHFIINDER in einer Dosis von höchstens 20 mg Prednison oder einem Äquivalent, höhere Dosen sollten in EXPLORER vermieden werden).</p>			

Intervention			
PATHFIINDER (pivotal)		EXPLORER (supportiv)	
Kohorte 1	Kohorte 2 ¹⁾	Part I (Dosiseskulation)	Part II (Dosisexpansion)
			Kohorte 1
Erlaubte Begleitmedikation		Erlaubte Begleitmedikation	
<ul style="list-style-type: none"> • Lokale Strahlentherapie zur Behandlung von lokalisierten Knochenläsionen 		-	
Nicht erlaubte Begleitmedikation			
<ul style="list-style-type: none"> • Starke Inhibitoren von CYP3A4 • Moderate und starke Induktoren von CYP3A4 • Jegliche antineoplastische Therapie (inklusive Kinaseinhibitoren und Chemotherapie) außer Avapritinib (und siehe „Erlaubte Begleitmedikation“ zur Studie PATHFIINDER) • Jegliche andere Studienmedikation oder -therapie außer Avapritinib 			

¹⁾ Einführung mit Protokollamendment 3 (18.06.2019)

²⁾ Einführung mit Protokollamendment 6 (21.06.2018)

³⁾ Mit Einführung von Protokollamendment 1 (06.07.2018) wurde die Anfangsdosis von Avapritinib von 300 mg/Tag auf 200 mg/Tag reduziert.

⁴⁾ Da Avapritinib Baseline-Zytopenien verschlimmern kann und insbesondere Grad-3-Thrombozytopenien ein Risikofaktor für intrakranielle Blutungen darstellen können, ist eine Anpassung der Anfangsdosis vor der ersten Studienmedikationsgabe (in PATHFIINDER ab Protokollamendment 3 (18.06.2019) und in EXPLORER ab Protokollamendment 7 (17.04.2019)) bereits gestattet.

⁵⁾ Mit Einführung von Protokollamendment 7 (17.04.2019) wurde die Anfangsdosis für neue Studienteilnehmende in Kohorte 1 von 300 mg/Tag auf 200 mg/Tag Avapritinib reduziert.

⁶⁾ Mit Einführung von Protokollamendment 7.1 (21.04.2020) wurden diese Behandlungsabbruchgründe aufgenommen.

⁷⁾ Mit Einführung von Protokollamendment 6 (26.06.2018) wurde erstmals eine höchste zulässige Dosis eingeführt. Diese betrug 400 mg/Tag Avapritinib. Mit Einführung von Protokollamendment 7 (17.04.2019) wurde die Höchstdosis auf 300 mg/Tag Avapritinib reduziert.

⁸⁾ Bis Einführung von Protokollamendment 7 (17.04.2019) war es nötig, die Zustimmung des medizinischen Monitors bei einer Dosisunterbrechung von mehr als 21 Tagen einzuholen. Ab dann war diese erst bei einer Unterbrechung von mehr als 56 Tagen nötig.

Abkürzungen: AHN: Assoziierte hämatologische Neoplasie; BSC: Best Supportive Care; DLT: Dose Limiting Toxicity; p. o.: orale Gabe; PD: Progressive Erkrankung; SM: Systemische Mastozytose; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 6 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien PATHFINDER und EXPLORER

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität		Ja
Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates (ORR)¹⁾ <ul style="list-style-type: none"> ○ Komplettremission (CR) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) 	Ja Ja ²⁾ Ja Ja	Nein Ergänzend Nein Nein	
Klinische Parameter der systemischen Mastozytose <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Mastzellen im Knochenmark • Serum-Tryptase-Werte • KIT-D816V-Mutationslast • Milz- und Lebervolumen 	Morbidität	Ja	Nein
AdvSM – Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF)		Ja	Nein ³⁾
Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)		Ja	Ja
European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)	Morbidität/ Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse ⁴⁾	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Die Adjudizierte Gesamtansprechrates (AdjORR) ist der primäre Endpunkt der Studie PATHFINDER.

²⁾ Der Endpunkt „CR“ wird durch den pU im Dossier als Teil des Endpunkts „ORR“ berücksichtigt.

³⁾ Ergebnisse des AdvSM-SAF werden im Anhang auf Item-Ebene dargestellt.

⁴⁾ Primärer Endpunkt der Studie EXPLORER.

Abkürzungen: AdvSM-SAF: Fortgeschrittene systemische Mastozytose – Symptom Assessment Form; CR: Komplettremission; DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; ORR: Gesamtansprechrates; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TTR: Zeit bis zum Ansprechen

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Der Endpunkt „OS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studien PATHFINDER und EXPLORER ist OS definiert als Zeitraum von der ersten Studienmedikationsgabe bis zum Tod jeglicher Ursache.

Patientinnen und Patienten, die vor oder am Tag des Datenschnitts versterben, werden als OS-Ereignis gewertet. Alle Patientinnen und Patienten, zu denen bis dahin kein Todesereignis vermerkt ist, werden zum letzten Zeitpunkt, zu dem diese noch als lebend bekannt waren, zensiert. Das letzte als lebend bekannte Datum ist definiert als das letzte vor oder zum Datenschnitt nicht imputierte Datum eines Patientendatensatzes in der klinischen Datenbank. Es kann das Datum der letzten Visite oder des letzten Kontakts sein, an dem die Patientin / der Patient als lebend bekannt war.

Die Erfassung des Überlebens ist über die jeweiligen Verläufe der Studien PATHFINDER und EXPLORER nicht für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen spezifiziert. Bis einschließlich Protokollamendment 2 (19.09.2018; UK-spezifisch) werden alle Patientinnen und Patienten der Studie PATHFINDER nach der Sicherheitsnachbeobachtung unabhängig vom Erkrankungsstatus alle 3 Monate bis zum Tod oder Loss-to-Follow-up telefonisch kontaktiert, um das Überleben zu erfassen. Ab Protokollamendment 3 (18.06.2019) betrifft dieses nur Patientinnen und Patienten, welche das Studienmedikament aufgrund von PS oder dem Beginn einer anderen zytoreduktiven Therapie absetzten. Bei Patientinnen und Patienten, die das Studienmedikament aus einem anderen Grund als einer Progressiven Erkrankung (PD) absetzen, beginnt die Erhebung des Gesamtüberlebens nach Abschluss der Nachbeobachtung zur Progressiven Erkrankung (PD-FU) (Erhebung während PD-FU alle 6 Monate), es sei denn, der Grund für den Abbruch ist Tod, die Rücknahme der Einverständniserklärung, Loss-to-Follow-up oder die Studienbeendigung durch den Sponsor.

In der Studie EXPLORER werden bis Protokollamendment 5 (26.06.2017) Patientinnen und Patienten ohne PD alle 6 Monate (\pm 14 Tage) nach der Sicherheitsnachbeobachtung und bis zur Entwicklung einer PD oder dem Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie nachbeobachtet. Ab Protokollamendment 6 (21.06.2018) werden alle Patientinnen und Patienten unabhängig vom Erkrankungsstatus alle 3 Monate bis zum Tod oder Studienbeendigung durch den Sponsor telefonisch kontaktiert, um das Überleben zu erfassen. Eine Übersicht zu den Erhebungszeitpunkten ist Tabelle 7 (für die Studie PATHFINDER) und Tabelle 8 (für die Studie EXPLORER) zu entnehmen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist jedoch unklar, warum in der Studie PATHFINDER die Nachbeobachtung für Patientinnen und Patienten, die das Studienmedikament aus einem anderen Grund als einer PD absetzen, ab Protokollamendment 3 (18.06.2019) partiell bis zum Ende des PD-FU nur alle 6 Monate statt alle 3 Monate stattfindet. Außerdem erscheint nicht nachvollziehbar, dass in der Studie EXPLORER Patientinnen und Patienten mit einer PD bis Protokollamendment 5 nach der Sicherheitsnachbeobachtung nicht bezüglich des Gesamtüberlebens nachbeobachtet werden.

Patientenrelevanz und Validität

Die Erhebung des Endpunkts in den Studien PATHFINDER wird als weitestgehend valide erachtet. Einschränkungen ergeben sich u. a. durch die Protokolländerung 3 (18.06.2019)

(siehe Bewertung). Das Ausmaß kann nicht beurteilt werden, da unbekannt ist, wie viele Patientinnen und Patienten vor Protokollamendment 3 davon betroffen waren. In der Studie EXPLORER erscheint die Validität des Endpunktes bis Protokollamendment 6 eingeschränkt, da hier die Nachbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit einer PD nicht sichergestellt scheint.

Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Dementsprechend wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.2 Morbidität

Ansprechen: „Gesamtansprechrates (ORR)“, „Komplettremission (CR)“, „Dauer des Ansprechens (DOR)“ und „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“

Der Endpunkt „CR“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Die Endpunkte „ORR“ „DOR“ und „TTR“ werden aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Ansprechen

Da bezüglich der Operationalisierungen der Endpunkte teilweise Überschneidungen vorlagen, ist die Operationalisierung der unterschiedlichen Ansprechdefinitionen gemäß mIWG-MRT-ECNM-Kriterien endpunktübergreifend in Tabelle 25 im Anhang dargestellt. Diesbezüglich relevante C-Befunde zu Organschäden sind in Tabelle 26 im Anhang aufgeführt. C-Befunde sollen bei jenen Personen mit C-Befunden zu Baseline untersucht werden. Außerdem werden in der Studie PATHFINDER Personen mit myeloischer assoziierter hämatologischer Neoplasie (AHN) bezüglich des AHN-Ansprechens gemäß den Kriterien aus Tabelle 27 im Anhang untersucht. Für die Studie EXPLORER konnten diesbezüglich keine Erhebungen und/oder Ansprechkriterien identifiziert werden.

Das Ansprechen kann in den Studien PATHFINDER und EXPLORER teilweise mithilfe folgender Instrumente bzw. Vorgehen erhoben werden:

- Befunde von Knochenbiopsie, -aspirat sowie ein peripherer Blutabstrich (lokal und gemäß zentralem pathologischem Review (CRP));
- Knochenmarkzytogenetik;
- Andere extrakutane Gewebebiopsien, wie gastrointestinaler Trakt, Leber oder Lymphknoten (bei Verdacht auf Mastzellinfiltrate zum Screening);
- Bildgebung (Magnetresonanztomographie (MRT) und/oder CT) von Leber und Milz (lokal und gemäß zentralem radiologischem Review (CRR))
- Andere klinische und Laborparameter (wie z. B. ein Leberfunktionstest, Hautfotografien (optional) u. a.

Die Erhebungszeitpunkte für das Ansprechen (ggf. inklusive Ansprechen der AHN-Komponente) und die C-Befunde sind für die Studie PATHFINDER in Tabelle 7 und für die Studie EXPLORER in Tabelle 8 dargestellt. Jegliches Ansprechen soll 12 Wochen nach der ersten Dokumentation bestätigt werden.

Beschreibung der Endpunkte

- Gesamtansprechrates (ORR) und Komplettremission (CR)
ORR ist in den Studien PATHFINDER und EXPLORER definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten besten Ansprechen als CR, Komplettremission mit teilweiser Erholung des peripheren Blutbildes (CRh), partielles Ansprechen (PR) oder klinische Verbesserung (CI) jeweils gemäß mIWG-Kriterien.

Der primäre Endpunkt in Kohorte 1 der Studie PATHFINDER ist die adjudizierte ORR, welche von einer zentralen Studienleitungskommission bewertet wurde.

Die ORR (CR/CRh/PR oder CI) gemäß Prüfpersonal und mIWG-Kriterien in Kohorte 1 und 2 stellt einen sekundären Endpunkt dar. Die ORR gemäß Prüfpersonal basiert auf Informationen, die lokal am Prüfzentrum gesammelt wurden und C-Befunde wurden berücksichtigt, sofern C-Befunde zu Baseline vorlagen.

In der Studie EXPLORER wird die ORR (CR/CRh/PR oder CI) gemäß mIWG-Kriterien und bewertet von einer Adjudizierungskommission (RAC) in Kohorte 2 von Part II untersucht. Die CR wird im Rahmen des ORR erhoben, weshalb die vorliegenden Angaben zu ORR auch für CR Anwendung finden.

- Dauer des Ansprechens (DOR)
DOR ist in den Studien PATHFINDER und EXPLORER definiert als die Zeit zwischen initialer Dokumentation jeglichen Ansprechens (CR/CRh/PR oder CI) bis zur initialen Dokumentation einer PD / Verlust des Ansprechens (LoR) oder Tod jeglichen Grundes (je nachdem was zuerst auftritt).
- Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
TTR ist in den Studien PATHFINDER und EXPLORER definiert als die Zeit zwischen erster Studienmedikationsgabe bis zum Ansprechen jeglicher Art (CR/CRh/PR oder CI). Patientinnen und Patienten, die kein Ansprechen aufweisen, werden nicht in der Analyse berücksichtigt.

Bewertung

Die Operationalisierung des Ansprechens erscheint weitestgehend nachvollziehbar.

Es konnten keine detaillierten Angaben zum Reviewprozess der Studienleitungskommission in der Studie PATHFINDER bzw. der Adjudizierungskommission in der Studie EXPLORER identifiziert werden. Kritisch wird die Änderung der IWG-Kriterien zu den mIWG-Kriterien gesehen, welche mit der Aufnahme von CRh als Bestandteil des ORR einhergingen. Die IWG-Kriterien wurden anfangs in der Studie EXPLORER angewendet und innerhalb der Studie zu den mIWG-Kriterien abgewandelt. Die mIWG-Kriterien wurden in der Studie PATHFINDER prospektiv verwendet [20]. Als Hintergrund zur Aufnahme von CRh in die Definition von ORR gemäß mIWG-Kriterien wird in den Studienunterlagen genannt, dass bei Veröffentlichung der IWG-MRT-ECNM-Kriterien im Jahr 2013 das Aufkommen einer wirksamen Tyrosinkinase-inhibitor(TKI)-Therapie für AdvSM noch nicht absehbar gewesen sei. Vorläufige Daten aus EXPLORER hätten gezeigt, dass Patientinnen und Patienten eine CR in ihrem Knochenmark aufweisen könnten, aber weiterhin nur eine teilweise Erholung der PB-Zahlen zeigen und somit die Kriterien für eine CR nicht erfüllen würden. Da die Kriterien für das Ansprechen auf andere Krankheiten (z. B. akute myeloische Leukämie (AML) und akute lymphatische Leukämie) auch CRh enthalten würden, seien der Sponsor und die Studienleitungskommission (SSC) der Ansicht, dass es angemessen sei, CRh-Kriterien in die Kriterien für die Beurteilung des Ansprechens auf AdvSM aufzunehmen. Aufgrund dieser in den Studienunterlagen dargelegten Rationale wird von einer ergebnisgesteuerten Aufnahme von CRh in die mIWG-Kriterien ausgegangen. Gemäß dem im EPAR (European Public Assessment Report) beschriebenen Scientific-Advice-Prozess sollte CRh kategoriell als PR und nicht als CR betrachtet werden [20].

Patientenrelevanz

Die Operationalisierung der Ansprechkriterien (siehe Tabelle 25, Tabelle 26 und Tabelle 27 im Anhang) basiert fast ausschließlich auf laborparametrischen und histologischen Befunden. Wird das Ansprechen fast ausschließlich auf der Grundlage laborparametrischer und histologischer Befunde erhoben, so erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand

von Krankheitssymptomen, sondern auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Es konnten weder zur Aussagekraft der ORR für patientenrelevante Endpunkte bewertungsrelevante Informationen im Dossier identifiziert werden, noch wurde eine Verwendung als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte argumentiert bzw. anhand entsprechender Validierungsstudien dargelegt. Bei der Gegenüberstellung der IWG-Kriterien und mIWG-Kriterien in Modul 4 wird ersichtlich, dass zudem potentiell patientenrelevante Komponenten durch die Modifizierung entfernt wurden (Beispiel: symptomatische Splenomegalie). Bei der ORR handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Komponenten des Ansprechens: CR, CRh, PR und CI. Die hier vorliegende Operationalisierung von CR, CRh, PR, und CI, aus denen sich ORR zusammensetzt, basiert jedoch auf Laboruntersuchungen ohne Symptombezug (s. o.) und wird daher als nicht unmittelbar patientenrelevant beurteilt. Analog verhält es sich zu DOR und TTR.

In der Gesamtschau werden die kombinierten Endpunkte „ORR“, „DOR“ und „TTR“ aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Der Endpunkt „CR“ wird als Teil des primären Endpunktes ergänzend dargestellt.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität der Endpunkte nicht beurteilt.

Klinische Parameter der systemischen Mastozytose: Anteil der Mastzellen im Knochenmark, Serum-Tryptase-Wert, KIT-D816V-Mutationslast und Milz- und Lebervolumen

Die Endpunkte Anteil der Mastzellen im Knochenmark, Serum-Tryptase-Wert, KIT-D816V-Mutationslast und Milz- und Lebervolumen werden in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass u. a. Kriterien zum Anteil der Mastzellen im Knochenmark, des Serum-Tryptase-Wertes sowie der Milz- und Lebervolumen bereits im Endpunkt „CR“ enthalten sind und dieser ergänzend dargestellt wird (siehe Kapitel 2.3.2 Ansprechen).

Beschreibung der Endpunkte

Die Endpunkte zu laborparametrischer Symptomatik und physischen Messgrößen können in den Studien PATHFINDER und EXPLORER anhand folgender Verfahren erhoben werden:

- Befunde von Knochenbiopsie, -aspirat sowie ein peripherer Blutabstrich (Endpunkt: Anteil der Mastzellen im Knochenmark)
- Blutproben (Endpunkt: Serum-Tryptase-Wert)
- Blutproben mittels „Droplet Digital™ PCR“ (Endpunkt: KIT-D816V-Mutationslast)
- CT oder MRT (Endpunkt: Milz- und Lebervolumen)

Patientenrelevanz

Bei den Endpunkten handelt es sich um Laborparameter bzw. bildgebende Verfahren, weshalb die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden geschieht.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Fortgeschrittene systemische Mastozytose – Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF)

Der Endpunkt „AdvSM-SAF“ wird in der Nutzenbewertung basierend auf limitierter Validität nicht berücksichtigt. Die Auswertungen der Items des AdvSM-SAF werden aufgrund der Patientenrelevanz ergänzend im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Beim AdvSM-SAF handelt es sich um einen patientenberichteten Fragebogen zur täglichen Erfassung der Symptomschwere bzw. -häufigkeit bei Personen mit AdvSM. Das Instrument besteht aus insgesamt 10 Items und berücksichtigt die Symptomlast innerhalb der letzten 24 Stunden. 8 Items erfassen den Schweregrad folgender Symptome auf einer numerischen Bewertungsskala von 1 (keine Symptome) bis 10 Punkten (am denkbar schlechtesten): Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flecken, Juckreiz, Rötungen und Fatigue.

Auswertungen des Fragebogens sind sowohl auf Ebene der einzelnen Items als auch auf Basis von aggregierten Domänenwerten und einem Gesamtwert möglich. Die Domäne „Gastrointestinal Symptome Score“ (GSS) wird aus der Addition der Werte der Items Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö berechnet mit einer Spanne von 0–40 Punkten. Der „Skin Symptom Score“ (SSS) besteht aus den Items Flecken, Juckreiz und Rötungen mit einer Spanne von 0–30 Punkten. Der Gesamtwert (Total Symptom Score (TSS)) wird über die Zusammenfassung aller 8 Items der Symptomschwere gebildet (0–80 Punkte). Für die Auswertung wird ein Durchschnittswert über die vergangenen 7 Tage berechnet (wöchentlicher Wert), sofern Angaben für mindestens 4 Tage dieser Periode vorliegen. Die Ergebnisse der Symptommhäufigkeiten (jeweils Spanne von 0 bis 100) gehen nicht in den Gesamtwert- oder die Domänenwerte ein.

In den vorliegenden Studienpopulationen wird der Symptom/Domäne/TSS-Score für einen bestimmten Tag durch einen 7-Tage-Durchschnitt vor diesem Tag bestimmt. Zum Beispiel wird der Baseline-Score durch den 7-Tage-Durchschnitt von C1D-7 bis C1D1 bestimmt. Domänen-Scores und TSS an einem bestimmten Tag werden nur berechnet, wenn kein Symptom-Score innerhalb der Domäne oder des TSS fehlt. Wenn ein Symptom/Domain/TSS-Score an mindestens 4 oder mehr Tagen während der 7-Tage-Periode verfügbar ist, wird der Durchschnittswert berechnet, indem die Summe der verfügbaren Werte durch die Anzahl der Tage mit verfügbaren Scores geteilt wird.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Einschränkungen ergeben sich im Rahmen der EXPLORER-Studie, in welcher erst zu Protokollamendment 5 (26.06.2017) eine Messung vor Studienmedikationsgabe (d. h. vor C1D1) eingeführt wurde. Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass die Erhebung nur in Part II der EXPLORER-Studie erfolgt.

Patientenrelevanz und Validität

Die Entwicklung des Instruments erfolgte unter Einbezug von Patientenbefragungen, einer Literaturrecherche sowie klinischer Expertise [24,28,29]. Dieses deutet unter Einschränkung aufgrund von vorliegend limitierten Informationen auf die inhaltliche Validität des Instruments hin. Zur weiteren Validierung des AdvSM-SAF wurden Daten von 31 bzw. 21 Patientinnen und Patienten (2 potentiell überschneidende Analysepopulationen) mit AdvSM aus der Expansionsphase (Part II, beide Kohorten) der EXPLORER-Studie herangezogen [30,31]. Während grundsätzlich die Entwicklung von Messinstrumenten zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte im relevanten Anwendungsgebiet begrüßenswert erscheint, sollte die Validierung eines Instruments jedoch in der Regel nicht in derselben Studie (bzw. anhand derselben Daten) erfolgen, die auch zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Alle vorliegenden psychometrischen Evaluierungen des Messinstruments (insbesondere zur internen Konsistenz) erfolgten erst mit Anwendung in der EXPLORER-Studie und mit einer kleinen Fallzahl. Eine Faktorenanalyse zum Nachweis der strukturellen Validität liegt nicht vor. Während einige Gütekriterien (u. a. Interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität, Konstruktvalidität) akzeptable Werte bei dieser Evaluierung ergaben, liegen auch Hinweise auf

Bodeneffekte (bzgl. einzelner Items, Domänen und dem TSS) vor. Da relevante psychometrische Evaluierungen erst in einer zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie und u. a. durch Studienbeteiligte stattfanden, steht nicht fest, dass die Entwicklung des Messinstruments zu diesem Zeitpunkt bereits vollständig abgeschlossen war. Informationen zur weiteren psychometrischen Validierung des Messinstruments außerhalb der Studie EXPLORER konnten nicht identifiziert werden.

In der Gesamtschau liegen keine Prüfungen zu wichtigen Validitätsparametern gänzlich außerhalb der Studien, welche zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden, vor. Psychometrische Überprüfungen in der Studie EXPLORER erfolgten nur an einer kleinen Fallzahl und es lagen Hinweise auf Bodeneffekte vor. Da jedoch aufgrund der Nachweise zur Inhaltsvalidität und der patientenberichteten Symptombezüge eine Relevanz des AdvSM-SAF für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet vorzuliegen scheint, wird der Endpunkt anhand der Itemwerte ergänzend im Anhang (siehe Tabelle 28) dargestellt.

Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)

Der Endpunkt „PGIS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der PGIS ist ein patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der Schwere einer Erkrankung. Er besteht vorliegend aus genau einem Item „Gerade im Moment sind die Symptome meiner systemischen Mastozytose“ und die Einschätzung erfolgt auf einer fünfstufigen Skala [25]:

- 0 = nicht vorhanden: Keine Symptome
- 1 = minimal: Symptome lassen sich leicht ignorieren
- 2 = moderat: Symptome lassen sich schwer ignorieren
- 3 = stark: Symptome lassen sich sehr schwer ignorieren
- 4 = sehr stark: Symptome lassen sich nicht ignorieren

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Es fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studienvisite). Es muss zudem berücksichtigt werden, dass sich die Erhebungszeitpunkte zwischen den Studien PATHFINDER und EXPLORER unterscheiden. In der Studie PATHFINDER erfolgt die Erhebung engmaschiger, und zwar zu jeder Visite von Zyklus 1 Tag 1 bis zu Zyklus 17 bzw. bis zum Ende der Behandlung (siehe Tabelle 7). In der Studie EXPLORER wird der PGIS nur in Part II und zum jeweils ersten Tag der Zyklen 1 bis 12 erhoben (siehe Tabelle 8). Dieses erfolgt erst ab Protokollamendment 2 (03.08.2016), da zu diesem Zeitpunkt der Endpunkt „Patient’s Global Assessment of Change“ (PGIC) in der Studie EXPLORER durch den Endpunkt „PGIS“ ersetzt wurde.

Patientenrelevanz und Validität

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Einschätzung der Patientinnen und Patienten zum Schweregrad der jeweils eigenen erkrankungsspezifischen Symptomatik ist als patientenrelevant zu bewerten, wobei eine Erhebung per PGIS grundsätzlich als geeignet eingeschätzt wird. Es ist einschränkend zu berücksichtigen, dass keine Überprüfung der Gütekriterien des Items und der Skalenausprägungen (0–4) bezüglich der systemischen Mastozytose vorliegt.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)

Der Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studien PATHFINDER und EXPLORER wurde der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität erhoben.

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire – 30-item Core Module) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebserkrankten. Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen:
 - physische Funktion (5 Items)
 - Rollenfunktion (2 Items)
 - emotionale Funktion (4 Items)
 - kognitive Funktion (2 Items)
 - soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen:
 - Fatigue (3 Items)
 - Schmerz (2 Items)
 - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala zu allgemeinem Gesundheitsstatus / Lebensqualität.

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und die anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert.

Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Es fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studienvisite). Es muss zudem berücksichtigt werden, dass sich die Erhebungszeitpunkte zwischen den Studien PATHFINDER und EXPLORER unterscheiden. In der Studie PATHFINDER erfolgt die Erhebung engmaschiger zu jeder Visite von Zyklus 1 Tag 1 bis zu Zyklus 17 bzw. bis zum Ende der Behandlung (siehe Tabelle 7). In der Studie EXPLORER wird der EORTC QLQ-C30 nur in Part II und zum jeweils ersten Tag der Zyklen 1 bis 12 erhoben (siehe Tabelle 8).

Patientenrelevanz und Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten [21]. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung

des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 werden mit Ausnahme der Erfassung der finanziellen Beeinträchtigungen als patientenrelevant bewertet und zur Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.3 Lebensqualität

European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)

Die Funktionsskalen und die globale Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität werden für die Kategorie der Lebensqualität in der Nutzenbewertung dargestellt.

Für die Beschreibung der Operationalisierung und Bewertung der Validität und Patientenrelevanz siehe Kapitel 2.3.2 European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30).

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind in den Studien PATHFINDER und EXPLORER definiert als jegliche unerwünschten medizinischen Ereignisse (inklusive abnormer Laborparameter) oder im Vergleich zu Baseline hinsichtlich der Schwere, Frequenz oder Intensität verschlimmerte UE, unabhängig von einer kausalen Beziehung zur Behandlung, die jedoch zeitlich mit dieser verbunden sind. Ein abnormer Laborparameter wird dann als UE erfasst, wenn dieser zu Behandlungsabbruch oder -unterbrechung, Dosismodifikation oder einer therapeutischen Intervention führt bzw. vom Prüfpersonal als klinisch relevant eingeschätzt wird. Eine Progression der zugrunde liegenden Erkrankung soll i. d. R. nicht als UE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) oder Todesgrund berichtet werden. Stattdessen sollen UE (oder SUE), die als Komplikationen der Erkrankungsprogression (PD) bewertet werden, berichtet werden. Wenn jedoch keine spezifischen PD-Komplikationen, welche die klinischen Beobachtungen erklären, identifiziert werden können, darf „Erkrankungsprogression“ als UE, SUE oder Todesgrund berichtet werden.

In der Studie PATHFINDER sollen UE ab Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe erhoben werden. Ab Protokollamendment 1 erfolgt die Sicherheitsnachbeobachtung (i. d. R. 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe) nicht mehr als Körper- und Vitalparameteruntersuchung, sondern telefonisch.

In der Studie EXPLORER sollen UE ab der ersten Studienmedikationsgabe und SUE ab der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe erhoben werden.

UE konnten entweder spontan berichtet werden oder bei der Befragung und Untersuchung der Testperson durch das Prüfpersonal (klinische Laboruntersuchung, Körper- und Vitalparameteruntersuchungen, Elektroenzephalographie (EEG) und bildgebende Verfahren) erhoben werden.

Die Schweregradierung erfolgt gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 5.0 in PATHFINDER und Version 4.03 in EXPLORER) des National Cancer

Institute (NCI). Jene UE, die nicht in den jeweiligen CTCAE-Versionen vorliegen, werden in den Studien anhand folgender Einteilung bewertet:

- Grad 1: mild; das Ereignis ist für die Person spürbar, beeinträchtigt aber nicht Routinetätigkeiten
- Grad 2: moderat; das Ereignis beeinträchtigt die Routinetätigkeiten, spricht aber auf symptomatische Therapie oder Ruhe an
- Grad 3: schwer: das Ereignis schränkt die Fähigkeit zur Ausübung von Routinetätigkeiten trotz symptomatischer Therapie spürbar ein
- Grad 4: lebensbedrohlich; ein Ereignis, welches die Person zum Zeitpunkt des Ereignisses in Lebensgefahr brachte
- Grad 5: tödlich; ein Ereignis, welches zum Versterben der Person führt.

SUE sind in den Studien PATHFINDER und EXPLORER definiert als jegliches Ereignis, das eines der folgenden Kriterien aufweist:

- Tod,
- Lebensbedrohlich, d. h. wenn die Person durch das Ereignis selbst mit der vorliegenden Intensität einem direkten Todesrisiko ausgesetzt ist,
- Bedurfte einer Hospitalisierung oder der Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung. Ausgenommen davon sind:
 - Optionale oder vorausgeplante Behandlungen für eine bereits bestehende Erkrankung und Routinebehandlungen, die nicht Folge eines UE sind,
 - Beobachtungen und/oder Behandlung, die auch außerhalb des Krankenhauses angemessen gewesen wären, wobei im Zweifelsfall eine Bewertung als SUE erfolgen soll,
- Persistierende oder signifikante Behinderung/Invalidität, d. h. wenn eine substantielle und/oder permanente Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen, gegeben ist,
- kongenitale Anomalie / ein Geburtsfehler,
- Andere, d. h. Ereignisse, die nicht zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder eine Hospitalisierung erfordern, sofern gemäß adäquater medizinischer Beurteilung eine Gefährdung der Person vorliegt und ggf. einer medizinischen oder chirurgischen Intervention bedürfen, um eine dieser gelisteten Folgen zu verhindern. Dazu gehören z. B.:
 - Intrakranielle Blutungsereignisse
 - Intensivbehandlung in einer Notaufnahme oder zuhause aufgrund eines allergischen Bronchospasmus
 - Blutanomalien oder Konvulsionen, welche nicht zu einer stationären Hospitalisierung führen
 - Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder -missbrauch.

Alle intrakraniellen Blutungsereignisse müssen in der Studie PATHFINDER ab Protokollamendment 3 (18.06.2019) und in der Studie EXPLORER ab Protokollamendment 7 (17.04.2019) als SUE berichtet werden.

Die Erhebungszeitpunkte von UE in der Studie PATHFINDER sind Tabelle 7 zu entnehmen, während die Erhebungszeitpunkte von UE in der Studie EXPLORER in Tabelle 8 vorliegen.

Im SAP der beiden Studien PATHFINDER (29.06.2020) und EXPLORER (20.03.2019) werden folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) spezifiziert:

- Kognitive Effekte (4 Preferred Terms):
 - Kognitive Störung
 - Verwirrtheitszustand
 - Enzephalopathie
 - Eingeschränktes Erinnerungsvermögen
- Intrakranielle Blutungen (3 Preferred Terms):
 - Hirnblutung
 - Intrakranielle Blutung
 - Subdurales Hämatom

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Angaben zur Erklärung des Umgangs mit Ereignissen in Verbindung mit einer Progression erscheinen nicht eindeutig nachvollziehbar. Berichtete UE können zum Teil auch einen Progress abbilden.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern als Teil der UE ist unklar. Die Erhebung der UE wird als weitestgehend valide bewertet. Die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch Ereignisse der Grunderkrankung abbilden können. Einschränkungen ergeben sich außerdem durch Protokollamendments zu intrakraniellen Blutungen, die nicht sicher erscheinen lassen, ob alle diese Ereignisse ggf. nachträglich als SUE bewertet werden.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte finden sich für die Studie PATHFINDER in Tabelle 7 und für die Studie EXPLORER in Tabelle 8. Bei Studienmedikationsunterbrechungen (siehe Tabelle 5) sollten die Studienzentren die Erhebungszeitpunkte nach Plan fortsetzen.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie PATHFINDER

Studienvisite/Zyklus	Screening		C1		C2	Alle 2 Monate von Zyklus 3–11		Alle 3 Monate ab Zyklus 11		EOT ¹⁾	Sicherheits-FU	PD-FU	OS-FU	
	- 56 bis -8	-7 bis -1 (+ 3)	Base-line 1	15 (±2)	1 (±3)	C3, C7, C11 (SE)	C5, C9 (S)	C14, C23, etc. (S)	C17, C23, etc. (SE)					
Tag (Tage)						1 (±7)	1 (±7)	1 (+14)	1 (+14)	14 Tage nach der letzten Dosis (±7)	30 Tage nach der letzten Dosis (±7)	Alle 6 Monate (±14)	Alle 3 Monate (±14)	
Endpunkt														
OS			zu jedem Kontakt ²⁾								x ²⁾	x ³⁾	x ³⁾	
CR ⁴⁾⁵⁾ C-Befunde	x ⁶⁾ x			x x	x x	x ⁷⁾ x	x	x x	x ⁷⁾ x	x ⁷⁾ x		x ⁸⁾ x		
AdvSM-SAF ⁹⁾	x ¹⁰⁾	x ¹⁰⁾	kontinuierlich (bis C17 D28) ¹⁰⁾											
PGIS			x ¹¹⁾	x ¹¹⁾	x ¹¹⁾	x ¹¹⁾	x ¹¹⁾	x ¹¹⁾	x ¹¹⁾	x ¹¹⁾				
EORTC QLQ-C30			x ¹¹⁾	x ¹¹⁾	x ¹¹⁾	x ¹¹⁾	x ¹¹⁾	x ¹¹⁾	x ¹¹⁾	x ¹¹⁾				
Unerwünschte Ereignisse	x ¹²⁾¹³⁾													

¹⁾ Bei Personen, die die Studie aus anderen Gründen als PD oder dem Beginn einer anderen zytoreduktiven Therapie beenden, wird die Beurteilung des Ansprechens (einschließlich BM-Biopsie und -Aspirat, PB-Abstrich und Leber- und Milzbildgebung sowie Labor- und andere C-Findungsbeurteilungen) beim EOT-Besuch durchgeführt. Es sei denn, die Verfahren wurden innerhalb der vorangegangenen 24 Wochen nach Zyklus 11 oder innerhalb der vorangegangenen 16 Wochen durchgeführt, wenn der EOT der Person innerhalb der ersten 11 Zyklen der Studie liegt; in diesem Fall müssen sie nicht wiederholt werden.

²⁾ Angaben zur fortwährenden, standardisierten Erhebung bzw. Überprüfung des Überlebensstatus konnten nicht identifiziert werden. Auf Grundlage der Definition von OS anhand des Zeitpunkts der letzten Visite oder des letzten Kontakts wird von einer kontinuierlichen Erfassung vom ersten Behandlungstag im ersten Zyklus bis zum

Behandlungsende (EoT) ausgegangen. Zudem soll 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe eine Sicherheitsnachbeobachtung stattfinden und es folgt ein Follow-up (siehe PD-FU und OS-FU).

- ³⁾ Das Gesamtüberleben wird bei Personen, die das Studienmedikament aufgrund von PD absetzen oder eine andere zytoreduktive Therapie beginnen, alle 3 Monate (± 14 Tage) durch telefonischen Kontakt erhoben. Bei Personen, die das Studienmedikament aus einem anderen Grund als einer PD absetzen, beginnt die Erhebung des Gesamtüberlebens nach Abschluss des PD-FU (Erhebung während PD-FU alle 6 Monate, siehe Fußnote 4). Es sei denn, der Grund für den Abbruch ist Tod, die Rücknahme der Einverständniserklärung, Loss-to-Follow-up oder die Studienbeendigung durch den Sponsor. Vom Originalprotokoll und bis einschließlich Protokollamendment 2 (19.09.2018; UK-spezifisch) wurden alle Personen unabhängig vom Erkrankungsstatus alle 3 Monate bis zum Tod oder Loss-to-Follow-up telefonisch kontaktiert, um das Überleben zu erfassen.
- ⁴⁾ Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.
- ⁵⁾ Das Ansprechen der AHN-Komponente wird bei Personen mit myeloischer AHN ebenfalls zu den hier dargestellten Erhebungszeitpunkten erhoben.
- ⁶⁾ Bei dieser Erhebung handelt es sich um die Screeningerhebung zur Diagnostik sowie dem darauffolgenden Ein- bzw. Ausschluss. Die Kriterien werden im Anschluss (Tag -7 bis -1) der Erhebung und vor Einschluss durch das SSC überprüft und umfassen u. a. Daten einer Knochenmarkbiopsie, -aspirat, eine peripherer Blutabstrich, ein großes Blutbild, Serumtryptasewerte, der KIT D816V Mutationsstatus sowie die Dokumentation aller C-Befunde.
- ⁷⁾ Durchgeführt zu C3D1, C7D1 und C11D1 und dann alle 6 Zyklen. Außerdem 3 Monate (± 1 Monat) nach Nachweis einer CR oder PR zur Bestätigung des Ansprechens und 1 Monat nach SM- und/oder AHN-PD oder klinischer Progression zur Bestätigung von PD. Durchgeführt zum EOT, wenn die Person aus anderen Gründen als PD abbricht oder aufgrund der Initiation einer alternativen zytoreduktiven Therapie abbricht (es sei denn, die Verfahren wurden innerhalb der vorangegangenen 6 Monate nach Zyklus 11 oder innerhalb der vorangegangenen 4 Monate, wenn das EOT innerhalb der ersten 11 Zyklen der Studie liegt, durchgeführt; in diesem Fall müssen die Erhebungen nicht wiederholt werden). Zusätzliche Untersuchungen können nach Ermessen des Prüferpersonals durchgeführt werden.
- ⁸⁾ Bei Personen, die ohne bestätigte PD oder Einleitung einer neuen zytoreduktiven Therapie abbrechen, wird das Ansprechen anhand der mIWG-MRT-ECNM-Kriterien (einschließlich BM-Biopsie und Bildgebung von Leber und Milz) alle 6 Monate (± 14 Tage) bis zur Entwicklung einer bestätigten PD, Einleitung einer anderen zytoreduktiven Therapie, Tod oder Loss-to-Follow-up bewertet.
- ⁹⁾ Ergebnisse des AdvSM-SAF werden im Anhang auf Itemebene dargestellt.
- ¹⁰⁾ Adv-SM-SAF wird täglich erhoben, ab Protokollamendment 3 (18.06.2019) beginnend mit Screeningbeginn (statt 7 Tage vor erster Studienmedikationsgabe), um mindestens 7 Tage Baselinedaten zu erhalten und ab dem Originalprotokoll bis Zyklus 17 oder bis die Patientin/der Patient die Studie abbricht, sofern dies früher als Zyklus 17 geschieht. Die Prüfzentren werden aufgefordert, Geräte bereitzustellen und mit der Datenerfassung zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zu beginnen.
- ¹¹⁾ Soll zu jeder Visite bis Zyklus 17 und zum EOT erhoben werden, sofern das EOT vor oder zum Zyklus 17 stattfindet
- ¹²⁾ SUE und Begleitmedikation werden von der Abgabe der Einverständniserklärung bis zur Sicherheitsnachbeobachtungsvisite erhoben. UE werden ab Studienmedikationsgabe bis zur Sicherheitsnachbeobachtungsvisite erhoben. In Protokollamendment 3 (bzw. für UK in Protokollamendment 2) werden widersprüchliche Informationen berichtet und ausgeführt, dass UE bereits ab Einverständniserklärung erfasst werden sollen.
- ¹³⁾ Die Sicherheitserhebung nach Zyklus 12 wurde mit Protokollamendment 6 (21.06.2018) vom ersten Tag jedes darauffolgenden Zyklus auf den ersten Tag jedes geradzahligem darauffolgenden Zyklus (d. h. Zyklus 14, 16, 18, usw.) geändert.

Abkürzungen: AdvSM-SAF: Fortgeschrittene systemische Mastozytose – Symptom Assessment Form; AHN: Assoziierte hämatologische Neoplasie; BM: Knochenmark; Cx: Zyklus x; CxDx: Zyklus x Tag x; CR: Komplettremission; Dx: Tag x; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; EOT: Behandlungsende; FU: Follow-up; mIWG-MRT-ECNM-Kriterien: modifizierte Kriterien der International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis; OS: Gesamtüberleben; OS-FU: Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben; PD: Progressive Erkrankung; PD-FU: Nachbeobachtung zur Progressiven Erkrankung; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; PR: Partielles Ansprechen; SM: Systemische Mastozytose; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie EXPLORER

Studienvisite/Zyklus	Screening	C1		C2	C3–12	≥ C14	EOT ¹⁾	Sicherheits-FU ²⁾	PFS- und OS-FU
Tag	- 56 bis -8 ³⁾	Baseline		1 (+3) ⁴⁾	1 (± 7) ⁴⁾	1 jedes geraden Zyklus (± 7) ⁴⁾	14 Tage nach der letzten Dosis (± 7) ⁴⁾	30 Tage nach der letzten Dosis (± 7)	Alle 6 Monate nach dem Sicherheits FU (± 14)
Endpunkt		-7 bis -1	1						
OS	zu jedem Kontakt ⁵⁾							x ⁵⁾	x ⁶⁾
CR ⁷⁾ C-Befunde	x ⁸⁾ x	x	x	x	x ⁹⁾ x	x ⁹⁾ x	x x		x ¹⁰⁾
AdvSM-SAF ¹¹⁾		x ¹²⁾¹³⁾	kontinuierlich ¹³⁾						
PGIS			x ¹⁴⁾	x ¹⁴⁾	x ¹⁴⁾				
EORTC QLQ-C30			x ¹⁴⁾	x ¹⁴⁾	x ¹⁴⁾				
Unerwünschte Ereignisse	x ¹⁵⁾	x ¹⁵⁾¹⁶⁾							

¹⁾ Die EOT-Visite darf nicht später als 21 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe erfolgen. Eine Dosisunterbrechung von mehr als 56 Tagen ist nur mit Zustimmung des medizinischen Monitors gestattet. Sollte eine alternative Behandlung innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Studienmedikationsgabe erfolgen, so sollte die EOT-Visite vor Beginn dieser Folgetherapie erfolgen. EOT-Untersuchungen müssen nicht wiederholt werden, sofern diese innerhalb von 7 Tagen (im Fall von bildgebenden Leber- und/oder Milzuntersuchungen innerhalb von 28 Tagen und im Fall einer Knochenmarkbiopsie oder Knochenmarkaspiration innerhalb von 2 Monaten) abgeschlossen wurden.

²⁾ Das Sicherheits FU kann telefonisch erfolgen.

³⁾ Ab Protokollamendment 2 umfasst die Screeningperiode Tag -56 bis -8, davor umfasste diese Tag -28 bis 1.

⁴⁾ Nach Zyklus 1 kann der erste Tag eines Zyklus um bis zu 56 Tage verschoben werden, um das Abklingen von Toxizitäten zu ermöglichen. Jede Verzögerung von mehr als 56 Tagen muss mit dem medizinischen Monitor besprochen werden. Im Allgemeinen sollte bei allen Personen, die eine Verzögerung von mehr als 56 Tagen benötigen, die EOT-Untersuchung durchgeführt und anschließend alle 6 Monate nachkontrolliert werden, bis ein Fortschreiten der Erkrankung dokumentiert ist oder eine alternative antineoplastische Therapie eingeleitet wird.

⁵⁾ Angaben zur fortwährenden, standardisierten Erhebung bzw. Überprüfung des Überlebensstatus konnten nicht identifiziert werden. Auf Grundlage der Definition von OS anhand des Zeitpunkts der letzten Visite oder des letzten Kontakts wird von einer kontinuierlichen Erfassung vom ersten Behandlungstag im ersten Zyklus bis zum Behandlungsende (EoT) ausgegangen. Zudem soll 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe eine Sicherheitsnachbeobachtung stattfinden und es folgt ein Follow-up (siehe PFS- und OS-FU).

⁶⁾ Bis Protokollamendment 5 (26.06.2017) werden Personen ohne PD alle 6 Monate (± 14 Tage) nach der Sicherheitsnachbeobachtungsvisite und bis zur Entwicklung einer PD oder dem Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie nachbeobachtet. Bis zu diesem Protokollamendment ist keine gesonderte Überlebenserfassung

nach der Sicherheitsnachbeobachtungsvisite spezifiziert. Ab Protokollamendment 6 (21.06.2018) werden alle Personen unabhängig vom Erkrankungsstatus alle 3 Monate bis zum Tod oder Studienbeendigung durch den Sponsor telefonisch kontaktiert, um das Überleben zu erfassen.

- ⁷⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.
- ⁸⁾ Bei dieser Erhebung handelt es sich um die Screeningerberhebung zur Diagnostik.
- ⁹⁾ Eine Knochenmarksbiopsie und -aspiration, ein peripherer Blutaussstrich (ab Protokollamendment 5, 26.06.2017) und eine Bildgebung von Leber und Milz werden zu C3D1, C5D1 (nur Bildgebung), C7D1, C11D1, C18D1 und danach alle 6 Zyklen durchgeführt. Das Ansprechen nach den mIWG-MRT-ECNM-Kriterien sollte nach demselben Zeitplan wie die BM-Probenahme bewertet werden, d. h. C3D1, C7D1, C11D1, C18D1 und alle 6 Zyklen danach.
- ¹⁰⁾ Nach Abschluss der Sicherheitsbeobachtung sollen Personen ohne dokumentierte PD und/oder Beginn einer anderen zytoreduktiven Therapie (einschließlich einer begrenzten körperlichen Untersuchung zum Abtasten von Leber und Milz, einer Leber- und Milzbildgebung sowie einer Knochenmarkbiopsie und -aspiration) alle 6 Monate (± 14 Tage) bis zur Dokumentation von PD und/oder der Einleitung einer anderen antineoplastischen Therapie nachbeobachtet werden.
- ¹¹⁾ Ergebnisse des AdvSM-SAF werden im Anhang auf Itemebene dargestellt.
- ¹²⁾ Diese Messung wurde erst mit Protokollamendment 5 (26.06. 2017) eingeführt.
- ¹³⁾ Nur Patientinnen und Patienten in Part II sollen den AdvSM-SAF täglich von C1D7 bis einschließlich C12D28 ausfüllen.
- ¹⁴⁾ Nur Patientinnen und Patienten in Part II sollen den EORTC QLQ-C30 und PGIS an D1 jedes Zyklus von C1 bis C12 ausfüllen.
- ¹⁵⁾ SUE und Begleitmedikation werden von der Abgabe der Einverständniserklärung bis zur Sicherheitsnachbeobachtungsvisite erhoben.
- ¹⁶⁾ UE werden ab Studienmedikationsgabe bis zur Sicherheitsnachbeobachtungsvisite erhoben.

Abkürzungen: AdvSM-SAF: Fortgeschrittene systemische Mastozytose – Symptom Assessment Form; BM: Knochenmark; Cx: Zyklus x; CxDx: Zyklus x Tag x; CR: Komplettremission; Dx: Tag x; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; EOT: Behandlungsende; FU: Follow-up; mIWG-MRT-ECNM-Kriterien: modifizierte Kriterien International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis; OS: Gesamtüberleben; PD: Progressive Erkrankung; PD-FU: Nachbeobachtung zur Progressiven Erkrankung; PFS- und OS-FU: Nachbeobachtung zum Progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; PR: Partielles Ansprechen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

Die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Analysepopulationen der beiden Studien PATHFINDER und EXPLORER sind in Tabelle 9 dargestellt. Grundsätzlich wird für Wirksamkeitsendpunkte die jeweilige Analyse aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (Intention to Treat (ITT)) bevorzugt. Angaben zu einer entsprechenden Analysepopulation liegen im Rahmen der beiden Studien jedoch nicht vor. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird für die Wirksamkeitsendpunkte (und die Sicherheitsendpunkte) die Auswertung anhand der Sicherheitspopulation herangezogen, da diese von allen geplanten und durchgeführten Analysepopulationen einer adäquaten Auswertungspopulation am nächsten scheint. Zum Endpunkt „CR“ konnte keine entsprechende Analyse identifiziert werden, weshalb die Auswertungen anhand der „Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Studienleitungskommission“ (SSC-RE in PATHFINDER) bzw. der „Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Adjudizierungskommission“ (RAC-RE in EXPLORER) dargestellt werden. Da Kriterium 4 der RAC-RE bereits in den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie PATHFINDER enthalten ist, werden SSC-RE und RAC-RE als vergleichbar eingeschätzt.

Tabelle 9: Analysepopulationen in den Studien PATHFINDER und EXPLORER

PATHFINDER	EXPLORER
Sicherheitspopulation: Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.	
Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Studienleitungskommission (SSC-RE): Alle Patientinnen und Patienten, die folgende Kriterien aufweisen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Erhalt mindestens einer Dosis Avapritinib. 2. Zu Baseline anhand der mIWG-MRT-ECNM-Kriterien evaluierbar gemäß SSC. 3. Mindestens eines der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a) Mindestens 2 Knochenmarkbiopsien Post-Baseline und mindestens 6 Zyklen ($28 \times 6 = 168$ Tage) an der Studie teilgenommen haben. b) Eine Visite zum Studienende. 	Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Adjudizierungskommission (RAC-RE): Alle Patientinnen und Patienten, die folgende Kriterien aufweisen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Erhalt mindestens einer Dosis Avapritinib. 2. Zu Baseline anhand der mIWG-MRT-ECNM-Kriterien evaluierbar gemäß RAC. 3. Mindestens eines der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a) Mindestens 2 Knochenmarkbiopsien Post-Baseline und mindestens 6 Zyklen ($28 \times 6 = 168$ Tage) an der Studie teilgenommen haben b) Eine Visite zum Studienende. <ol style="list-style-type: none"> 1. AdvSM gemäß der WHO-Kriterien und adjudiziert durch das RAC

Abkürzungen: AdvSM: Fortgeschrittene systemische Mastozytose; mIWG-MRT-ECNM-Kriterien: modifizierte Kriterien International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis; RAC: Adjudizierungskommission; RAC-RE: Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Adjudizierungskommission; SSC: Studienleitungskommission; SSC-RE: Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Studienleitungskommission; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Datenschnitte

Es wurden Interimsanalysen zu folgenden Datenschnitten durchgeführt:

- PATHFINDER
 - Datenschnitt 2020: 23.06.2020
 - Datenschnitt 2021 (EMA-Forderung): 20.04.2021

Keine der Interimsanalysen wurde vor Studienbeginn präspezifiziert. Der Datenschnitt 2020 wurde erstmals etwa 7 Monate nach Rekrutierungsstart in Protokollamendment 3 (Juni 2019) spezifiziert und mit Protokollamendment 7 (Januar 2018) geändert.

- EXPLORER
 - Datenschnitt 2020: 27.05.2020
 - Datenschnitt 2021 (EMA-Forderung): 20.04.2021Keine der Interimsanalysen wurde vor Studienbeginn präspezifiziert.
- PATHFINDER und EXPLORER
 - Datenschnitt 2020 (23.06.2020 bzw. 27.05.2020)
 - Datenschnitt 2021 (20.04.2021)Keine der gepoolten Analysen wurde vor Studienbeginn präspezifiziert.

Für die Nutzenbewertung werden aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die jeweiligen Datenschnitte zum 20.04.2021 herangezogen.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Auswertungen zu den Studien PATHFINDER und EXPLORER erfolgten jeweils gemäß SAP. Gepoolte Auswertungen beider Studien waren zu keinem Datenschnitt präspezifiziert.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Es wird folgender Umgang mit fehlenden Werten im SAP beschrieben:

Generell gilt für die Imputation von Zeitangaben, dass alle imputierten Zeitangaben logisch sein müssen. Zum Beispiel sollte das Datum der letzten Dosis nicht nach dem Sterbedatum liegen. Für vollständig fehlende Zeitangaben werden keine Imputationen vorgenommen.

Mortalität

Bei fehlenden Angaben zum Sterbedatum gilt folgendes Vorgehen:

- Wenn das Sterbedatum vollständig fehlt, wird das letzte Lebenddatum + 1 verwendet.
- Wenn sowohl Monat als auch Tag fehlen, wird das erste Datum (1. Januar) des Jahres oder das letzte Lebenddatum + 1 verwendet, je nachdem, was später eintritt.
- Fehlt nur der Tag, dann wird der erste Tag des Monats oder das letzte Lebenddatum + 1 verwendet, je nachdem, was später eintritt.

Das letzte Lebenddatum (zur Zensierung von Personen, die keinen Sterbeeintrag aufweisen) ist jeweils definiert als das letzte nicht imputierte Datum einer Patientenakte vor oder am Stichtag des Datenschnitts. Dieses kann sowohl die letzte Visite als auch der letzte Kontaktzeitpunkt sein, an dem die Person bekanntlich noch am Leben war.

Morbidität und Lebensqualität

- PGIS
 - Es konnte kein Umgang mit fehlenden Werten zum PGIS identifiziert werden. Da es sich beim PGIS um eine Ein-Item-Skala handelt, wird davon ausgegangen, dass keinerlei Imputationen für fehlende Werte vorgenommen werden.
- EORTC QLQ-C30
 - Der Rohwert einer Skala wird als Mittelwert der Itemscores berechnet, sofern mindestens die Hälfte der Itemscores vorliegen.

Sicherheit

Bei der Imputation von Zeitangaben zu UE wird keine Imputation der Zeitangaben vorgenommen, sofern sowohl keine Angaben zu Tag, Monat und Jahr vorliegen. Das dazugehörige UE wird dennoch aufgenommen.

Bei teilweise unvollständigen Zeitangaben zu UE gelten folgende Regeln:

- Fehlender Tag und Monat
 - Wenn das Jahr mit dem Jahr der ersten Dosis übereinstimmt, dann werden Tag und Monat als Tag und Monat des Datums der ersten Dosis imputiert.
 - Liegt das Jahr vor dem Jahr des Erstdosisdatums, dann werden Tag und Monat als 31. Dezember imputiert.
 - Liegt das Jahr nach dem Jahr des Datums der ersten Dosis, dann werden Tag und Monat als 1. Januar imputiert.
- Nur fehlender Tag
 - Wenn der Monat und das Jahr mit denen des Datums der ersten Dosis übereinstimmen, dann wird der Tag als der Tag des Datums der ersten Dosis imputiert.
 - Wenn entweder das Jahr des Teildatums vor dem Jahr des Erstdosisdatums liegt oder die Jahre gleich sind, aber der Monat des Teildatums vor dem Monat des Erstdosisdatums liegt, dann wird der Tag als letzter Tag des Monats imputiert.
 - Wenn entweder das Jahr des Teildatums nach dem Jahr des Erstdosisdatums liegt oder die Jahre gleich sind, aber der Monat des Teildatums nach dem Monat des Erstdosisdatums liegt, dann wird der Tag als erster Tag des Monats imputiert.

Eine fehlende Schweregradierung eines UE wird nicht imputiert, sondern als „fehlend“ klassifiziert.

Subgruppenanalysen

Es wurde eine Vielzahl von Subgruppenanalysen präspezifiziert (siehe Tabelle 2), jedoch wurden keinerlei Analysen zu Unterschieden zwischen Subgruppen oder diesbezüglichen Forestplots zum Datenschnitt vom 20.04.2021 vorgelegt. Im Modul 4 führt der pU aus, dass Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten zum Datenschnitt vom 20.04.2021 in der EXPLORER-Studie (N = 12) und der PATHFINDER-Studie (N = 67) nicht aussagekräftig seien und deshalb Subgruppenanalysen nicht dargestellt würden [2]. Während dieser Begründung für die Nichtdarstellung von Subgruppenanalysen in der Studie EXPLORER gefolgt werden kann, erscheint unklar, inwiefern dieses, insbesondere bei dichotomen Merkmalen, auch auf die Studie PATHFINDER und die nicht präspezifizierten gepoolten Analysen zutrifft.

Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte anhand der Teilpopulationen der AdvSM, d. h. ASM, SM-AHN und MCL, wurden eingereicht. Aufgrund der klinischen Bedeutung dieser Klassifizierungen für das Überleben wurden die Ergebnisse – trotz fehlender Analysen zu potentiellen Unterschieden zwischen den Subgruppen – für den Endpunkt Mortalität in der Studie PATHFINDER zur Darstellung in der Nutzenbewertung in Betracht gezogen. Die Auswertungen werden jedoch aufgrund der limitierten Datenreife (das mediane Überleben ist noch in keiner Subgruppe erreicht) und der geringen Ereignisanzahl je Subgruppe nicht dargestellt (siehe Kapitel 3.2).

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien PATHFINDER und EXPLORER um unkontrollierte Studien handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Es werden die Ergebnisse der einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER zur Nutzenbewertung von Avapritinib herangezogen. Diese werden je Ergebnistabelle nebeneinander dargestellt, um einen Vergleich bei teilweise aufgeführten gepoolten Ergebnissen zu erleichtern. **Es liegen zurzeit keine kontrollierten Studiendaten vor.**

Mit Dossiereinreichung wurden Auswertungen gemäß der zulassungskonformen Population mit AdvSM und mindestens einer Vortherapie sowie der zulassungskonformen Dosis von 200 mg Avapritinib vorgelegt. Folglich werden ausschließlich diesbezügliche Ergebnisse für die Nutzenbewertung herangezogen und im Weiteren dargestellt. Es konnte nicht identifiziert werden, wie viele Personen bis zum Datenschnitt vom 20.04.2021 jeweils in die Studien PATHFINDER und EXPLORER eingeschlossen wurden, noch wie viele je Kohorte bzw. Part eingeschlossen wurden (siehe Tabelle 2).

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Allgemeine Angaben zu den Studien PATHFINDER, EXPLORER und den gepoolten Ergebnissen können Tabelle 10 entnommen werden. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer und den Protokollverletzungen konnten zum Datenschnitt vom 20.04.2021 nicht identifiziert werden.

Tabelle 10: Allgemeine Angaben; Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 20.04.2021)

Studie	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt N = 79
Sicherheitspopulation, n (%) ¹⁾	67	12	79
SSC-RE/RAC-RE, n (%) ¹⁾²⁾	47 (70,1)	11 (91,7)	58 (73,4)
Unter Beobachtung in Studie, n (%) ²⁾	50 (74,6)	8 (66,7)	58 (73,4)
Abbruch der Studie, n (%) ²⁾	17 (25,4)	4 (33,3)	21 (26,6)
Aufgrund von:			
Krankheitsprogression	0	0	0
UE	0	0	0
UE im Zusammenhang mit Studienmedikation	0	0	0
Tod	11 (16,4)	3 (25)	14 (17,7)
Lost to Follow-up	0	0	0
Protokollverletzung	0	0	0
Entzug der Einverständniserklärung	6 (9)	0	6 (7,6)
Schwangerschaft	0	0	0
Entscheidung Prüfpersonal	0	1 (8,3)	1 (1,3)
Administrativ/Anderer	0	0	0
Entscheidung des Sponsors	0	0	0
Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	0	0	0
Unter Behandlung mit Studienmedikation, n (%) ²⁾	47 (70,1)	6 (50)	53 (67,1)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%) ²⁾	20 (29,9)	6 (50)	26 (32,9)
Aufgrund von:			
Krankheitsprogression	2 (3)	2 (16,7)	4 (5,1)
Klinische Progression	0	0	0
UE	13 (19,4)	0	13 (16,5)
UE im Zusammenhang mit Studienmedikation	5 (7,5)	0	5 (6,3)
AESI	1 (1,5)	0	1 (1,3)
Kognitive Effekte	0	0	0
Intrakranielle Blutung	1 (1,5)	0	1 (1,3)

Studie	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt N = 79
Tod	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Protokollverletzung	0	0	0
Entzug der Einverständniserklärung	3 (4,5)	2 (16,7)	5 (6,3)
Schwangerschaft	0	0	0
Entscheidung Prüfpersonal	0	2 (16,7)	2 (2,5)
Administrativ/Anderer	2 (3)	0	2 (2,5)
Entscheidung des Sponsors	0	0	0
Mediane Behandlungsdauer in Wochen ³⁾ (min; max)	37,3 (0,9; 120)	82,6 (7,3; 188,1)	39,9 (0,9; 188,1)
Mediane Beobachtungsdauer Tage/Wochen/Monate (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden

²⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

³⁾ Operationalisierung nicht vorliegend. Es kann nicht identifiziert werden, ob es sich hierbei um den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis Behandlungsende oder die exakte Expositionsdauer mit der Studienmedikation handelt.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; k. A.: keine Angabe; RAC-RE: Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Adjudizierungskommission; SSC-RE: Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Studienleitungskommission; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 11 liegt die jeweilige Charakterisierung der Studienpopulation der Studien PATHFINDER, EXPLORER und der gepoolten Populationen vor. Angaben zur Krankheitsdauer zu Baseline konnten zum Datenschnitt vom 20.04.2021 nicht identifiziert werden.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation; Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 20.04.2021)

Studie	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt N = 79
<i>Alter (Jahre), n (%)¹⁾</i>			
MW (SD)	66,6 (11,2)	63,1 (13,3)	66 (11,5)
Median (min; max)	68 (31; 86)	63,5 (42; 82)	68 (31; 86)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)¹⁾</i>			
< 65	25 (37,3)	7 (58,3)	32 (40,5)
≥ 65	42 (62,7)	5 (41,7)	47 (59,5)
<i>Geschlecht, n (%)¹⁾</i>			
Männlich	41 (61,2)	7 (58,3)	48 (60,8)
Weiblich	26 (38,8)	5 (41,7)	31 (39,2)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)¹⁾</i>			
Amerikanischer oder alaskischer Ureinwohner	0	0	0
Asiatisch	0	0	0
Afrikanisch oder afroamerikanisch	0	0	0
Hawaiianischer Ureinwohner oder pazifischer Inselureinwohner	0	0	0
Europäisch	56 (83,6)	12 (100)	68 (86,1)
Andere	10 (14,9)	0	10 (12,7)
Unbekannt	1 (1,5)	0	1 (1,3)

Studie	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt N = 79
<i>Region, n (%)¹⁾</i>			
Asien	0	0	0
Europa oder Australien	40 (59,7)	1 (18,3)	41 (51,9)
Nordamerika	27 (40,3)	11 (91,7)	38 (48,1)
<i>BMI (kg/m²)</i>			
n (%) ¹⁾	63 (94,0)	11 (91,7)	74 (93,7)
MW (SD)	24,4 (4,6)	30 (6,8)	25,2 (5,4)
Median (min; max)	23,4 (16,3; 37,4)	27,2 (22,5; 41,2)	24,2 (16,3; 41,2)
<i>ECOG-PS, n (%)¹⁾</i>			
0	16 (23,9)	3 (25,0)	19 (24,1)
1	31 (46,3)	5 (41,7)	36 (45,6)
2	14 (20,9)	3 (25,0)	17 (21,5)
3	6 (9,0)	1 (8,3)	7 (8,9)
<i>Zentrale Diagnose, n (%)¹⁾</i>			
ASM	14 (20,9)	1 (8,3)	15 (19)
SM-AHN	41 (61,2)	7 (58,3)	48 (60,8)
MCL	12 (17,9)	4 (33,3)	16 (20,3)
<i>Nadir Thrombozytenzahl zum Screening, n (%)¹⁾</i>			
< 50 000/ μ l	3 (4,5)	1 (8,3)	4 (5,1)
\geq 50 000/ μ l	64 (95,5)	11 (91,7)	76 (94,9)
<i>Vorheriges Midostaurin, n (%)¹⁾</i>			
Ja	56 (83,6)	10 (83,3)	66 (83,5)
Nein	11 (16,4)	2 (16,7)	13 (16,5)
<i>Vorherige TKI-Therapie, n (%)¹⁾</i>			
Ja	64 (95,5)	12 (100)	76 (96,2)
Nein	3 (4,5)	0	3 (3,8)
<i>Vorherige Strahlentherapie, n (%)¹⁾</i>			
Ja	1 (1,5)	0	1 (1,3)
Nein	66 (98,5)	12 (100)	78 (98,7)
<i>WHO-Diagnosekriterien für SM gemäß Prüfpersonal, n (%)¹⁾</i>			
Hauptdiagnosekriterium Multifokale dichte Infiltration des Knochenmarks	57 (85,1)	10 (83,3)	67 (84,8)
Nebendiagnosekriterien > 25 % Mastzellen atypisch/spindelförmig in Biopsie oder unreif/atypisch in Aspirat	50 (74,6)	6 (50,0)	56 (70,9)
Expression der CD-Marker CD2 und/oder CD25	58 (86,6)	10 (83,3)	68 (86,1)
KIT-Mutation im Codon 816	64 (95,5)	11 (91,7)	75 (94,9)
Serumtrypsinwert zu Baseline > 20ng/ml	62 (92,5)	9 (75,0)	71 (89,9)

Studie	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt N = 79
<i>WHO-Diagnosekriterien für AdvSM-Subklassifikation gemäß Prüfpersonal, n (%)¹⁾</i>			
Nur MCL ohne C-Befund	5 (7,5)	0	5 (6,3)
C-Befund 1: Zytopenie/n ²⁾	40 (59,7)	8 (66,7)	48 (60,8)
C-Befund 2: Hepatomegalie ³⁾	15 (22,4)	0	15 (19,0)
C-Befund 3: Splenomegalie ⁴⁾	20 (29,9)	2 (16,7)	22 (27,8)
C-Befund 4: Malabsorption ⁵⁾	12 (17,9)	1 (8,3)	13 (16,5)
C-Befund 5: Skeletale Beteiligung ⁶⁾	5 (7,5)	1 (8,3)	6 (7,6)
<i>Extrakutane Organbeteiligung, n (%)¹⁾</i>			
Ja	49 (73,1)	2 (16,7)	51 (64,6)
Nein	18 (26,9)	10 (83,3)	28 (35,4)
<i>Mutationsstatus, n (%)¹⁾</i>			
KIT-Exon-17-Mutation gemäß zentralem Assay			
Positiv	65 (97)	10 (83,3)	75 (94,9)
Negativ	2 (3,0)	2 (16,7)	4 (5,1)
S/A/R gemäß zentralem Assay			
Positiv	24 (35,8)	5 (41,7)	29 (36,7)
Negativ	43 (64,2)	7 (58,3)	50 (63,3)
Anzahl der zusätzlichen Mutationen gemäß zentralem Assay			
0	6 (9,0)	1 (8,3)	7 (8,9)
1	7 (10,4)	2 (16,7)	9 (11,4)
2–3	23 (34,3)	3 (25,0)	26 (32,9)
4–5	21 (31,3)	4 (33,3)	25 (31,6)
> 5	10 (14,9)	2 (16,7)	12 (15,2)
MW (SD)	3,6 (3)	3,4 (2,2)	3,5 (2,8)
Median (min; max)	3 (0; 21)	3,5 (0; 7)	3 (0; 21)
<i>Milzvolumen (ml) gemäß zentralem radiologischem Review</i>			
n (%) ¹⁾	65 (97,0)	12 (100)	77 (97,5)
MW (SD)	968 (582,8)	844,5 (306,1)	948,8 (549,2)
Median (min; max)	781,6 (44,2; 2652,2)	829,7 (298,5; 1245,1)	810,4 (44,2; 2652,2)
<i>Ertastbare Milz, n (%)¹⁾</i>			
Nicht ertastbar	31 (46,3)	7 (58,3)	38 (48,1)
Tastbar < 5 cm	14 (20,9)	0	14 (17,7)
Tastbar = 5 cm	1 (1,5)	0	1 (1,3)
Tastbar > 5 cm	19 (28,4)	4 (33,3)	23 (29,1)
Fehlend	2 (3,0)	1 (8,3)	3 (3,8)

Studie	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt N = 79
<i>Lebervolumen (ml) gemäß zentralem radiologischem Review</i>			
MW (SD)	2432,1 (619,7)	2497,3 (576,8)	2442 (610,3)
Median (min; max)	2440,5 (1130,6; 4020,8)	2337,7 (1764,2; 3603,1)	2432,5 (1130,6; 4020,8)
Ertastbare Leber, n (%) ¹⁾			
Nicht ertastbar	33 (49,3)	6 (50,0)	39 (49,4)
Tastbar	33 (49,3)	4 (33,3)	37 (46,8)
Fehlend	1 (1,5)	2 (16,7)	3 (3,8)
<i>Serumtryptase Werte (ng/ml) gemäß zentralem Assay</i>			
MW (SD)	338,4 (259,7)	317,2 (266,3)	335,2 (259,1)
Median (min; max)	312 (23,8; 1600)	196,6 (19,9; 723,2)	295,2 (19,9; 1600)
<i>Begleitende Kortikosteroidtherapie für SM zu Baseline, n (%)¹⁾</i>			
Ja	29 (43,4)	5 (41,7)	34 (43,0)
Nein	38 (56,7)	7 (58,3)	45 (57,0)
<i>(Anzahl) Vortherapie zu Studienbeginn, n (%)¹⁾</i>			
1	41 (61,2)	7 (58,3)	48 (60,8)
2	18 (26,9)	4 (33,3)	22 (27,8)
3	3 (4,5)	0	3 (3,8)
4	4 (6,0)	0	4 (5,1)
5	0	0	0
6	1 (1,5)	1 (8,3)	2 (2,5)
<i>Krankheitsdauer in Jahren</i>			
Zeit ab Diagnose bis Einschluss	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

²⁾ Zytopenie einschließlich: ANC < 1 x 10⁹/l oder HGB < 10 g/dl oder Thrombozyten-Zahl < 100 x 10⁹/l

³⁾ Hepatomegalie mit eingeschränkter Leberfunktion, d. h. erhöhte Transaminasen und/oder Bilirubinwerte und/oder Hypoalbuminämie (mit/ohne Aszites oder portaler Hypertension)

⁴⁾ Tastbare Splenomegalie mit Hypersplenismus (z. B. dokumentiert durch Thrombozytopenie, d. h. Thrombozyten-Zahl < 100 x 10⁹/l).

⁵⁾ Malabsorption mit Hypoalbuminämie und/oder signifikantem Gewichtsverlust, definiert als: > 10 % Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten.

⁶⁾ Skelettbefall mit großen osteolytischen Läsionen sowie pathologischen Frakturen

Abkürzungen: AdvSM: Fortgeschrittene systemische Mastozytose; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ASM: Aggressive systemische Mastozytose; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HGB: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; MCL: Mastzelleukämie; (m)IWG-MRT-ECNM-Kriterien: (modifizierte) Kriterien International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis Kriterien; MW: Mittelwert; S/A/R: SRSF2/ASXL1/RUNX1-Mutation; SD: Standardabweichung; SM: Systemische Mastozytose; SM-AHN: Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie; SSM: schwelende systemische Mastozytose; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Folgetherapien

Es konnten keine Angaben zu etwaigen Folgetherapien für den Datenschnitt vom 20.04.2021 identifiziert werden.

3.2 Mortalität

Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden auf Einzelstudienenebene für die Studien PATHFINDER und EXPLORER dargestellt. Von einer gepoolten Ergebnisdarstellung wird aufgrund der großen Unterschiede der Nachbeobachtungsdauern zwischen den Studien (PATHFINDER: im Median 12 Monate; EXPLORER: im Median 22,4 Monate) und der anfänglich abweichenden Nachbeobachtung nach PD bzw. nach dem Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie abgesehen (siehe Kapitel 2.3.1). In der Studie PATHFINDER verstarben zwischen der ersten Dosisgabe bis zum Datenschnitt (20.04.2021) 11 Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 12 und Abbildung 2). Es wurden 56 Patientinnen und Patienten zensiert. In der Studie EXPLORER verstarben zwischen der ersten Dosisgabe bis zum Datenschnitt (20.04.2021) 3 von 12 Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 12 und Abbildung 3). Es wurden 9 Patientinnen und Patienten zensiert. Eindeutige Angaben zu den Zensierungsgründen liegen innerhalb der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in beiden Studien nicht vor. Jedoch ist Tabelle 10 zu entnehmen, dass 50 Personen in der Studie PATHFINDER und 8 Personen in der Studie EXPLORER die Studie zum Datenschnitt fortsetzen.

Tabelle 12: Ergebnisse zum Gesamtüberleben¹⁾ in der Studie PATHFINDER (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)

Studie Avapritinib Gesamtüberleben¹⁾	PATHFINDER N = 67 (ASM: n = 14; SM-AHN: n = 41; MCL: n = 12) ²⁾	EXPLORER N = 12 (ASM: n = 1; SM-AHN: n = 7; MCL: n = 4)
Todesfälle, n (%) ³⁾	11 (16,4)	3 (25,0)
Zensierungen, n (%) ³⁾ Zensierungsgrund	56 (83,6) k. A.	9 (75,0) k. A.
Nachbeobachtungsdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ⁴⁾⁵⁾	12 [8,1; 14,6]	22,4 [18,2; 26,9]
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ⁵⁾	NE [NE; NE]	NE [13; NE]
Überlebenswahrscheinlichkeit (in %), KM-Schätzer [95%-KI] ⁵⁾⁶⁾		
zu Monat 6	89 [81,2; 96,7]	91,7 [76; 100]
zu Monat 12	86,9 [78,4; 95,5]	83,3 [62,2; 100]
zu Monat 18		74,1 [48,7; 99,5]

¹⁾ Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Behandlungsbeginn bis zum Todestag. Tode, die vor oder am Stichtag erfolgen, werden als Gesamtüberlebensereignis gewertet. Alle Patientinnen und Patienten, die vor oder am Stichtag keinen Sterbeeintrag aufweisen, werden zum letzten bekannten Lebenddatum zensiert.

²⁾ Es liegen keine Analysen zu Unterschieden zwischen den hier genannten Subgruppen vor. Deskriptive Ergebnisse zu den klinisch relevanten Subgruppen gemäß WHO-Klassifikation (ASM, SM-AHN und MCL) werden nicht dargestellt, da die mediane Überlebensdauer zum derzeitigen Studienzeitpunkt noch in keiner Subgruppe erreicht ist. Bisher sind in keiner Subgruppe ≥ 10 Ereignisse aufgetreten.

³⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

⁴⁾ Die mediane Nachbeobachtungsdauer wird nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet, wobei OS-Ereignis-/Zensusfallstatus umgekehrt werden, d. h. „Todesfall“ als „zensiert“ und „zensiert“ als „Todesfall“.

⁵⁾ Es wurden keine Angaben zur Berechnung der Konfidenzintervalle identifiziert.

⁶⁾ Ergebnisse zur Überlebenswahrscheinlichkeit je Zeitpunkt werden jeweils nur bis zum Erreichen der medianen Nachbeobachtungszeit dargestellt.

Abkürzungen: ASM: Aggressive systemische Mastozytose; k. A.: keine Angabe; KM: Kaplan Meier; MCL: Mastzellleukämie; NE: not evaluable; OS: Gesamtüberleben; SM-AHN: Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie

3.3 Morbidität

Komplettremission (CR) (ergänzend)

Die Ergebnisse zu CR in den Studien PATHFINDER und EXPLORER sind inklusive gepoolter Ergebnisse in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Komplettremission¹⁾ in der Studie PATHFINDER (SSC-RE), EXPLORER (RAC-RE) samt gepoolten Ergebnissen; Datenschnitt jeweils vom 20.04.2021

Avapritinib Komplettremission¹⁾	PATHFINDER N = 47 (ASM: n = 8; SM-AHN: n = 29; MCL: n = 10)	EXPLORER N = 11 (ASM: n = 1; SM-AHN: n = 6; MCL: n = 4)	Gepoolt N = 58 (ASM: n = 9; SM-AHN: n = 35; MCL: n = 14)
CR, n (%) ²⁾	1 (2,1)	1 (9,1)	2 (3,4)

¹⁾ Die Komplettremission ist gemäß mIWG-MRT-ECNM-Kriterien (siehe Tabelle 25 im Anhang) spezifiziert. Die Erhebung erfolgt bis zur Progressiven Erkrankung, zur Einleitung einer anderen zytoreduktiven Therapie, zum Tod oder zum Loss-to-Follow-up (siehe Tabelle 5).

²⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf SSC-RE bzw. RAC-RE)

Abkürzungen: ASM: Aggressive systemische Mastozytose; CR: Komplettremission; MCL: Mastzelleukämie; mIWG-MRT-ECNM-Kriterien: modifizierte Kriterien International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis; RAC-RE: Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Adjudizierungscommission; SSC-RE: Population mit evaluierbarem Ansprechen gemäß Studienleitungskommission; SM-AHN: Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie

Patient Global Impression of Symptom Severity (PGIS)

Der PGIS wird in der Studie PATHFINDER bis Zyklus 17 (bzw. zum Behandlungsende, falls EOT vor Zyklus 17) und in der Studie EXPLORER bis Zyklus 12 erhoben. Die Ergebnisse zu den Veränderungen im PGIS im Vergleich zu Baseline sind in Tabelle 14 abgebildet. Die Ergebnisdarstellung erfolgt je Studie solange, wie eine Rücklaufquote von $\geq 70\%$ erzielt wird (Ausnahme Zyklus 3 der Studie EXPLORER). Ab Zyklus 5 liegen in beiden Studien fehlende Werte von $\geq 30\%$ vor.

Tabelle 14: PGIS¹⁾ – Veränderung von Baseline in der Studie PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolten Ergebnissen (Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 20.04.2021)

Avapritinib PGIS¹⁾	PATHFINDER N = 67 (ASM: n = 14; SM-AHN: n = 41; MCL: n = 12)	EXPLORER N = 12²⁾ (ASM: n = 1; SM-AHN: n = 7 ²⁾ ; MCL: n = 4)	Gepoolt N = 79²⁾ (ASM: n = 15; SM- AHN: n = 48 ²⁾ ; MCL: n = 16)
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD)	60 (89,6) 2,6 (1,1)	10 (83,3) 2,0 (1,2)	70 (88,6) 2,5 (1,1)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD)	52 (77,6) -0,6 (1,2)	₅₎	₅₎
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD)	53 (79,1) -0,9 (1,2)	9 (75,0) -0,6 (1,4)	62 (84,8) -0,8 (1,2)

Avapritinib PGIS¹⁾	PATHFINDER N = 67 (ASM: n = 14; SM-AHN: n = 41; MCL: n = 12)	EXPLORER N = 12²⁾ (ASM: n = 1; SM-AHN: n = 7²⁾; MCL: n = 4)	Gepoolt N = 79²⁾ (ASM: n = 15; SM- AHN: n = 48²⁾; MCL: n = 16)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD)	50 (74,6) -1,0 (1,2)	8 (66,7) ⁶⁾ -0,5 (1,2)	58 (73,4) -1,0 (1,2)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD)	- ⁷⁾	9 (75,0) -0,6 (1,4)	- ⁷⁾

¹⁾ Skala 0 und 4. Höhere Werte zeigen größere Beschwerden an.

²⁾ Zu 2 Personen (mit SM-AHN) der 12 Personen mit AdvSM in der Studie EXPLORER finden keine Erhebungen mit dem PGIS statt.

³⁾ Baseline ist in den beiden Studien PATHFINDER und EXPLORER als erster Behandlungstag (C1D1) definiert.

⁴⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

⁵⁾ In der Studie EXPLORER findet zu diesem Zeitpunkt keine Erhebung mit dem PGIS statt.

⁶⁾ Eine einzelne Person geht anteilmäßig in die Studie EXPLORER bereits mit 8,3 % ein. Die Unterschreitung der Rücklaufquote von 70 % fällt zu diesem einzelnen Zyklus mit 3,3 % gering aus. Daher werden die Ergebnisse zu Zyklus 3 in der Studie EXPLORER dargestellt.

⁷⁾ In der Studie PATHFINDER findet zu diesem Zeitpunkt keine Erhebung mit dem PGIS statt.

Abkürzungen: AdvSM: Fortgeschrittene systemische Mastozytose; ASM: Aggressive systemische Mastozytose; CxDx: Zyklus x Tag x; MCL: Mastzelleukämie; MW: Mittelwert; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; SD: Standardabweichung; SM-AHN: Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie

EORTC QLQ-C30: Symptomskalen

Der EORTC QLQ-C30 wird in der Studie PATHFINDER bis Zyklus 17 (bzw. zum Behandlungsende, falls EOT vor Zyklus 17) und in der Studie EXPLORER bis Zyklus 12 erhoben. Die Ergebnisse zu den Veränderungen in den Symptomskalen des EORTC im Vergleich zu Baseline sind in Tabelle 15 abgebildet. Die Ergebnisdarstellung erfolgt je Studie solange, wie eine Rücklaufquote von $\geq 70\%$ erzielt wird (Ausnahme Zyklus 3 der Studie EXPLORER). Ab Zyklus 5 liegen in beiden Studien fehlende Werte von $\geq 30\%$ vor.

Tabelle 15: EORTC QLQ-C30: Symptomskalen¹⁾ – Veränderung von Baseline in der Studie PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolten Ergebnissen (Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 20.04.2021)

Avapritinib EORTC QLQ-C30: Symptomskalen¹⁾	PATHFINDER N = 67 (ASM: n = 14; SM-AHN: n = 41; MCL: n = 12)	EXPLORER N = 12²⁾ (ASM: n = 1; SM-AHN: n = 7²⁾; MCL: n = 4)	Gepoolt N = 79²⁾ (ASM: n = 15; SM-AHN: n = 48²⁾; MCL: n = 16)
Fatigue			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 66,1 (29,0) 66,7 (0; 100)	10 (83,3) 65,6 (31,2) 61,1 (11,1; 100)	70 (88,6) 66,0 (29,1) 66,7 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) -12,2 (22,6) 11,1 (-55,6; 33,3)	- ⁵⁾	- ⁵⁾

Avapritinib EORTC QLQ-C30: Symptomskalen¹⁾	PATHFINDER N = 67 (ASM: n = 14; SM-AHN: n = 41; MCL: n = 12)	EXPLORER N = 12²⁾ (ASM: n = 1; SM-AHN: n = 7²⁾; MCL: n = 4)	Gepoilt N = 79²⁾ (ASM: n = 15; SM-AHN: n = 48²⁾; MCL: n = 16)
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) -9,7 (26,0) 0 (-77,8; 55,6)	9 (75,0) -25,9 (32,4) 0 (-66,7; 0)	63 (79,7) -12 (27,3) 0 (-77,8; 55,6)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) -9,3 (26,2) -11,1 (-77,8; 44,4)	8 (66,7) ⁶⁾ -26,4 (28,4) -27,8 (-66,7; 11,1)	58 (73,4) -11,7 (26,9) -11,1 (-77,8; 44,4)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	.. ⁷⁾	9 (75,0) -25,9 (44,8) -22,2 (-100; 22,2)	.. ⁷⁾
Übelkeit und Erbrechen			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 15 (26,0) 0 (0; 100)	10 (83,3) 15 (24,2) (0; 66,7)	70 (88,6) 15 (25,6) 0 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) -1 (22,7) 0 (-66,7; 50)	.. ⁵⁾	.. ⁵⁾
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) -3,7 (27,6) 0 (-100; 100)	9 (75,0) 0 (22,0) 0 (-33,3; 33,3)	63 (79,7) -3,2 (26,8) 0 (-100; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) -4,7 (27,6) 0 (-100; 50)	8 (66,7) ⁶⁾ 4,2 (30,5) 0 (-50; 50)	58 (73,4) -3,4 (27,9) 0 (-100; 50)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	.. ⁷⁾	9 (75,0) 1,8 (22,7) 0 (-33,3; 33)	.. ⁷⁾
Schmerz			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 40,3 (32,9) 33,3 (0; 100)	10 (83,3) 41,7 (33,6) 33,3 (0; 100)	70 (88,6) 40,5 (32,8) 33,3 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) -14,7 (27,1) 0 (-83,3; 33,3)	.. ⁵⁾	.. ⁵⁾
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾	54 (80,6)	9 (75,0)	63 (79,7)

Avapritinib EORTC QLQ-C30: Symptomskalen¹⁾	PATHFINDER N = 67 (ASM: n = 14; SM-AHN: n = 41; MCL: n = 12)	EXPLORER N = 12²⁾ (ASM: n = 1; SM-AHN: n = 7 ²⁾ ; MCL: n = 4)	Gepoolt N = 79²⁾ (ASM: n = 15; SM-AHN: n = 48 ²⁾ ; MCL: n = 16)
MW (SD) Median (min; max)	-13,6 (29,9) 0 (-100; 66,7)	-24,1 (31,3) -16,7 (-83,3; 0)	-15,1 (30,0) 0 (-100; 66,7)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) -18,3 (29,8) -16,7 (-100; 33,3)	8 (66,7) ⁶⁾ -10,4 (28,1) -8,3 (-66,7; 33,3)	58 (73,4) -17,2 (29,4) -16,7 (-100; 33,3)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	_{..7)}	9 (75,0) -25,9 (42,6) -16,7 (-83,3; 50)	_{..7)}
Dyspnoe			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 43,9 (36,0) 33,3 (0; 100)	10 (83,3) 43,3 (35,3) 33,3 (0; 100)	70 (88,6) 43,8 (35,7) 33,3 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) -9,6 (32,6) 0 (-100; 33,3)	_{..5)}	_{..5)}
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) -9,9 (34,6) 0 (-100; 66,7)	9 (75,0) -18,5 (37,7) 0 (-100; 33,3)	63 (79,7) -11,1 (34,9) 0 (-100; 66,7)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) -14,7 (35,1) 0 (-100; 66,7)	8 (66,7) ⁶⁾ -25,0 (34,5) -33,3 (-66,7; 33,3)	58 (73,4) -16,1 (34,9) 0 (-100; 66,7)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	_{..7)}	9 (75,0) -25,9 (27,8) -33,3 (-66,7; 0)	_{..7)}
Schlaflosigkeit			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 55,0 (36,7) 66,7 (0; 100)	10 (83,3) 46,7 (42,2) 33,3 (0; 100)	70 (88,6) 53,8 (37,3) 66,7 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) -14,7 (32,6) 0 (-66,7; 33,3)	_{..5)}	_{..5)}
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) -19,8 (41,7) 0 (-100; 66,7)	9 (75,0) -22,2 (52,7) 0 (-100; 66,7)	63 (79,7) -20,1 (43,0) 0 (-100; 66,7)

Avapritinib EORTC QLQ-C30: Symptomskalen¹⁾	PATHFINDER N = 67 (ASM: n = 14; SM-AHN: n = 41; MCL: n = 12)	EXPLORER N = 12²⁾ (ASM: n = 1; SM-AHN: n = 7 ²⁾ ; MCL: n = 4)	Gepoolt N = 79²⁾ (ASM: n = 15; SM-AHN: n = 48 ²⁾ ; MCL: n = 16)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) -17,3 (39,4) 0 (-100; 66,7)	8 (66,7) ⁶⁾ -8,3 (58,4) -16,7 (-66,7; 66,7)	58 (73,4) -16,1 (42,0) 0 (-100; 66,7)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	₋₇₎	9 (75,0) -18,5 (50,3) 0 (-100; 33,3)	₋₇₎
Appetitlosigkeit			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 41,1 (33,8) 33,3 (0; 100)	10 (83,3) 36,7 (39,9) 33,3 (0; 100)	70 (88,6) 40,5 (34,5) 33,3 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) -16,0 (31,3) 0 (-100; 66,7)	₋₅₎	₋₅₎
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) -18,5 (38,1) 0 (-100; 66,7)	9 (75,0) -3,7 (51,2) 0 (-100; 66,7)	63 (79,7) -16,4 (40,1) 0 (-100; 66,7)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) -22,0 (42,9) -33,3 (-100; 100)	8 (66,7) ⁶⁾ -4,2 (62,8) 0 (-100; 100)	58 (73,4) -19,5 (45,9) -33,3 (-100; 100)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	₋₇₎	9 (75,0) -3,7 (53,9) 0 (-66,7; 100)	₋₇₎
Obstipation			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 21,1 (31,3) 0 (0; 100)	10 (83,3) 16,7 (28,3) 0 (0; 66,7)	70 (88,6) 20,5 (30,7) 0 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) -1,3 (24,7) 0 (-66,7; 66,7)	₋₅₎	₋₅₎
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) -8,6 (29,1) 0 (-100; 66,7)	9 (75,0) -11,1 (33,3) 0 (-66,7; 33,3)	63 (79,7) -9 (29,5) 0 (-100; 66,7)

Avapritinib EORTC QLQ-C30: Symptomskalen¹⁾	PATHFINDER N = 67 (ASM: n = 14; SM-AHN: n = 41; MCL: n = 12)	EXPLORER N = 12²⁾ (ASM: n = 1; SM-AHN: n = 7 ²⁾ ; MCL: n = 4)	Gepoolt N = 79²⁾ (ASM: n = 15; SM-AHN: n = 48 ²⁾ ; MCL: n = 16)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) -4,7 (32,3) 0 (-100; 66,7)	8 (66,7) ⁶⁾ -12,5 (35,4) 0 (-66,7; 33,3)	58 (73,4) -5,8 (32,5) 0 (-100; 66,7)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	⁷⁾	9 (75,0) -14,8 (29,4) 0 (-66,7; 0)	⁷⁾
Diarrhö			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 34,4 (37,8) 33,3 (0; 100)	10 (83,3) 50,0 (45,1) 66,7 (0; 100)	70 (88,6) 36,7 (39,0) 33,3 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) -13,5 (39,7) 0 (-100; 66,7)	⁵⁾	⁵⁾
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) -11,1 (39,4) 0 (-100; 66,7)	9 (75,0) -7,4 (49,4) 0 (-100; 66,7)	63 (79,7) -10,6 (40,5) 0 (-100; 66,7)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) -17,3 (40,5) 0 (-100; 66,7)	8 (66,7) ⁶⁾ -4,2 (51,8) 0 (-100; 66,7)	58 (73,4) -15,5 (42,0) 0 (-100; 66,7)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	⁷⁾	9 (75,0) -18,5 (55,6) -33,3 (-100; 66,7)	⁷⁾

¹⁾ Skala 0 und 100. Höhere Werte zeigen eine stärkere Symptomatik an.

²⁾ Zu 2 Personen (mit SM-AHN) der 12 Personen mit AdvSM in der Studie EXPLORER finden keine Erhebungen mit dem EORTC QLQ-C30 statt.

³⁾ Baseline ist in den beiden Studien PATHFINDER und EXPLORER als erster Behandlungstag (C1D1) definiert.

⁴⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

⁵⁾ In der Studie EXPLORER findet zu diesem Zeitpunkt keine Erhebung mit dem EORTC QLQ-C30 statt.

⁶⁾ Eine einzelne Person geht anteilmäßig in die Studie EXPLORER bereits mit 8,3 % ein. Die Unterschreitung der Rücklaufquote von 70 % fällt zu diesem einzelnen Zyklus mit 3,3 % gering aus. Daher werden die Ergebnisse zu Zyklus 3 in der Studie EXPLORER dargestellt.

⁷⁾ In der Studie PATHFINDER findet zu diesem Zeitpunkt keine Erhebung mit dem EORTC QLQ-C30 statt.

Abkürzungen: AdvSM: Fortgeschrittene systemische Mastrozytose; ASM: Aggressive systemische Mastrozytose; CxDx: Zyklus x Tag x; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30); MCL: Mastzelleukämie; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SM-AHN: Systemische Mastrozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie

3.4 Lebensqualität

EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala zu allgemeinem Gesundheitszustand / Lebensqualität

Der EORTC QLQ-C30 wird in der Studie PATHFINDER bis Zyklus 17 (bzw. zum Behandlungsende, falls EOT vor Zyklus 17) und in der Studie EXPLORER bis Zyklus 12 erhoben. Die Ergebnisse zu den Veränderungen in den Funktionsskalen und der Skala zu allgemeinem Gesundheitszustand / Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Ergebnisdarstellung erfolgt je Studie solange, wie eine Rücklaufquote von $\geq 70\%$ erzielt wird (Ausnahme Zyklus 3 der Studie EXPLORER). Ab Zyklus 5 liegen jeweils in beiden Studien fehlende Werte von $\geq 30\%$ vor.

Tabelle 16: EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala zu allgemeinem Gesundheitszustand / Lebensqualität¹⁾ – Veränderung von Baseline in der Studie PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolten Ergebnissen (Sicherheitspopulation, Datenschnitt vom 20.04.2021)

Avapritinib EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala zu allgemeinem Gesundheitszustand/Lebensqualität¹⁾	PATHFINDER N = 67 (ASM: n = 14; SM- AHN: n = 41; MCL: n = 12)	EXPLORER N = 12²⁾ (ASM: n = 1; SM- AHN: n = 7²⁾; MCL: n = 4)	Gepoolt N = 79²⁾ (ASM: n = 15; SM- AHN: n = 48²⁾; MCL: n = 16)
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 38,2 (24,3) 33,3 (0; 100)	10 (83,3) 44,2 (26,9) 45,8 (0; 83,3)	70 (88,6) 39,0 (24,6) 33,3 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) 13,1 (22,3) 8,3 (-25; 83,3)		₅₎
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) 13,6 (24,9) 8,3 (-33,3; 91,7)	9 (75,0) 25,0 (31,2) 16,7 (-8,3; 66,7)	63 (79,7) 15,2 (25,9) 8,3 (-33,3; 91,7)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) 16,8 (28,4) 12,5 (-66,7; 83,3)	8 (66,7) ⁶⁾ 25,0 (31,5) 37,5 (-16,7; 66,7)	58 (73,4) 18,0 (28,7) 16,7 (-66,7; 83,3)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	₇₎	9 (75,0) 24,1 (40,1) 41,7 (-33,3; 66,7)	₇₎
Physische Funktion			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 55,4 (26,9) 60,0 (0; 100)	10 (83,3) 60,0 (28,3) 66,7 (0; 86,7)	70 (88,6) 56,1 (27,0) 60,0 (0; 100)

Avapritinib EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala zu allgemeinem Gesundheitszustand/Lebensqualität¹⁾	PATHFINDER N = 67 (ASM: n = 14; SM- AHN: n = 41; MCL: n = 12)	EXPLORER N = 12²⁾ (ASM: n = 1; SM- AHN: n = 7²⁾; MCL: n = 4)	Gepoolt N = 79²⁾ (ASM: n = 15; SM- AHN: n = 48²⁾; MCL: n = 16)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) 8,8 (15,6) 6,7 (-20; 53,3)	_5)	_5)
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) 6,8 (19,7) 0 (-33,3; 66,7)	9 (75,0) 16,3 (23,1) 6,7 (-6,7; 73,3)	63 (79,7) 8,2 (20,3) 0 (-33,3; 73,3)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) 7,7 (21,0) 0 (-26,7; 73,3)	8 (66,7) ⁶⁾ 17,5 (15,5) 13,3 (6,7; 53,3)	58 (73,4) 9,1 (20,5) 6,7 (-26,7; 73,3)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	_7)	9 (75,0) 20 (22,4) 13,3 (-6,7; 60)	_7)
Rollenfunktion			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 45,6 (32,9) 50,0 (0; 100)	10 (83,3) 45,0 (29,4) 50,0 (0; 83,3)	70 (88,6) 45,5 (32,2) 50,0 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) 7,4 (21,0) 0 (-33,3; 66,7)	_5)	_5)
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) 8,3 (29,3) 0 (-66,7; 100)	9 (75,0) 31,5 (28,2) 33,3 (0; 83,3)	63 (79,7) 11,6 (30,0) 0 (-66,7; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) 11 (28,7) 0 (-50; 66,7)	8 (66,7) ⁶⁾ 20,8 (31,8) 8,3 (-16,7; 66,7)	58 (73,4) 12,4 (29,0) 0 (-50; 66,7)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	_7)	9 (75,0) 25,9 (47,2) 33,3 (-33,3; 100)	_7)
Emotionale Funktion			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 61,5 (27,2) 58,3 (0; 100)	10 (83,3) 71,7 (25,2) 75,0 (25; 100)	70 (88,6) 63,0 (27,0) 66,7 (0; 100)

Avapritinib EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala zu allgemeinem Gesundheitszustand/Lebensqualität¹⁾	PATHFINDER N = 67 (ASM: n = 14; SM- AHN: n = 41; MCL: n = 12)	EXPLORER N = 12²⁾ (ASM: n = 1; SM- AHN: n = 7²⁾; MCL: n = 4)	Gepoolt N = 79²⁾ (ASM: n = 15; SM- AHN: n = 48²⁾; MCL: n = 16)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) 5,6 (20,1) 0 (-50; 66,7)	_5)	_5)
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) 7,4 (23,9) 4,2 (-58,3; 66,7)	9 (75,0) 8,3 (26,7) 0 (-25; 58,3)	63 (79,7) 7,5 (24,1) 0 (-58,3; 66,7)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) 7,7 (21,7) 4,2 (-33,3; 58,3)	8 (66,7) ⁶⁾ 14,9 (20,5) 8,3 (-8,3; 52,8)	58 (73,4) 8,7 (21,6) 8,3 (-33,3; 58,3)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	_7)	9 (75,0) 14,8 (22,0) 8,3 (-16,7; 58,3)	_7)
Kognitive Funktion			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 73,3 (25,7) 83,3 (0; 100)	10 (83,3) 73,3 (16,1) 75,0 (50; 100)	70 (88,6) 73,3 (24,5) 83,3 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) 1,3 (13,9) 0 (-33,3; 50)	_5)	_5)
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) -0,9 (19,5) 0 (-33,3; 50)	9 (75,0) 13 (23,2) 16,7 (-16,7; 50)	63 (79,7) 1,1 (20,5) 0 (-33,3; 50)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) 0,3 (19,8) 0 (-33,3; 50)	8 (66,7) ⁶⁾ 14,6 (18,8) 8,3 (0; 50)	58 (73,4) 2,3 (20,1) 0 (-33,3; 50)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	_7)	9 (75,0) 11,1 (20,4) 0 (-16,7; 50)	_7)
Soziale Funktion			
Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6) 51,7 (31,5) 50,0 (0; 100)	10 (83,3) 56,7 (32,6) 66,7 (0; 100)	70 (88,6) 52,4 (31,5) 50,0 (0; 100)

Avapritinib EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala zu allgemeinem Gesundheitszustand/Lebensqualität¹⁾	PATHFINDER N = 67 (ASM: n = 14; SM- AHN: n = 41; MCL: n = 12)	EXPLORER N = 12²⁾ (ASM: n = 1; SM- AHN: n = 7²⁾; MCL: n = 4)	Gepoolt N = 79²⁾ (ASM: n = 15; SM- AHN: n = 48²⁾; MCL: n = 16)
Veränderung von Baseline bis C1D15 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	52 (77,6) 12,5 (27,2) 16,7 (-50; 66,7)	_5)	_5)
Veränderung von Baseline bis C2D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) 13,3 (30,8) 8,3 (-33,3; 100)	9 (75,0) 22,2 (36,3) 33,3 (-33,3; 66,7)	63 (79,7) 14,6 (31,5) 16,7 (-33,3; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6) 10,3 (24,9) 0 (-50; 83,3)	8 (66,7) ⁶⁾ 20,8 (26,4) 25,0 (-16,7; 66,7)	58 (73,4) 11,8 (25,2) 0 (-50; 83,3)
Veränderung von Baseline bis C4D1 n (%) ⁴⁾ MW (SD) Median (min; max)	_7)	9 (75,0) 18,5 (28,2) 0 (-16,7; 66,7)	_7)

¹⁾ Skala 0 und 100. Höhere Werte zeigen ein höheres Funktionslevel bzw. einen höheren allgemeinen Gesundheitszustand an.

²⁾ Zu 2 Personen (mit SM-AHN) der 12 Personen mit AdvSM in der Studie EXPLORER finden keine Erhebungen mit dem EORTC QLQ-C30 statt.

³⁾ Baseline ist in den beiden Studien PATHFINDER und EXPLORER als erster Behandlungstag (C1D1) definiert.

⁴⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

⁵⁾ In der Studie EXPLORER findet zu diesem Zeitpunkt keine Erhebung mit dem EORTC QLQ-C30 statt.

⁶⁾ Eine einzelne Person geht anteilmäßig in die Studie EXPLORER bereits mit 8,3 % ein. Die Unterschreitung der Rücklaufquote von 70 % fällt zu diesem einzelnen Zyklus mit 3,3 % gering aus. Daher werden die Ergebnisse zu Zyklus 3 in der Studie EXPLORER dargestellt.

⁷⁾ In der Studie PATHFINDER findet zu diesem Zeitpunkt keine Erhebung mit dem EORTC QLQ-C30 statt.

Abkürzungen: AdvSM: Fortgeschrittene systemische Mastozytose; ASM: Aggressive systemische Mastozytose; CxDx: Zyklus x Tag x; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; MCL: Mastzelleukämie; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SM-AHN: Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie

3.5 Sicherheit

Die Behandlungsdauer der Studienpopulation beträgt bis zum Datenschnitt vom 20.04.2021 in der Studie PATHFINDER im Median 37,3 Wochen, in der Studie EXPLORER im Median 82,6 Wochen und in den gepoolten Ergebnissen im Median 39,9 Wochen (Tabelle 10). Die Nachbeobachtung zum Auftreten von Sicherheitsereignissen erfolgt kontinuierlich während der Therapie mit Avapritinib bis zu 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für das Auftreten von Sicherheitsereignissen liegen nicht vor. Eine Übersicht zur Sicherheit ist in Tabelle 17: dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE¹⁾ in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)

Personen mit mindestens einem ...	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt ²⁾ N = 79
UE, n (%) ³⁾	67 (100)	12 (100)	79 (100)
UE CTCAE-Grad \geq 3, n (%) ³⁾⁴⁾	48 (71,6)	9 (75,0)	57 (72,2)
SUE, n (%) ³⁾⁴⁾	27 (40,3)	5 (41,7)	32 (40,5)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%) ³⁾⁴⁾	12 (17,9)	0	12 (15,2)

¹⁾ Es wird jegliches UE in der Auswertung berücksichtigt, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt. UE werden anhand MedDRA (Version 18.1) kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis innerhalb eines PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Systemorganklasse (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt.

²⁾ Bei der Interpretation der gepoolten Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Schweregradierung in PATHFINDER gemäß CTCAE Version 5.0 und in EXPLORER gemäß Version 4.03 erfolgt, sodass zu manchen UE-Gradierungen Unterschiede zwischen den beiden Studien vorliegen können.

³⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

⁴⁾ Fehlende Schweregradangaben und/oder Kausalitätsangaben werden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ klassifiziert.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: UE¹⁾ mit Inzidenz \geq 10 %²⁾ in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	PATHFINDER N = 67 n (%)	EXPLORER N = 12 n (%)	Gepoolt N = 79 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems³⁾	43 (64,2)	9 (75,0)	52 (65,8)
Anämie	26 (38,8)	5 (41,7)	31 (39,2)
Thrombozytopenie	24 (35,8)	5 (41,7)	29 (36,7)
Neutropenie	8 (11,9)	3 (25,0)	11 (13,9)
Herzerkrankungen³⁾⁴⁾	10 (14,9)	1 (8,3)	11 (13,9)
Augenerkrankungen³⁾	40 (59,7)	9 (75,0)	49 (62)
Periorbitalödem	19 (28,4)	6 (50,0)	25 (31,6)
Augenlidödem	13 (19,4)	k. A.	13 (16,5)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts³⁾	49 (73,1)	11 (91,7)	60 (75,9)
Diarrhö	16 (23,9)	7 (58,3)	23 (29,1)
Übelkeit	12 (17,9)	4 (33,3)	16 (20,3)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	PATHFINDER N = 67 <i>n (%)</i>	EXPLORER N = 12 <i>n (%)</i>	Gepoolt N = 79 <i>n (%)</i>
Erbrechen	13 (19,4)	3 (25)	16 (20,3)
Obstipation	10 (14,9)	2 (16,7)	12 (15,2)
Abdominalschmerz	6 (9,0)	3 (25,0)	9 (11,4)
Dyspepsie	7 (10,4)	2 (16,7)	9 (11,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort³⁾	43 (64,2)	11 (91,7)	54 (68,4)
Ödem peripher	28 (41,8)	8 (66,7)	36 (45,6)
Gesichtsödem	11 (16,4)	1 (6,3)	12 (15,2)
Fatigue	6 (9,0)	4 (33,3)	10 (12,7)
Asthenie	7 (10,4)	1 (8,3)	8 (10,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen³⁾⁴⁾	32 (47,8)	7 (58,3)	39 (49,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen³⁾⁴⁾	14 (20,9)	6 (50,0)	20 (25,3)
Untersuchungen³⁾	40 (59,7)	5 (41,7)	45 (57)
Bilirubin im Blut erhöht	11 (16,4)	1 (8,3)	12 (15,2)
Thrombozytenzahl vermindert	9 (13,4)	1 (8,3)	10 (12,7)
Gewicht erhöht	7 (10,4)	2 (16,7)	9 (11,4)
Kreatinin im Blut erhöht	6 (9,0)	3 (25)	9 (11,4)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	8 (11,9)	0	8 (10,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen³⁾	21 (31,3)	8 (66,7)	29 (36,7)
Hypokaliämie	4 (6,0)	4 (33,3)	8 (10,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen³⁾	21 (31,3)	6 (50,0)	27 (34,2)
Arthralgie	7 (10,4)	3 (25,0)	10 (12,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)³⁾⁴⁾	8 (11,9)	3 (25,0)	11 (13,9)
Erkrankungen des Nervensystems³⁾	32 (47,8)	8 (66,7)	40 (50,6)
Kopfschmerz	10 (14,9)	4 (33,3)	14 (17,7)
Dysgeusie	11 (16,4)	1 (8,3)	12 (15,2)
Kognitive Störung	8 (11,9)	2 (16,7)	10 (12,7)
Schwindelgefühl	6 (9,0)	3 (25,0)	9 (11,4)
Psychiatrische Erkrankungen³⁾⁴⁾	12 (17,9)	3 (25,0)	15 (19)
Erkrankungen der Niere und Harnwege³⁾⁴⁾	7 (10,4)	3 (25,0)	10 (12,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums³⁾	19 (28,4)	8 (66,7)	27 (34,2)
Epistaxis	9 (13,4)	3 (25,0)	12 (15,2)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	PATHFINDER N = 67 n (%)	EXPLORER N = 12 n (%)	Gepoolt N = 79 n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes³⁾	29 (43,3)	6 (50,0)	35 (44,3)
Änderungen der Haarfarbe	12 (17,9)	1 (8,3)	13 (16,5)
Pruritus	9 (13,4)	0	9 (11,4)
Gefäßkrankungen³⁾⁴⁾	13 (19,4)	5 (41,7)	18 (22,8)

¹⁾ Es wird jegliches UE in der Auswertung berücksichtigt, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt. UE werden anhand MedDRA (Version) 18.1 kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis innerhalb eines PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Systemorganklasse (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt.

²⁾ Die Darstellung anhand der Inzidenzschwelle orientiert sich vorliegend an den gepoolten Ergebnissen.

³⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

⁴⁾ Kein diesbezüglicher PT liegt in den gepoolten Ergebnissen über 10 %.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Die aufgetretenen UE des CTCAE-Grades ≥ 3 nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 5 % sind in Tabelle 19 abgebildet.

Tabelle 19: UE¹⁾ des CTCAE-Grades ≥ 3 ²⁾ mit Inzidenz ≥ 5 %³⁾ in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)

Studien PATHFINDER und EXPLORER UE¹⁾ des CTCAE-Grades $\geq 3$²⁾ mit Inzidenz ≥ 5 %	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt⁴⁾ N = 79
MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (35,8)	6 (50,0)	30 (38,0)
Anämie	13 (19,4)	4 (33,3)	17 (21,5)
Thrombozytopenie	8 (11,9)	4 (33,3)	12 (15,2)
Neutropenie	7 (10,4)	2 (16,7)	9 (11,4)
Herzerkrankungen⁵⁾⁶⁾	4 (6,0)	1 (8,3)	5 (6,3)
Augenerkrankungen⁵⁾⁶⁾	5 (7,5)	0	5 (6,3)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts⁵⁾⁶⁾	10 (14,9)	2 (16,7)	12 (15,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort⁵⁾⁶⁾	3 (4,5)	2 (16,7)	5 (6,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen⁵⁾⁶⁾	11 (16,4)	3 (25,0)	14 (17,7)
Untersuchungen⁵⁾	17 (25,4)	2 (16,7)	19 (24,1)
Thrombozytenzahl vermindert	5 (7,5)	1 (8,3)	6 (7,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	3 (4,5)	1 (8,3)	4 (5,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	4 (6,0)	k. A.	4 (5,1)

Studien PATHFINDER und EXPLORER UE ¹⁾ des CTCAE-Grades ≥ 3 ²⁾ mit Inzidenz $\geq 5\%$	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt ⁴⁾ N = 79
MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen⁵⁾	4 (6,0)	2 (16,7)	6 (7,6)
Hypokaliämie	3 (4,5)	1 (8,3)	4 (5,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)⁵⁾⁶⁾	3 (4,5)	1 (8,3)	4 (5,1)
Erkrankungen des Nervensystems⁵⁾⁶⁾	4 (6,0)	1 (8,3)	5 (6,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege⁵⁾⁶⁾	3 (4,5)	1 (8,3)	4 (5,1)
Gefäßerkrankungen⁵⁾⁶⁾	4 (6,0)	0	4 (5,1)

¹⁾ Es wird jegliches UE in der Auswertung berücksichtigt, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt. UE werden anhand MedDRA (Version 18.1) kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis innerhalb eines PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Systemorganklasse (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt.

²⁾ Fehlende Schweregradangaben werden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ klassifiziert.

³⁾ Die Darstellung anhand der Inzidenzschwelle orientiert sich vorliegend an den gepoolten Ergebnissen.

⁴⁾ Bei der Interpretation der gepoolten Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Schweregradierung in PATHFINDER gemäß CTCAE Version 5.0 und in EXPLORER gemäß Version 4.03 erfolgt, sodass zu manchen UE-Gradierungen Unterschiede zwischen den beiden Studien vorliegen können.

⁵⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

⁶⁾ Kein diesbezüglicher PT liegt in den gepoolten Ergebnissen über 5 %.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE sind in der Tabelle 20 dargestellt. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu berücksichtigen, dass intrakranielle Blutungsereignisse in der Studie PATHFINDER erst ab Protokollamendment 3 (18.06.2019) und in der Studie EXPLORER erst ab Protokollamendment 7 (17.04.2019) als SUE berichtet werden müssen. Ob zuvor aufgetretene intrakranielle Blutungsereignisse ggf. post-hoc als SUE berichtet werden, konnte nicht identifiziert werden.

Tabelle 20: SUE¹⁾²⁾ mit Inzidenz $\geq 5\%$ ³⁾ in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)

Studien PATHFINDER und EXPLORER SUE ¹⁾²⁾ mit Inzidenz $\geq 5\%$ ³⁾	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt ⁴⁾ N = 79
MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems⁵⁾⁶⁾	3 (4,3)	1 (8,3)	4 (5,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts⁵⁾⁶⁾	10 (14,9)	2 (16,7)	12 (15,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen⁵⁾⁶⁾	13 (19,4)	2 (16,7)	15 (19,0)

Studien PATHFINDER und EXPLORER SUE ¹⁾²⁾ mit Inzidenz $\geq 5\%$ ³⁾	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt ⁴⁾ N = 79
MedDRA Systemorganklasse Preferred Term	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen⁵⁾⁶⁾	2 (3,0)	2 (16,7)	4 (5,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)⁵⁾⁶⁾	3 (4,5)	1 (8,3)	4 (5,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege⁵⁾	3 (4,5)	1 (8,3)	4 (5,1)

¹⁾ Es wird jegliches UE in der Auswertung berücksichtigt, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt. UE werden anhand MedDRA (Version) 18.1 kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis innerhalb eines PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Systemorganklasse (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt.

²⁾ Fehlende Schweregradangaben werden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ klassifiziert.

³⁾ Die Darstellung anhand der Inzidenzschwelle orientiert sich vorliegend an den gepoolten Ergebnissen.

⁴⁾ Bei der Interpretation der gepoolten Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Schweregradierung in PATHFINDER gemäß CTCAE Version 5.0 und in EXPLORER gemäß Version 4.03 erfolgt, sodass zu manchen UE-Gradierungen Unterschiede zwischen den beiden Studien vorliegen können.

⁵⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

⁶⁾ Kein diesbezüglicher PT liegt in den gepoolten Ergebnissen über 5 %.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse (AESI) sind in Tabelle 21 zusammengefasst. AESI des CTCAE-Grades ≥ 3 sind in Tabelle 22 und SUE von besonderem Interesse sind in Tabelle 23 dargestellt. In den SAP der beiden Studien PATHFINDER (29.06.2020) und EXPLORER (20.03.2019) werden folgende AESI spezifiziert: „Kognitive Effekte“ (4 PT), welche „Kognitive Störung“, „Verwirrheitszustand“, „Enzephalopathie“ und „Eingeschränktes Erinnerungsvermögen“ umfassen, sowie „Intrakranielle Blutungen“ (3 PT), unterteilt in „Hirnblutung“, „Intrakranielle Blutung“ und „Subdurales Hämatom“.

Tabelle 21: UE¹⁾ von besonderem Interesse (AESI) in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)

Studien PATHFINDER und EXPLORER UE ¹⁾ von besonderem Interesse	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt N = 79
AESI-Kategorie Preferred Term	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Kognitive Effekte²⁾	13 (19,4)	3 (25,0)	16 (20,3)
Kognitive Störung	8 (11,9)	2 (16,7)	10 (12,7)
Eingeschränktes Erinnerungsvermögen	3 (4,5)	1 (8,3)	4 (5,1)
Verwirrheitszustand	1 (1,5)	0	1 (1,3)

Studien PATHFINDER und EXPLORER UE ¹⁾ von besonderem Interesse	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt N = 79
AESI-Kategorie Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
Intrakranielle Blutungen²⁾	1 (1,5)	1 (8,3)	2 (2,5)
Subdurales Hämatom	1 (1,5)	1 (8,3)	2 (2,5)

¹⁾ Es wird jegliches UE in der Auswertung berücksichtigt, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt. UE werden anhand MedDRA (Version) 18.1 kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis innerhalb eines PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer AESI-Kategorie erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese AESI-Kategorie gezählt.

²⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: UE¹⁾ von besonderem Interesse (AESI) des CTCAE-Grades ≥ 3 ²⁾ in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)

Studien PATHFINDER und EXPLORER UE ¹⁾ von besonderem Interesse CTCAE-Grad ≥ 3 ²⁾	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt ³⁾ N = 79
AESI-Kategorie Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
Kognitive Effekte⁴⁾	3 (4,5)	0	3 (3,8)
Kognitive Störung	2 (3,0)	0	2 (2,5)
Intrakranielle Blutungen⁴⁾	1 (1,5)	0	1 (1,3)
Subdurales Hämatom	1 (1,5)	0	1 (1,3)

¹⁾ Es wird jegliches UE in der Auswertung berücksichtigt, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt. UE werden anhand MedDRA Version (18.1) kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis innerhalb eines PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer AESI Kategorie erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese AESI Kategorie (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt.

²⁾ Fehlende Schweregradangaben werden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ klassifiziert.

³⁾ Bei der Interpretation der gepoolten Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Schweregradierung in PATHFINDER gemäß CTCAE Version 5.0 und in EXPLORER gemäß Version 4.03 erfolgt, sodass zu manchen UE-Gradierungen Unterschiede zwischen den beiden Studien vorliegen können.

⁴⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 23: SUE¹⁾ von besonderem Interesse²⁾ in den Studien PATHFINDER, EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021, Sicherheitspopulation)

Studien PATHFINDER und EXPLORER SUE¹⁾ von besonderem Interesse²⁾ CTCAE-Grad ≥ 3	PATHFINDER N = 67	EXPLORER N = 12	Gepoolt³⁾ N = 79
AESI-Kategorie Preferred Term	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Intrakranielle Blutungen⁴⁾	1 (1,5)	1 (8,3)	2 (2,5)
Subdurales Hämatom	1 (1,5)	1 (8,3)	2 (2,5)

¹⁾ Es wird jegliches UE in der Auswertung berücksichtigt, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt. UE werden anhand MedDRA (Version 18.1) kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis innerhalb eines PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer AESI Kategorie erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese AESI Kategorie (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt.

²⁾ Fehlende Schweregradangaben werden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ klassifiziert.

³⁾ Bei der Interpretation der gepoolten Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Schweregradierung in PATHFINDER gemäß CTCAE Version 5.0 und in EXPLORER gemäß Version 4.03 erfolgt, sodass zu manchen UE-Gradierungen Unterschiede zwischen den beiden Studien vorliegen können.

⁴⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

Abkürzungen: AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Avapritinib

Die vorliegende Bewertung von Avapritinib bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (AdvSM), d. h. aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL), nach zumindest einer systemischen Therapie. Avapritinib ist außerdem bereits zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), welche die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Avapritinib als Monotherapie indiziert und die empfohlene Anfangsdosis beträgt 200 mg [1]. Gemäß Fachinformation entspricht dieses für Patientinnen und Patienten mit AdvSM gleichzeitig der empfohlenen Höchstdosis, die nicht überschritten werden darf. Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität durchgeführt werden. Bei Unverträglichkeit werden Dosisreduktionen empfohlen.

Avapritinib wurde durch die EMA bedingt zugelassen (Conditional Marketing Authorisation (CMA)). Die Zulassung geht mit der Forderung von periodischen Sicherheitsupdateberichten, einem Risk Management Plan (RMP) und Studienergebnissen ausschließlich zum initial zugelassenen Anwendungsgebiet (GIST, s. o.) einher. Für die Bewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Daten der noch laufenden pivotalen unkontrollierten Phase-II-Studie PATHFINDER und der noch laufenden unkontrollierten Phase-I-Studie EXPLORER inklusive gepoolter Ergebnisse beider Studien vor. Das Ende der Studie PATHFINDER wird zum Januar 2026 und das Ende der Studie EXPLORER wird zum Oktober 2022 erwartet [5,15]. Gemäß EMA soll der finale Studienbericht der Studie PATHFINDER (erwartete Verfügbarkeit im Dezember 2026) als Post-Authorisation Commitment nachgereicht werden (Empfehlung der EMA) [20]. Zur Nutzenbewertung wurden außerdem Ergebnisse zweier indirekter Vergleiche von Avapritinib-Kohorten, basierend auf Daten der Studien PATHFINDER und EXPLORER, (a) mit retrospektiven Beobachtungsdaten (BLU-285-2405) und (b) mit aggregierten Studiendaten zu Midostaurin (Pilkington et al., 2022, [26]) vorgelegt (siehe Kapitel 4.2.3 und 4.2.4).

Beim Vergleich der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien PATHFINDER und EXPLORER mit der Zulassungspopulation muss berücksichtigt werden, dass beide Studien zwar auch Personen mit zulassungsfremder Therapielinie (naiv) und Dosismengen einschließen sowie die Studie EXPLORER teilweise auch den Einschluss von Personen mit anderen hämatologischen Neoplasien als AdvSM zulässt. Jedoch wurden mit Dossiereinreichung Auswertungen zur AdvSM-Population mit zulassungskonformer Therapielinie (≤ 2) und Dosierung (200 mg Avapritinib pro Tag) je Studie und inklusive gepoolter Ergebnisse vorgelegt. Diese post-hoc erfolgten Populationseingrenzungen sind in Hinblick auf die Zulassungspopulation nachvollziehbar und sind daher alleiniger Gegenstand der Nutzenbewertung. Die Diagnose der AdvSM erfolgt anhand der modifizierten IWG-MRT-ECNM-Kriterien, welche im Original Konsensuskriterien der 2013 International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis, darstellen. Ein hauptsächlicher Unterschied ist die Revision und Erweiterung der Definition der C-Befunde (siehe Tabelle 26), welche gemäß EMA wahrscheinlich zum Einschluss einer größeren Patientenpopulation führte als unter den IWG-MRT-ECNM-Kriterien [20,22]. Im Vergleich zur Zielpopulation AdvSM (d. h. ASM, SM-AHN oder MCL) wird die AHN-Komponente der SM-AHN-Population in den vorliegenden Studien auf einen myeloischen Ursprung eingegrenzt.

Außerdem werden Personen ausgeschlossen, deren AHN-Komponente eine a) AML, b) ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) mit hohem oder sehr hohem Risiko, c) eine Philadelphia-Chromosom-positive Malignität oder d) (nur in der Studie PATHFINDER) eine myeloische AHN mit $\geq 10\%$ Blasten im Knochenmark oder peripheren Blut darstellt. Zudem musste in der Studie PATHFINDER beim Vorliegen von SM-AHN eine Vortherapie zur AHN-Komponente erfolgt sein. Insgesamt sollten in der Studie PATHFINDER keine Personen mit einem Serumtryptasewert unter 20 ng/ml und keine Kandidaten/innen für eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) eingeschlossen werden.

In der Gesamtschau scheint die zur Nutzenbewertung herangezogene Studienpopulation aus den Studien PATHFINDER und EXPLORER überwiegend mit der zugelassenen Zielpopulation übereinzustimmen. Einschränkend muss berücksichtigt werden, dass, wie durch die EMA ausgeführt, insgesamt nur Daten zu einer geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit AdvSM vorliegen ($n = 79$), insbesondere wenn die 3 Subklassifizierungen (ASM: $n = 15$, SM-AHN: $n = 48$ und MCL: $n = 16$) mit sehr variierender Prognose berücksichtigt werden [20].

4.2 Design und Methodik

Die Nutzenbewertung basiert auf den Studien PATHFINDER und EXPLORER. Es wurden außerdem Ergebnisse zweier indirekter Vergleiche von Avapritinib-Kohorten, basierend auf Daten der Studien PATHFINDER und EXPLORER, (a) mit retrospektiven Beobachtungsdaten (BLU-285-2405) und (b) mit aggregierten Studiendaten zu Midostaurin (Pilkington et al., 2022, [26]) vorgelegt. Für die Nutzenbewertung werden diese nicht herangezogen, wie in den Kapiteln 4.2.3 und 4.2.4 näher diskutiert wird. Mit Dossiereinreichung wurden für die Studien PATHFINDER und EXPLORER Auswertungen gemäß der zulassungskonformen Population mit AdvSM und mindestens einer Vortherapie sowie der zulassungskonformen Dosis von 200 mg Avapritinib vorgelegt. Folglich werden ausschließlich diesbezügliche Ergebnisse für die Nutzenbewertung herangezogen und diskutiert.

Die für die Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien PATHFINDER und EXPLORER umfassen das Gesamtüberleben, die patientenberichteten Endpunkte PGIS, EORTC QLQ-C30 sowie Unerwünschte Ereignisse (inklusive schwere UE, SUE und AESI). Ergebnisse zur Komplettremission werden ergänzend und zum AdvSM-SAF im Anhang dargestellt.

4.2.1 PATHFINDER

Die noch laufende pivotale unkontrollierte Phase-II-Studie PATHFINDER umfasst 2 Kohorten. Kohorte 1 schließt Patientinnen und Patienten ein, die gemäß SSC-Einschätzung und miWG-MRT-ECNM-Kriterien eine evaluierbare Erkrankung (schwere, quantifizierbare Organschäden, d. h. ein evaluierbarer C-Befund, oder MCL, d. h. unabhängig von C-Befunden) aufweisen. Kohorte 2 umfasst jene Patientinnen und Patienten mit zentral bestätigter ASM oder SM-AHN, die gemäß SSC keine evaluierbaren C-Befunde aufweisen. Es konnte nicht identifiziert werden, wie viele Personen mit AdvSM und mindestens einer Vortherapie in Kohorte 1 bzw. 2 eingeschlossen wurden. Während des Studienablaufes erfolgt nach Einschluss in die Studie eine kontinuierliche Behandlung mit Avapritinib und eine Visite zum Behandlungsende 14 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe. Eine Sicherheitsnachbeobachtung erfolgt telefonisch 1 Monat nach dem Behandlungsabbruch und eine telefonische Nachbeobachtung bezüglich des Überlebens etwa alle 3 bzw. 6 Monate.

Ergebnisse liegen zu den Datenschnitten vom 23.06.2020 und vom 20.04.2021 vor. Zu keinem der Datenschnitte konnte eine Präspezifizierung vor Studienbeginn identifiziert werden, jedoch wurde der Datenschnitt vom 23.06.2020 mit Protokollamendment 3 (Juni 2019)

erstmalig (jedoch nicht final, siehe Kapitel 2.4) geplant. Beide Datenschnitte werden im EPAR dargestellt [20]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der zurzeit aktuellste Datenschnitt vom 20.04.2021 herangezogen. Das geschätzte Ende der Studie PATHFINDER ist im Januar 2026 [15].

Studienpopulation

Im Median waren die 67 Patientinnen und Patienten 68 Jahre alt. Es wurden mehr Männer ($\approx 61\%$) als Frauen ($\approx 39\%$) in die Studie eingeschlossen und die überwiegende Mehrheit ist europäischer Abstammung ($\approx 84\%$). Es liegen keine Angaben zur bisherigen Krankheitsdauer (Zeit ab Diagnose bis Einschluss) vor. Die deutliche Mehrzahl der Patientinnen und Patienten wies 1 ($\approx 61\%$) oder 2 ($\approx 30\%$) Vortherapien zu Studienbeginn auf. Eine deutliche Mehrheit ($\approx 84\%$) wurde bereits mit dem zurzeit einzig anderem im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel Midostaurin behandelt und fast alle Patientinnen und Patienten wurden mit einer TKI-Therapie vorbehandelt ($\approx 96\%$). Nur 1 Person wurde zuvor mit einer Strahlentherapie therapiert. Etwa 21% wurde mit einer ASM, etwa 61% mit einer SM-AHN und etwa 18% der Betroffenen wurde mit einer MCL diagnostiziert. Gemäß Angaben der EMA weisen diese Klassifizierungen der AdvSM sehr variierende Überlebensprognosen auf [20]. Hinsichtlich der C-Befunde waren zu Baseline überwiegend Zytopenien ($\approx 60\%$), gefolgt von Splenomegalien ($\approx 30\%$), Hepatomegalien ($\approx 22\%$) und Malabsorptionen ($\approx 18\%$) in der Studienpopulation zu beobachten. Nur jeweils 5 Personen wiesen gemäß Prüfpersonal eine skeletale Beteiligung oder eine MCL ohne C-Befund auf. Angaben, wie viele Personen mindestens einen C-Befund aufwiesen und wie viele C-Befunde im Mittel/Median in der Studienpopulation vorlagen, konnten nicht identifiziert werden. Fast zwei Drittel der Betroffenen ($\approx 73\%$) wiesen eine extrakutane Organbeteiligung auf. Hinsichtlich Mutationen zeigte sich bei fast allen Patientinnen und Patienten (97%) eine KIT Exon 17 Mutation und etwas mehr als ein Drittel ($\approx 36\%$) wiesen eine SRSF2/ASXL1/RUNX1-Mutation auf. Zusätzliche Mutationen lagen bei fast allen Betroffenen (91%) vor, wobei Patientinnen und Patienten im Mittel 3,6 zusätzliche Mutationen aufwiesen. Etwa 44% der Studienpopulation erhielt eine begleitende Kortikosteroidtherapie für systemische Mastozytose (SM) zu Baseline. Die meisten Personen wiesen ein ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status) von 0–2 (etwa 24%, etwa 46% und etwa 21% in aufsteigender Reihenfolge) auf und nur 9% hatten einen ECOG-PS von 3. Informationen zu Folgetherapien fehlen.

Knapp 75% der Studienpopulation setzen die Studienteilnahme zum Datenschnitt fort und etwa 70% sind noch unter Behandlung. Da die Studie ohne Kontrollgruppe durchgeführt wird, kann eine vergleichende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht vorgenommen werden. Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe wird das Verzerrungspotential der Studie PATHFINDER als hoch bewertet. Eine potentiell limitierte Datenreife wird in den Kapiteln 4.3 und 4.6 thematisiert.

4.2.2 EXPLORER

Bei der Studie EXPLORER handelt es sich um eine laufende unkontrollierte Phase-I-Studie mit einer Phase-II Expansion. Diese umfasst 2 Teile (Part I und Part II), wobei Part II wiederum in 2 Kohorten unterteilt ist. Bei Part I handelt es sich um eine Dosisescalationsphase und Part II stellt eine Expansionsphase dar. Kohorte 1 schließt Patientinnen und Patienten ohne evaluierbaren C-Befund zu Baseline ein, während Teilnehmende der Kohorte 2 mindestens einen messbaren C-Befund aufweisen sollen. Während des Studienablaufes erfolgt nach Einschluss in die Studie eine kontinuierliche Behandlung mit Avapritinib und eine Visite zum

Behandlungsende 14 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe. Eine Sicherheitsnachbeobachtung erfolgt telefonisch 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe und ab Protokollamendment 6 erfolgte etwa alle 3 Monate eine telefonische Nachbeobachtung bezüglich des Überlebens.

Ergebnisse liegen zu den Datenschnitten vom 27.05.2020 und vom 20.04.2021 vor. Zu keinem der Datenschnitte konnte eine Präspezifizierung vor Studienbeginn identifiziert werden. Beide Datenschnitte werden im EPAR dargestellt [20]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der zurzeit aktuellste Datenschnitt vom 20.04.2021 herangezogen. Das geschätzte Ende der Studie EXPLORER ist im Oktober 2022 [5].

Studienpopulation

Im Median waren die 12 Fachinformation(FI)-konformen Patientinnen und Patienten der Studie EXPLORER etwa 63 Jahre alt. Es wurden mehr Männer ($\approx 58\%$) als Frauen ($\approx 42\%$) in die Studie eingeschlossen und alle sind europäischer Abstammung. Es liegen keine Angaben zur bisherigen Krankheitsdauer (Zeit ab Diagnose bis Einschluss) vor. Die deutliche Mehrzahl der Patientinnen und Patienten wies 1 ($\approx 58\%$) oder 2 ($\approx 33\%$) Vortherapien zu Studienbeginn auf. Eine deutliche Mehrheit ($\approx 83\%$) wurde bereits mit dem zurzeit einzig anderem im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel Midostaurin behandelt und alle Patientinnen und Patienten wurden mit einer TKI-Therapie vorbehandelt. Keine Person wurde zuvor mit einer Strahlentherapie behandelt. 1 Person ($\approx 8\%$) wurde mit einer ASM, 7 Personen ($\approx 58\%$) mit einer SM-AHN und 4 der Betroffenen ($\approx 33\%$) wurden mit einer MCL diagnostiziert. Hinsichtlich der C-Befunde waren zu Baseline überwiegend Zytopenien ($\approx 67\%$), gefolgt von Splenomegalien ($\approx 17\%$) in der Studienpopulation zu beobachten. Nur jeweils 1 Person wies gemäß Prüfpersonal eine skeletale Beteiligung bzw. eine Malabsorption auf. Insgesamt – mit Ausnahme von Zytopenien – zeigen sich deskriptiv deutlich weniger C-Befunde als in der Studie PATHFINDER. Angaben, wie viele Personen mindestens einen C-Befund aufwiesen und wie viele C-Befunde im Mittel/Median in der Studienpopulation vorlagen, konnten nicht identifiziert werden. Anders als in der Studie PATHFINDER wiesen mehr als vier Fünftel der Betroffenen ($\approx 83\%$) keine extrakutane Organbeteiligung auf. Hinsichtlich Mutationen zeigte sich bei etwa 83% der Patientinnen und Patienten eine KIT-Exon-17-Mutation und etwas mehr als zwei Fünftel ($\approx 42\%$) wiesen eine SRSF2/ASXL1/RUNX1-Mutation auf. Zusätzliche Mutationen lagen ähnlich wie in PATHFINDER bei fast allen Betroffenen ($\approx 92\%$) vor, wobei Patientinnen und Patienten im Mittel 3,4 zusätzliche Mutationen aufwiesen. Etwa 42% der Studienpopulation erhielt ähnlich zu PATHFINDER eine begleitende Kortikosteroidtherapie für systemische Mastozytose zu Baseline. Die meisten Personen wiesen ein ECOG-PS von 0–2 (25% , etwa 42% und 25% in aufsteigender Reihenfolge) auf und nur 1 Person ($\approx 8\%$) hatte einen ECOG-PS von 3. Es zeigt sich diesbezüglich eine ähnliche Verteilung wie in der Studie PATHFINDER. Informationen zu Folgetherapien fehlen.

Etwa zwei Drittel der Studienpopulation ($\approx 67\%$) setzen die Studienteilnahme zum Datenschnitt fort und die Hälfte ist noch unter Behandlung. Da die Studie ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde, kann eine vergleichende Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit nicht vorgenommen werden. Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe wird das Verzerrungspotential der Studie EXPLORER als hoch bewertet. Eine potentiell limitierte Datenreife wird in den Kapiteln 4.3 und 4.6 thematisiert.

4.2.3 BLU-285-2405 (externe Kontrollstudie, indirekter Vergleich)

Mit den für die Nutzenbewertung eingereichten Unterlagen wurde die Studie BLU-285-2405 vorgelegt, die vom pU im Dossier für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde.

Bei der Studie BLU-285-2405 handelt es sich um einen Propensity-Score(PS)-adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator für das Anwendungsgebiet AdvSM. Dieser vergleicht mit Avapritinib behandelte Patientinnen und Patienten aus den Studien PATHFINDER und EXPLORER (gepoolt) mit Patientinnen und Patienten, welche gemäß pU mit der besten verfügbaren Behandlung (BAT) behandelt wurden. Eine eindeutige Definition der BAT konnte nicht identifiziert werden. Hinweise darauf beziehungsweise Überprüfungen, dass es sich bei den jeweils angewendeten Therapien tatsächlich um die bestverfügbaren Therapien handelt, konnten nicht identifiziert werden. Im Folgenden wird zur besseren Verständlichkeit dennoch die Terminologie des pU für die Kontrollintervention, d. h. BAT, verwendet. Für die Nutzenbewertung potentiell relevant ist der indirekte Vergleich der Teilpopulation mit einer FI-konformen Dosis von 200 mg Avapritinib täglich (N = 79) und mit mindestens 1 Vortherapie in der BAT-Kohorte (N = 73). **Die folgende Bewertung bezieht sich auf diese FI-konforme Teilpopulation.** Die Intervention in der BAT-Kohorte konnte gemäß Protokoll u. a. (jedoch nicht ausschließlich) folgende Therapien umfassen:

- Midostaurin
- Zytoreduktive Therapie: Cladribin, Interferon- α , Azacitidin, Decitabin
- Andere Tyrosinkinaseinhibitoren: Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Ripretinib
- Hydroxyurea.

Wenn für einzelne Patientinnen und Patienten Daten zu mehreren Therapielinien vorlagen, wurden alle vorliegenden Daten zu Therapielinien in die Analysen einbezogen. Diese Patientinnen und Patienten können folglich mehrfach in die Analysen mit unterschiedlichen Therapielinien eingehen, obgleich es dieselben Personen sind. Die Informationen der BAT-Kohorte wurden aus Patientenakten zwischen 2009 und 2021 extrahiert und stammen aus 6 Studienzentren (Datenschnitt 04.10.2021; USA: n = 2, UK: n = 1; Spanien: = 1; Österreich: n = 1; Deutschland: n = 1). Der pU legt vollständige Unterlagen, 2 Studienprotokoll-Versionen [10,11] und 2 SAP-Versionen [8,9] sowie 1 Studienbericht inklusive statistischer Nachberechnungen [6,7], zur Studie BLU-285-2405 vor. Der pU hat in Modul 4 Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Dauer der Therapie und Veränderung der Serum-Tryptase-Werte als patientenrelevant erachtet und dargestellt.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich BLU-285-2405 wird für die Nutzenbewertung von Avapritinib basierend auf einer Vielzahl an Gründen nicht herangezogen. Im Folgenden werden die wesentlichen Gründe (wenn möglich) in Reihenfolge der Durchführung bzw. Prüfung eines indirekten Vergleichs mithilfe einer PS-Adjustierung zusammengefasst dargestellt. Weitere Hintergründe und Gründe zur Ablehnung sind dem Anhang zu entnehmen.

- **Unterschiede in der Erhebungszeit**

Die **Patientendaten der BAT-Kohorte entstammen im Vergleich zur Avapritinib-Kohorte** aus den Studien PATHFINDER und EXPLORER **(2018 bis 2021 bzw. 2016 bis 2021) einem teilweise abweichenden Zeitraum (2009 bis 2021)**. Aufgrund von **Änderungen in der WHO-Klassifikation der Erkrankung im Jahr 2016 und der Zulassung von Midostaurin im Jahr 2017** werden die im nicht-überlappenden Zeitraum erhobenen externen Kontrolldaten als nicht vergleichbar angesehen. Die Zulassung von Midostaurin wirkt sich sowohl auf die möglichen Vortherapien (ungewichtete Avapritinib-Kohorte: etwa 84 %; ungewichtete BAT-Kohorte: 36 %; gewichtete Avapritinib-Kohorte: 64 %, gewichtete BAT-Kohorte: 47 %) als auch die mögliche BAT (Daten konnten nicht identifiziert werden) aus.

- **Hohe Übereinstimmung von Studienzentren**
Mindestens **5 der 6 für die BAT-Kohorte genutzten Studienzentren** waren auch **Erhebungsorte für die Avapritinib-Kohorte**. Da die Population der Avapritinib-Kohorte in einarmigen, unverblindeten Studien erhoben wurden und es sich bei der BAT-Kohorte um Real World Evidence handelt, kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden.
- **Abweichende Ein- und Ausschlusskriterien**
Es liegen **teilweise abweichende Ein- und Ausschlusskriterien für die BAT-Kohorte gegenüber der Avapritinib-Kohorte vor**, deren Ausgleich nur bezüglich weniger Kriterien durch Anpassungen der Analysepopulation adressiert wurde und dabei auch nicht immer sichergestellt ist. Dieses betrifft eine Vielzahl von Kriterien, die im Anhang dargestellt sind.
- **Nicht-systematische Confounder-Identifizierung sowie keine hinreichende Spezifizierung und Umsetzung des PS-Modells**
Schlüsselkovariaten für den PS-adjustierten indirekten Vergleich waren definiert als Kovariaten, die unabhängig von quantitativen Kriterien (bspw. Balance) in das PS-Modell aufgenommen werden sollten. Es wurden 13 solcher Kovariaten zur Berücksichtigung in der PS-Adjustierung gelistet. Jedoch konnte **keine systematische Literaturrecherche, keine systematische Bewertung der Literatur, noch ausreichend Informationen zum Bewertungsvorgehen zur Auswahl von geeigneten Schlüsselkovariaten bzw. Confoundern und adäquaten Kovariatausprägungen zur Adjustierung** identifiziert werden. Zusätzlich zu den obligaten Schlüsselkovariaten sollte laut SAP die Balance bzw. Imbalance einer Vielzahl von weiteren Baseline-Charakteristika anhand standardisierter Differenzen überprüft werden. Bei einer standardisierten Differenz von $> 10\%$ zwischen den Kohorten sollten diese ebenfalls als Kovariaten in das PS-Modell aufgenommen werden. Es konnten weder Ergebnisse zu dieser präspezifizierten Überprüfung der Balance von Baselinecharakteristika noch die Berücksichtigung anderer Kovariaten als der präspezifizierten Schlüsselkovariaten in den Auswertungen identifiziert werden. Die Ausprägungen bzw. die vom pU gewählten Kategorisierungen der Kovariaten sind zudem teilweise nicht ersichtlich. Insgesamt können die **Planung und Umsetzung des PS-Modells nicht hinreichend** nachvollzogen werden.
- **Fehlende Prüfung der Überlappung der Propensity Scores**
- **Unklarheiten beim Umgang mit fehlenden Daten und inadäquate Balanceüberprüfung (Kovariatausprägungen)**
Die **Überprüfung der Balance der Kovariatausprägungen** erscheint in Teilen **inadäquat und der Umgang mit fehlenden Werten in der Analyse ist teilweise unklar oder inadäquat**, z. B. hinsichtlich der „Anzahl der mutierten Gene innerhalb des SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R)-Panels“. Bei Untersuchung des OS fällt auf, dass bei allen Patientinnen und Patienten in der Avapritinib-Kohorte eine Mutationsanalyse durchgeführt wurde, wohingegen zu etwa 35 % in der BAT-Kohorte keine Mutationsanalysergebnisse vorliegen. Der Umgang mit fehlenden Werten bleibt hier unklar. Hinsichtlich der Anzahl von „0 mutierten Genen“ zeigte sich deskriptiv vor Balancierung ein deutlicher Unterschied zwischen der Avapritinib-Kohorte ($\approx 63\%$) und der BAT-Kohorte ($\approx 30\%$). Während die standardisierte Differenz zur Überprüfung der Balanciertheit jeweils für die Kategorien „Anzahl mutierter Gene = 1“ (etwa 25 % vs. etwa 24 %; standardisierte Differenz von 0,6) und „Anzahl mutierter Gene ≥ 2 “ (etwa 14 % vs. etwa 15 %; standardisierte Differenz von 1,5) nach Anwendung der Gewichtung vorliegt, wird jedoch für die Kategorie „0 mutierte Gene“ keine standardisierte Differenz dargestellt. Die Anteile betragen für die Kategorie „0 mutierte Gene“ nach Balancierung etwa 61 % in der Avapritinib-Kohorte und etwa 26 % in der BAT-Kohorte. Warum die

Kovariatausprägungen des S/A/R-Panels auf 0, 1 und ≥ 2 und andere Kovariaten (bspw. ECOG-PS) auf diese 3 Kategorien beschränkt wurden (vgl. Nicht-systematische Confounder-Identifizierung sowie keine hinreichende Spezifizierung und Umsetzung des PS-Modells), bleibt zudem unklar. Da die Anzahl an mutierten Genen zu den wichtigen Kovariaten gehört, kann eine Verzerrung zu Gunsten der Avapritinib-Kohorte nicht ausgeschlossen werden. Außerdem liegen Angaben zu einem inadäquaten Umgang mit fehlenden Werten vor und umfassen bspw. das Kategorisieren von Komorbiditäten und Laborbefunden als „negativ / nicht präsent“ bei fehlenden Werten, singuläre Mittelwertimputationen bei fehlenden Werten, Imputation bei fehlenden Serumtryptasewerten als ein Vorliegen einer Serum-Tryptase-Konzentration von < 125 ng/ml, u. a.

- **Fehlende Balance**
Unterschiede in den berichteten Ausprägungen von mindestens 7 von insgesamt 13 berücksichtigten Schlüsselkovariaten konnten auch durch die PS-Adjustierung gemäß der präspezifizierten Balanceschwelle einer standardisierten Differenz von > 10 % in der OS-Analyse nicht ausgeglichen werden. Diese differierenden Schlüsselkovariaten wurden zwar in einem zweiten Analyseprozess zur Berechnung des OS integriert, jedoch weist die hohe Imbalance der Kovariaten sowohl der ungewichteten als auch der gewichteten Kohorten auf potentielle Schwierigkeiten bzgl. der Überlappung beider Kohorten hin. Außerdem erscheint das Einbeziehen einer hohen Anzahl an Kovariaten ($n = 8$) im zweiten Analyseprozess bei einer vorliegend geringen Ereigniszahl kritisch.
- **Positivität unklar** (Begriffserklärung kann Referenz entnommen werden [23])
Die verschiedenen Interventionstherapien in der BAT-Kohorte ab Indexdatum gehen aus den Studienunterlagen nicht eindeutig hervor. Eine **Überprüfung der Positivität** konnte zudem **nicht identifiziert** werden (vgl. Punkt zu „Abweichende Ein- und Ausschlusskriterien“), sodass diese nicht bewertet werden kann.

Neben den oben und im Anhang aufgeführten Mängeln liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet nur Auswertungen für einen patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkt, das Gesamtüberleben, vor. Vergleichende Daten zur Sicherheit fehlen. Die Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben sind darüber hinaus nicht groß genug (HR [95%-KI] = 0,37 [0,18; 0,75]), als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könnten. In der Gesamtschau wird der indirekte Vergleich daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

4.2.4 Pilkington et al. (2022) (externe Kontrollstudie, indirekter Vergleich)

Mit dem Dossier legt der pU eine Publikation zu einem indirekten Vergleich von Avapritinib mit Midostaurin bei Patientinnen und Patienten mit AdvSM vor (Pilkington et al., 2022) [26]. Als Basis des indirekten Vergleichs wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dabei wurden die einarmigen Studien PATHFINDER und EXPLORER bezüglich der Behandlung mit Avapritinib sowie 2 weitere einarmige Studien D2201 und A2213 bezüglich der Behandlung mit Midostaurin identifiziert. Diese wurden jeweils interventionsspezifisch gepoolt und auf Basis der aggregierten Daten indirekt bezüglich der Endpunkte „OS“, „ORR“ und „CR“ miteinander verglichen. Außerdem wurde als Sensitivitätsanalyse die Studie PATHFINDER allein den beiden gepoolten Studien zu Midostaurin bzw. nur der Studie D2201 gegenübergestellt. Die vergleichenden Analysen wurden jeweils anhand von naiven indirekten Vergleichen und (unanchored) Matching-adjusted Indirect Comparisons (MAIC) vorgenommen.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich von Pilkington et al. (2022) wird für die Nutzenbewertung von Avapritinib nicht herangezogen. Die beiden Hauptgründe sind 1) die limitierten Studienunterlagen (in Form einer Publikation ohne Studienprotokoll, SAP und Studienbericht), welche eine adäquate methodische Bewertung im Rahmen einer Nutzenbewertung nicht ermöglichen sowie 2) die indirekten Vergleiche, welche auf aggregierter (gepoolter) Studienebene (ohne Verwendung vollständiger patientenindividueller Daten) erfolgten. MAIC-Analysen mit aggregierten Daten ohne Brückenkomparator stellen grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung dar.

4.3 Mortalität

Zwischen der ersten Dosisgabe bis zum Datenschnitt (20.04.2021) verstarben in der Studie PATHFINDER 11 ($\approx 16\%$) Patientinnen und Patienten und in der Studie EXPLORER 3 (25 %) Patientinnen und Patienten. In beiden Studien wurden die jeweils restlichen Patientinnen und Patienten zensiert, wobei keine Angaben zu den Zensierungsgründen im Rahmen der Ereigniszeitanalysen vorliegen. Den Angaben zu den Studiencharakteristika (siehe Tabelle 10) ist jedoch zu entnehmen, dass 50 Personen in der Studie PATHFINDER und 8 Personen in der Studie EXPLORER die Studie zum Datenschnitt noch fortsetzen, welches darauf hindeutet, dass für diese Personen die Zensierung zum letzten Zeitpunkt als lebend bekannt, als adäquat einzuschätzen ist. 6 Personen aus der Studie PATHFINDER haben diese mit dem Rückzug der Einverständniserklärung abgebrochen, weshalb nicht von einer Nachbeobachtung dieser Patientinnen und Patienten auszugehen ist. Insgesamt ist ersichtlich, dass zum Datenschnitt vom 20.04.2021 über beide Studien hinweg noch etwa 73 % der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Studie bzw. etwa 67 % die Studienmedikationseinnahme fortsetzen.

Von einer gepoolten Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird aufgrund der großen Unterschiede der Nachbeobachtungsdauern zwischen den Studien (PATHFINDER: im Median 12 Monate; EXPLORER: im Median etwa 22 Monate) und der anfänglich abweichenden Nachbeobachtung nach PD bzw. nach dem Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie abgesehen (siehe Kapitel 2.3.1). Dass die mediane Überlebenszeit bis zum Datenschnitt noch in keiner der beiden Studien erreicht ist, zeigt die bisher noch limitierte Datenreife auf. Angaben zu Folgetherapien (bspw. allogene Stammzelltransplantationen), die möglicherweise das Gesamtüberleben beeinflussen könnten, lagen zum relevanten Datenschnitt nicht vor. Eine zu möglichen anderen Therapieansätzen vergleichende Interpretation und Bewertung des Gesamtüberlebens ist zudem aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns liegt ein hohes Verzerrungspotential und eine eingeschränkte Aussagesicherheit der Ergebnisse vor. Der Effekt von Avapritinib auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität legte der pU mit dem Instrument PGIS und den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Ergebnisse zu 2 patientenberichteten Endpunkten vor, die als patientenrelevant erachtet und zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Der Endpunkt „CR“ wird ergänzend und Ergebnisse zum als patientenrelevant erachteten AdvSM-SAF werden im Anhang (siehe Tabelle 28) dargestellt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu PGIS und EORTC QLQ-C30 ist zu berücksichtigen, dass zwar gemäß Planung die beiden Endpunkte je Studie jeweils unterschiedlich lang erhoben

werden sollen (PATHFINDER bis Zyklus 17 und EXPLORER Part II bis Zyklus 12) und die Behandlungsdauer in beiden Studien erheblich voneinander abweicht, jedoch zeigen sich in beiden Studien hinreichend ähnlich abfallende Rücklaufquoten, welche eine gepoolte Darstellung der Ergebnisse bis Zyklus 3 ermöglichen. Auf Einzelstudien Ebene erfolgt die Darstellung für PGIS und EORTC QLQ C-30 aufgrund der geringen Rücklaufquoten maximal bis zu Zyklus 3 (PATHFINDER) bzw. zu Zyklus 4 (EXPLORER). Zu beiden Instrumenten liegen nur deskriptive Ergebnisse vor. Es werden jeweils die Ergebnisse zur kontinuierlichen Veränderung im Vergleich zu Baseline in der Nutzenbewertung dargestellt. Responderanalysen wurden vom pU nicht vorgelegt.

PGIS

Der Mittelwert des PGIS (Spanne: 0–4) liegt zu Baseline auf gepoolter Ebene bei 2,5 und verringert sich um einen Wert von 1 bis Zyklus 3, welches auf deskriptiver Ebene auf eine Abnahme der Symptome der systemischen Mastozytose hindeutet. Auf Ebene der Einzelstudien wird ein ähnlicher Trend in der Studie PATHFINDER beobachtet, während die deskriptive Abnahme in der Studie EXPLORER im Mittel halb so groß ausgeprägt ist.

EORTC QLQ-C30: Symptomskalen

Hinsichtlich der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass in mehreren Fällen die dargestellten Mittelwerte auf Veränderungen im Vergleich zu Baseline hindeuten, jedoch der jeweilige Median häufig bei 0 liegt. Demnach erscheinen die Verteilungen der Veränderungsmesswerte in Fällen größerer Abweichungen von Mittelwert und Median schief und letzterer der verlässlichere Lageparameter zu sein. Es zeigen sich in den gepoolten Ergebnissen hinsichtlich der Symptomskalen Fatigue, Schmerz und Appetitlosigkeit zu Zyklus 3 gegenüber Baseline auf deskriptiver Ebene (Mittelwert und Median) Abnahmen der Symptomatik. Die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Obstipation und Diarrhö weisen im Median in den gepoolten Ergebnissen zu Zyklus 3 gegenüber Baseline keine Veränderungen auf. Auf Einzelstudien Ebene zeigt sich in der Studie PATHFINDER deskriptiv eine ähnliche Ausprägung wie in den gepoolten Ergebnissen, während die Studie EXPLORER teilweise Abweichungen aufweist, die möglicherweise mit der insgesamt und verhältnismäßig (zu PATHFINDER) geringen Stichprobengröße sowie den niedrigen Rücklaufquoten zusammenhängen.

Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns ist eine zu möglichen anderen Therapieansätzen vergleichende Interpretation und Bewertung der Morbidität nicht möglich. Weiterhin ist vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns zu beachten, dass mögliche Placeboeffekte nicht ausgeschlossen werden können. Es liegt ein hohes Verzerrungspotential und eine eingeschränkte Aussagesicherheit der Ergebnisse vor. Der Effekt von Avapritinib auf die Morbidität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilt werden.

4.5 Lebensqualität

EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität werden die Funktionsskalen und die Skalen zum allgemeinen Gesundheitszustand bzw. der Lebensqualität des EORTC-QLQ C-30 als patientenrelevant erachtet und zur Nutzenbewertung herangezogen. Es handelt sich dabei

um ein generisches Instrument für onkologische Erkrankungen. Ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erhebung der Lebensqualität wurde nicht eingesetzt.

Generell sind bei der Interpretation der Ergebnisse die gleichen Ausführungen zu Rücklaufquoten und der Darstellung der gepoolten Ergebnisse zu berücksichtigen, die bereits im Kapitel 4.4 zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ausgeführt wurden. Auch die methodischen Einschätzungen zu etwaigen Diskrepanzen zwischen Mittelwerts- und Medianangaben haben hier weiterhin Bestand. Responderanalysen wurden vom pU auch für die Lebensqualität nicht vorgelegt.

Hinsichtlich der Ergebnisse zeigt sich bei den gepoolten Ergebnissen zu Zyklus 3 gegenüber Baseline eine deskriptive Zunahme der Skalen zur physischen und sozialen Funktionsfähigkeit sowie hinsichtlich der Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“. Die Skalen Rollenfunktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion bleiben im Median zu Zyklus 3 gegenüber Baseline unverändert. Größtenteils zeigt sich auf deskriptiver Ebene hinsichtlich des Vergleichs von PATHFINDER gegenüber der gepoolten Analyse und EXPLORER gegenüber der gepoolten Analyse ein ähnliches und ähnlich erklärbares Muster wie bereits zu den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 beschrieben. Einzig bei der Skala „Physische Funktion“ zeigt sich in der Studie PATHFINDER zu Zyklus 3 im Median keine Veränderung gegenüber Baseline.

Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns ist eine zu möglichen anderen Therapieansätzen vergleichende Interpretation und Bewertung der Lebensqualität nicht möglich. Weiterhin ist vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns zu beachten, dass mögliche Placeboeffekte nicht ausgeschlossen werden können. Es liegt ein hohes Verzerrungspotential und eine eingeschränkte Aussagesicherheit der Ergebnisse vor. Der Effekt von Avapritinib auf die Lebensqualität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilt werden.

4.6 Sicherheit

In den Studien PATHFINDER und EXPLORER werden auftretende UE ab der ersten Studienmedikationsgabe bis zu 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe ausgewertet.

Die mediane Behandlungsdauer beträgt zum Datenschnitt vom 20.04.2021 etwas mehr als 9 Monate in der Studie PATHFINDER und knapp 21 Monate in der Studie EXPLORER. Bei den gepoolten Ergebnissen liegt diese bei knapp 10 Monaten. Die fast doppelt so lange mediane Behandlungsdauer der Studie EXPLORER gegenüber der Studie PATHFINDER muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden (s. u.). Genaue Angaben zur Dauer der jeweiligen Sicherheitsnachbeobachtungszeit liegen nicht vor, jedoch liegt zu beiden Studien zumindest die gleiche regelhafte Auswertungsspezifizierung über die Behandlungszeit hinaus (30 Tage nach letzter Studienmedikationsgabe) vor. Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass die erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten UE möglicherweise Symptome der Grunderkrankung umfassen.

Bei allen Patientinnen und Patienten in den beiden Studien sind UE aufgetreten. Bei etwa 72 % der Behandelten in der Studie PATHFINDER und bei 75 % der Behandelten in der Studie EXPLORER wurden bisher UE des CTCAE-Grades ≥ 3 dokumentiert. SUE wurden bei etwa 40 % in der Studie PATHFINDER und bei knapp 42 % der Patientinnen und Patienten in der Studie EXPLORER berichtet. Demnach erscheinen die Inzidenzen der gesamten UE, gesamten UE des CTCAE-Grades ≥ 3 und gesamten SUE in den beiden Studien deskriptiv ähnlich ausgeprägt. Gemäß der Sicherheitsauswertung brachen in der Studie PATHFINDER 12 Personen ($\approx 18\%$)

die Therapie aufgrund von UE ab, während in der Studie EXPLORER niemand die Therapie aufgrund von UE abbrach. Als Teil der Studiencharakteristika wird 1 Person mehr in der Studie PATHFINDER aufgeführt, welche die Studienmedikationseinnahme aufgrund von UE abbrach (n = 13).

Zwar deutet die deskriptive Ähnlichkeit der gesamten UE, gesamten UE des CTCAE-Grades ≥ 3 und der gesamten SUE zwischen den beiden Studien daraufhin, dass die Behandlungsdauer der Studie PATHFINDER (≈ 38 Wochen) ausreichen könnte, um bei Personen, die mit Avapritinib behandelt werden, einen wesentlichen Anteil der UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation mindestens einmal zu erfassen. Jedoch zeigen sich auf PT- und SOC-Ebene häufig Unterschiede von ≥ 10 Prozentpunkten zwischen den beiden Studien (bspw. auf SOC-Ebene bei 82 % der dargestellten UE mit Inzidenz ≥ 10 %), welche größtenteils ein höheres Aufkommen von UE gemäß PT und SOC in der Studie EXPLORER aufzeigen (bspw. auf SOC-Ebene bei 13 von 14 der dargestellten UE mit Inzidenz ≥ 10 %). Die fast doppelt so lange Exposition mit der Studienmedikation und entsprechend längere Sicherheitsnachbeobachtung (Angaben zur Dauer fehlen) in der Studie EXPLORER gegenüber der Studie PATHFINDER sind mögliche Erklärungen dafür. Jedoch kann auch die geringe Stichprobengröße in der Studie EXPLORER (N = 12) zu größeren Abweichungen geführt haben, da UE bei einer Person anteilmäßig deutlich stärker ins Gewicht fallen als in der Studie PATHFINDER.

Im Folgenden wird auf die UE gemäß SOC und PT anhand der gepoolten Ergebnisse eingegangen.

Bei über der Hälfte der Patientinnen und Patienten traten bis zum Datenschnitt am 20.04.2021 UE jeglichen Schweregrades in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (≈ 76 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (≈ 68 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (≈ 66 %), „Augenerkrankungen“ (62 %), „Untersuchungen“ (57 %) und „Erkrankungen des Nervensystems“ (≈ 51 %) auf.

Als häufigstes UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , nämlich bei 38 % der Patientinnen und Patienten, wurden schwere UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ berichtet. Schwere UE in der SOC „Untersuchungen“ wurden von etwa 24 % der Studienteilnehmenden berichtet. Bei mehr als 10 % der Studienpopulation wurden schwere UE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (≈ 18 %) und Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (≈ 15 %) erfasst. Zu diesen beiden SOC wurden gleichzeitig am häufigsten SUE berichtet (19 % bzw. etwa 15 %).

Als AESI wurden „Kognitive Effekte“ und „Intrakranielle Blutungen“ spezifiziert. AESI jeglichen Schweregrades traten zur Kategorie „Kognitive Effekte“ bei etwa 20 % der Patientinnen und Patienten auf, wobei eine „Kognitive Störung“ (PT) bei knapp 13 % aller Patientinnen und Patienten berichtet wurde. 3 Personen berichteten ein AESI des CTCAE-Grades ≥ 3 in der Kategorie „Kognitive Effekte“. Bei 2 (etwa 2 %) aller Patientinnen und Patienten lag ein AESI jeglichen Schweregrades in der SOC „Intrakranielle Blutungen“ vor. Dieses war in beiden Fällen ein „Subdurales Hämatom“ (PT), wovon eines als AESI des CTCAE-Grades ≥ 3 , jedoch beide als SUE berichtet wurden. Alle intrakraniellen Blutungsereignisse mussten als SUE berichtet werden.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe ist keine vergleichende Auswertung bezüglich des Auftretens der Sicherheitsereignisse möglich. Das Verzerrungspotential wurde auf Basis des einarmigen Studiendesigns als hoch bewertet und die Aussagesicherheit ist eingeschränkt. Der Effekt von Avapritinib auf die Sicherheit kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Avapritinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit systemischer Mastozytose oder Mastzelleukämie erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Avapritinib ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose (AdvSM), d. h. aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL), nach zumindest einer systemischen Therapie. Die Nutzenbewertung von Avapritinib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie PATHFINDER, der supportiven Studie EXPLORER und den gepoolten Ergebnissen beider Studien. Es handelt sich bei der Studie PATHFINDER um eine multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib (BLU-285) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AdvSM. Bei der Studie EXPLORER handelt es sich um eine multizentrische, offene, unkontrollierte Phase-I-Studie mit einer Phase-II-Expansion zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD) und antineoplastischen Aktivität von Avapritinib (BLU-285) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AdvSM und anderen rezidivierenden/refraktären myeloiden Erkrankungen. Beide Studien laufen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch.

Zur Nutzenbewertung werden je Studie ausschließlich Auswertungen zur AdvSM-Population mit zulassungskonformer Therapielinie (≤ 2) und Dosierung (200 mg Avapritinib pro Tag) und je nach Endpunkt inklusive gepoolter Ergebnisse herangezogen. Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien PATHFINDER und EXPLORER werden in der folgenden Tabelle 24 zusammengefasst. Die vom pU vorgelegten Daten zu indirekten Vergleichen wurden aufgrund fehlender Vergleichbarkeit mit den Studien PATHFINDER und EXPLORER als für die Nutzenbewertung ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns sind die Daten (Tabelle 24) mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden und die Aussagekraft der Ergebnisse ist entsprechend eingeschränkt.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien PATHFINDER und EXPLORER samt gepoolter Ergebnisse (Datenschnitt vom 20.04.2021)

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	PATHFINDER Avapritinib N = 67 ¹⁾		EXPLORER Avapritinib N = 12 ¹⁾		Gepoolte Ergebnisse Avapritinib N = 79 ¹⁾	
Mortalität						
Gesamtüberleben²⁾	N	Person mit Ereignis, n (%) ³⁾	N	Person mit Ereignis, n (%) ³⁾	N	Person mit Ereignis, n (%) ³⁾
Todesfälle	67	11 (16,4)	12	3 (25,0)	- ⁴⁾	
Zensurierungen		56 (83,6)		9 (75,0)		
	N	Ergebnis	N	Ergebnis	N	Ergebnis
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI]	67	NE [NE; NE]	12	NE [13; NE]	- ⁴⁾	

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	PATHFINDER Avapritinib N = 67 ¹⁾		EXPLORER Avapritinib N = 12 ¹⁾		Gepoolte Ergebnisse Avapritinib N = 79 ¹⁾	
Morbidität						
PGIS⁵⁾	<i>n (%)³⁾</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>n (%)³⁾</i>	<i>MW (SD)</i>	<i>n (%)³⁾</i>	<i>MW (SD)</i>
Baseline ⁶⁾	60 (89,6)	2,6 (1,1)	10 (83,3)	2,0 (1,2)	70 (88,6)	2,5 (1,1)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾	50 (74,6)	-1,0 (1,2)	8 (66,7)	-0,5 (1,2)	58 (73,4)	-1,0 (1,2)
EORTC QLQ-C30: Symptomskalen⁸⁾	<i>n (%)³⁾</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>n (%)³⁾</i>	<i>Ergebnis</i>	<i>n (%)³⁾</i>	<i>Ergebnis</i>
<i>Fatigue</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	66,1 (29,0) 66,7 (0; 100)	10 (83,3)	65,6 (31,2) 61,1 (11,1; 100)	70 (88,6)	66,0 (29,1) 66,7 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6)	-9,3 (26,2) -11,1 (-77,8; 44,4)	8 (66,7)	-26,4 (28,4) -27,8 (-66,7; 11,1)	58 (73,4)	-11,7 (26,9) -11,1 (-77,8; 44,4)
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	15 (26) 0 (0; 100)	10 (83,3)	15,0 (24,2) 0 (0; 66,7)	70 (88,6)	15 (25,6) 0 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6)	-4,7 (27,6) 0 (-100; 50)	8 (66,7)	4,2 (30,5) 0 (-50; 50)	58 (73,4)	-3,4 (27,9) 0 (-100; 50)
<i>Schmerz</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	40,3 (32,9) 33,3 (0; 100)	10 (83,3)	41,7 (33,6) 33,3 (0; 100)	70 (88,6)	40,5 (32,8) 33,3 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6)	-18,3 (29,8) -16,7 (-100; 33,3)	8 (66,7)	-10,4 (28,1) -8,3 (-66,7; 33,3)	58 (73,4)	-17,2 (29,4) -16,7 (-100; 33,3)
<i>Dyspnoe</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	43,9 (36,0) 33,3 (0; 100)	10 (83,3)	43,3 (35,3) 33,3 (0; 100)	70 (88,6)	43,8 (35,7) 33,3 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6)	-14,7 (35,1) 0 (-100; 66,7)	8 (66,7)	-25,0 (34,5) -33,3 (-66,7; 33,3)	58 (73,4)	-16,1 (34,9) 0 (-100; 66,7)

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	PATHFINDER Avapritinib N = 67 ¹⁾		EXPLORER Avapritinib N = 12 ¹⁾		Gepoolte Ergebnisse Avapritinib N = 79 ¹⁾	
<i>Schlaflosigkeit</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	55,0 (36,7) 66,7 (0; 100)	10 (83,3)	46,7 (42,2) 33,3 (0; 100)	70 (88,6)	53,8 (37,3) 66,7 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6)	-17,3 (39,4) 0 (-100; 66,7)	8 (66,7)	-8,3 (58,4) -16,7 (-66,7; 66,7)	58 (73,4)	-16,1 (42,0) 0 (-100; 66,7)
<i>Appetitlosigkeit</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	41,1 (33,8) 33,3 (0; 100)	10 (83,3)	36,7 (39,9) 33,3 (0; 100)	70 (88,6)	40,5 (34,5) 33,3 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6)	-22,0 (42,9) -33,3 (-100; 100)	8 (66,7)	-4,2 (62,8) 0 (-100; 100)	58 (73,4)	-19,5 (45,9) -33,3 (-100; 100)
<i>Obstipation</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	21,1 (31,3) 0 (0; 100)	10 (83,3)	16,7 (28,3) 0 (0; 66,7)	70 (88,6)	20,5 (30,7) 0 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6)	-4,7 (32,3) 0 (-100; 66,7)	8 (66,7)	-12,5 (35,4) 0 (-66,7; 33,3)	58 (73,4)	-5,8 (32,5) 0 (-100; 66,7)
<i>Diarrhö</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	34,4 (37,8) 33,3 (0; 100)	10 (83,3)	50,0 (45,1) 66,7 (0; 100)	70 (88,6)	36,7 (39,0) 33,3 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6)	-17,3 (40,5) 0 (-100; 66,7)	8 (66,7)	-4,2 (51,8) 0 (-100; 66,7)	58 (73,4)	-15,5 (42,0) 0 (-100; 66,7)
EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala zu allgemeinem Gesundheitszustan d/Lebensqualität⁹⁾	n (%) ³⁾	<i>Ergebnis</i>	n (%) ³⁾	<i>Ergebnis</i>	n (%) ³⁾	<i>Ergebnis</i>
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	38,2 (24,3) 33,3 (0; 100)	10 (83,3)	44,2 (26,9) 45,8 (0; 83,3)	70 (88,6)	39,0 (24,6) 33,3 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾	50 (74,6)		8 (66,7)		58 (73,4)	

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	PATHFINDER Avapritinib N = 67 ¹⁾		EXPLORER Avapritinib N = 12 ¹⁾		Gepoolte Ergebnisse Avapritinib N = 79 ¹⁾	
MW (SD) Median (min; max)		16,8 (28,4) 12,5 (-66,7; 83,3)		25,0 (31,5) 37,5 (-16,7; 66,7)		18,0 (28,7) 16,7 (-66,7; 83,3)
<i>Physische Funktion</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	55,4 (26,9) 60,0 (0; 100)	10 (83,3)	60,0 (28,3) 66,7 (0; 86,7)	70 (88,6)	56,1 (27,0) 60,0 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6)	7,7 (21,0) 0 (-26,7; 73,3)	8 (66,7)	17,5 (15,5) 13,3 (6,7; 53,3)	58 (73,4)	9,1 (20,5) 6,7 (-26,7; 73,3)
<i>Rollenfunktion</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	45,6 (32,9) 50,0 (0; 100)	10 (83,3)	45,0 (29,4) 50,0 (0; 83,3)	70 (88,6)	45,5 (32,2) 50,0 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6)	11 (28,7) 0 (-50; 66,7)	8 (66,7)	20,8 (31,8) 8,3 (-16,7; 66,7)	58 (73,4)	12,4 (29,0) 0 (-50; 66,7)
<i>Emotionale Funktion</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	61,5 (27,2) 58,3 (0; 100)	10 (83,3)	71,7 (25,2) 75,0 (25; 100)	70 (88,6)	63,0 (27,0) 66,7 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6)	7,7 (21,7) 4,2 (-33,3; 58,3)	8 (66,7)	14,9 (20,5) 8,3 (-8,3; 52,8)	58 (73,4)	8,7 (21,6) 8,3 (-33,3; 58,3)
<i>Kognitive Funktion</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	73,3 (25,7) 83,3 (0; 100)	10 (83,3)	73,3 (16,1) 75,0 (50; 100)	70 (88,6)	73,3 (24,5) 83,3 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6)	0,3 (19,8) 0 (-33,3; 50)	8 (66,7)	14,6 (18,8) 8,3 (0; 50)	58 (73,4)	2,3 (20,1) 0 (-33,3; 50)
<i>Soziale Funktion</i>						
Baseline ⁶⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 (89,6)	51,7 (31,5) 50,0 (0; 100)	10 (83,3)	56,7 (32,6) 66,7 (0; 100)	70 (88,6)	52,4 (31,5) 50,0 (0; 100)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ⁷⁾ MW (SD) Median (min; max)	50 (74,6)	10,3 (24,9) 0 (-50; 83,3)	8 (66,7)	20,8 (26,4) 25,0 (-16,7; 66,7)	58 (73,4)	11,8 (25,2) 0 (-50; 83,3)

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	PATHFINDER Avapritinib N = 67 ¹⁾		EXPLORER Avapritinib N = 12 ¹⁾		Gepoolte Ergebnisse Avapritinib N = 79 ¹⁾	
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse ¹⁰⁾	N	Person mit Ereignis, n (%) ³⁾	N	Person mit Ereignis, n (%) ³⁾	N	Person mit Ereignis, n (%) ³⁾
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ¹¹⁾	67	48 (71,6)	12	9 (75,0)	79	57 (72,2)
SUE ¹¹⁾		27 (40,3)		5 (41,7)		32 (40,5)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹¹⁾		12 (17,9)		0		12 (15,2)

¹⁾ Sicherheitspopulation

²⁾ Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Behandlungsbeginn bis zum Todestag. Tode, die vor oder zum Datenschnitt erfolgen, werden als Gesamtüberlebensereignis gewertet. Alle Patientinnen und Patienten, die vor oder zum Datenschnitt keinen Sterbeeintrag aufweisen, werden zum letzten bekannten Lebenddatum zensiert.

³⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

⁴⁾ Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die gepoolten Ergebnisse der Studien PATHFINDER und EXPLORER nicht dargestellt, da sich die Nachbeobachtungsdauer zum Überleben zwischen den beiden Studien PATHFINDER und EXPLORER zu sehr unterscheidet.

⁵⁾ Skala 0 und 4. Höhere Werte zeigen größere Beschwerden an.

⁶⁾ Baseline ist in den beiden Studien PATHFINDER und EXPLORER als erster Behandlungstag (C1D1) definiert.

⁷⁾ Eine einzelne Person geht anteilmäßig in die Studie EXPLORER bereits mit 8,3 % ein. Die Unterschreitung der Rücklaufquote von 70 % fällt zu diesem einzelnen Zyklus mit 3,3 % gering aus. Daher werden die Ergebnisse des PGIS und des EORTC QLQ-C30 zu Zyklus 3 in der Studie EXPLORER dargestellt.

⁸⁾ Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen eine stärkere Symptomatik an.

⁹⁾ Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen ein höheres Funktionslevel bzw. einen höheren allgemeinen Gesundheitszustand an.

¹⁰⁾ Es wird jegliches UE in der Auswertung berücksichtigt, das einschließlich vom Datum der ersten Studienmedikationsgabe bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikationsgabe auftritt. UE werden anhand MedDRA (Version 18.1) kodiert. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis innerhalb eines PT erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diesen PT (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt. Sofern ein/e Patient/in mehr als ein Ereignis in einer Systemorganklasse erleidet, wird diese/r Patient/in nur einmal für diese Systemorganklasse (mit dem höchsten erlebten Schweregrad) gezählt.

¹¹⁾ Fehlende Schweregradangaben und/oder Kausalitätsangaben werden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ klassifiziert.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CxDx: Zyklus x Tag x; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; NE: not evaluable; PGIS: Patient Global Impression of Symptom Severity; PT: Preferred Term; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Referenzen

1. **Blueprint Medicines.** Ayvakyt 25 mg; Ayvakyt 50 mg; Ayvakyt 100 mg; Ayvakyt 200 mg; Ayvakyt 300 mg Filmtabletten [online]. 03.2022. [Zugriff: 14.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. **Blueprint Medicines.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Avapritinib (AYVAKYT), als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 01.04.2022.
3. **Blueprint Medicines (Germany).** Statistische Nachberechnungen zu den Studien EXPLORER (Datenschnitt: 20.04.2021) und PATHFINDER (Datenschnitt: 20.04.2021) und der gepoolten Analyse [unveröffentlicht]. 2022.
4. **Blueprint Medicines (Germany).** Statistische Nachberechnungen zu den Studien EXPLORER (Datenschnitt: 27. Mai 2020) und PATHFINDER (Datenschnitt: 23. Juni 2020) und der gepoolten Analyse [unveröffentlicht]. 2022.
5. **Blueprint Medicines Corporation.** (EXPLORER) Study of BLU-285 in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM) and relapsed or refractory myeloid malignancies [online]. NCT02561988. In: ClinicalTrials.gov. 28.03.2022. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02561988>.
6. **Blueprint Medicines Corporation.** External control, observational, retrospective study assessing the effect of avapritinib compared with best available therapy for patients with advanced systemic mastocytosis: additional tables and figures requested for Germany; v1.0 [unveröffentlicht]. 11.02.2022.
7. **Blueprint Medicines Corporation.** External control, observational, retrospective study assessing the effect of avapritinib compared with best available therapy for patients with advanced systemic mastocytosis: clinical study report [unveröffentlicht]. 15.12.2021.
8. **Blueprint Medicines Corporation.** External control, observational, retrospective study assessing the effect of avapritinib compared with best available therapy for patients with advanced systemic mastocytosis: statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 30.04.2021.
9. **Blueprint Medicines Corporation.** External control, observational, retrospective study assessing the effect of avapritinib compared with best available therapy for patients with advanced systemic mastocytosis: statistical analysis plan, version 2.0 (final) [unveröffentlicht]. 28.10.2021.
10. **Blueprint Medicines Corporation.** External control, observational, retrospective study assessing the effect of avapritinib compared with best available therapy for patients with advanced systemic mastocytosis: study protocol [unveröffentlicht]. 02.12.2020.
11. **Blueprint Medicines Corporation.** External control, observational, retrospective study assessing the effect of avapritinib compared with best available therapy for patients with advanced systemic mastocytosis: study protocol, version 2.0 draft [unveröffentlicht]. 15.07.2021.

12. **Blueprint Medicines Corporation.** An open-label, single-arm, phase 2 study to evaluate efficacy and safety of avapritinib (BLU-285), a selective KIT mutation-targeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced systemic mastocytosis: clinical study report [unveröffentlicht]. 07.12.2020.
13. **Blueprint Medicines Corporation.** An open-label, single-arm, phase 2 study to evaluate efficacy and safety of avapritinib (BLU-285), a selective KIT mutation-targeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced systemic mastocytosis: statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 29.06.2020.
14. **Blueprint Medicines Corporation.** An open-label, single-arm, phase 2 study to evaluate efficacy and safety of avapritinib (BLU-285), a selective KIT mutation-targeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced systemic mastocytosis: study protocol [unveröffentlicht]. 21.04.2020.
15. **Blueprint Medicines Corporation.** (PATHFINDER) Study to evaluate efficacy and safety of avapritinib (BLU-285), a selective kit mutation-targeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced systemic mastocytosis [online]. NCT03580655. In: ClinicalTrials.gov. 28.03.2022. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03580655>.
16. **Blueprint Medicines Corporation.** A phase I study of BLU-285 in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM) and relapsed or refractory myeloid malignancies: clinical study report [unveröffentlicht]. 25.11.2020.
17. **Blueprint Medicines Corporation.** A phase I study of BLU-285 in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM) and relapsed or refractory myeloid malignancies: statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 29.06.2020.
18. **Blueprint Medicines Corporation.** A phase I study of BLU-285 in patients with advanced systemic mastocytosis (AdvSM) and relapsed or refractory myeloid malignancies: study protocol [unveröffentlicht]. 19.03.2020.
19. **Blueprint Medicines Corporation.** Retrospective study assessing the effect of avapritinib versus best available therapy in patients with AdvSM [online]. NCT04695431. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2022. [Zugriff: 20.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04695431>.
20. **European Medicines Agency (EMA).** Ayvakyt (avapritinib): European public assessment report EMEA/H/C/005208/0000 [online]. 30.09.2020. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 14.06.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ayvakyt-epar-public-assessment-report_en.pdf.
21. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group.** EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); Version 3.0 [online]. In: PROQOLID. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 2001. [Zugriff: 21.06.2022]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
22. **Gotlib J, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O, et al.** International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. Blood 2013;121(13):2393-2401.

23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report; Version 1.1; Auftrag A19-43 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2020. [Zugriff: 22.06.2022]. (IQWiG-Berichte; Band 863). URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnahedaten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
24. **Mazar I, Evans E, Taylor F, Patki A, Ojo O, Lamoureux R, et al.** Development and content validity of the Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ADVSM-SAF). *Value in Health* 2016;19(7):A386.
25. **Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN.** Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:25.
26. **Pilkington H, Smith S, Roskell N, Iannazzo S.** Indirect treatment comparisons of avapritinib versus midostaurin for patients with advanced systemic mastocytosis. *Future Oncol* 2022;18(13):1583-1594.
27. **Savona MR, Malcovati L, Komrokji R, Tiu RV, Mughal TI, Orazi A, et al.** An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood* 2015;125(12):1857-1865.
28. **Taylor F, Akin C, Lamoureux RE, Padilla B, Green T, Boral AL, et al.** Development of symptom-focused outcome measures for advanced and indolent systemic mastocytosis: the AdvSM-SAF and ISM-SAF. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2021;16(1):414.
29. **Taylor F, Kreil S, Reiter A, Horny H, Evans E, Mazar I, et al.** Cognitive debriefing Of The Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ADVSM-SAF). *Value in Health* 2017;20(5):A335-A336.
30. **Taylor F, Li X, Yip C, Padilla B, Mar B, Green T, et al.** Psychometric evaluation of the Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF). *Leuk Res* 2021;108:106606.
31. **Taylor F, Shields A, Li S, Yip C, Padilla B, Green T, et al.** PRO143 Psychometric Evaluation of the Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF) in patients with Advanced Systemic Mastocytosis. *Value in Health* 2019;22(Suppl 3):S868.

Anhang

Ansprechen gemäß mIWG-MRT-ECNM-Kriterien

Tabelle 25: modifizierte IWG-MRT-ECNM-Kriterien zur Bewertung des Ansprechens bei AdvSM

Hinweis: Es handelt bei den dargestellten Kriterien um eine Modifizierung der IWG-MRT-ECNM-Kriterien [22] innerhalb der Studie EXPLORER. Es konnte keine Publikation der mIWG-MRT-ECNM-Kriterien identifiziert werden. Ein Vergleich der modifizierten Kriterien mit den Originalkriterien kann „Tabelle 4-11: Vergleich der IWG-Kriterien und mIWG-Kriterien Modul 4“ entnommen werden [2].

Ansprechen	Kriterien zur Krankheitslast
Komplettremission (CR) ¹⁾	Erfordert, dass alle der 4 folgenden Kriterien erfüllt sind und die Ansprechdauer ≥ 12 Wochen beträgt: <ul style="list-style-type: none"> a) kein Vorliegen von kompakten neoplastischen Mastzell-Aggregaten im Knochenmark oder anderem biopsierten extrakutanem Organ b) Serum-Tryptase-Spiegel < 20 ng/ml²⁾ c) Remission des peripheren Blutbildes definiert als: <ul style="list-style-type: none"> a. ANC $\geq 1 \times 10^9$/l mit normalem Differentialblutbild (keine neoplastischen Mastzellen und Blasten < 1 %) und b. Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9$/l und c. Hämoglobin-Wert ≥ 11 g/dl d) komplette Auflösung der palpablen Hepatosplenomegalie und aller durch Biopsie nachgewiesenen oder vermuteten SM-bedingten Organschäden (C-Findings)³⁾
Komplettremission mit teilweiser Erholung des peripheren Blutbildes (CRh) ¹⁾⁴⁾	Erfordert, dass alle Kriterien für CR erfüllt sind und die Ansprechdauer ≥ 12 Wochen beträgt. Jedoch können noch restliche Zytopenien vorliegen. Die folgende minimale Erholung des peripheren Blutbildes ist erforderlich: <ul style="list-style-type: none"> a) ANC $> 0,5 \times 10^9$/l mit normalem Differentialblutbild (keine neoplastischen Mastzellen und Blasten < 1 %) und b) Thrombozytenzahl $> 50 \times 10^9$/l und c) Hämoglobin-Wert > 8 g/dl
Partielles Ansprechen (PR) ¹⁾	Erfordert, dass beim Fehlen von CR/CRh und PD alle 3 folgenden Kriterien erfüllt sind und die Ansprechdauer ≥ 12 Wochen beträgt: <ul style="list-style-type: none"> a) Reduktion um ≥ 50 % der neoplastischen Mastzellen im Knochenmark⁵⁾ und/oder anderem extrakutanen Organ bei der Biopsie, die eine geeignete SM-bedingte Organschädigung zeigt b) Reduktion des Serum-Tryptase-Spiegels um ≥ 50 %²⁾ c) Rückbildung von einem oder mehreren durch Biopsie nachgewiesenen oder vermuteten SM-bedingten Organschäden/Organschäden (C-Befund/e)³⁾
Klinische Verbesserung (CI) ¹⁾	Die Ansprechdauer muss ≥ 12 Wochen betragen. Erfordert die Erfüllung von einem oder mehreren nicht-hämatologischen und/oder hämatologischen Ansprechkriterien (siehe Tabelle 26) beim Fehlen von CR, CRh, PR oder PD

Ansprechen	Kriterien zur Krankheitslast
Stabile Erkrankung (SD)	Keine Erfüllung der Kriterien für CR/CRh, PR, CI oder PD
Progressive Erkrankung (PD) ⁶⁾	<p>Erfordert, dass mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt ist und die Dauer ≥ 4 Wochen⁷⁾ beträgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Jeglicher nicht-hämatologischer Organschaden von Grad 2 <ul style="list-style-type: none"> a. Verschlechterung um einen Grad und b. Minimum 100%ige Erhöhung (Verdopplung) der Laborabnormalitäten b) \geq Grad 2 Albumin <ul style="list-style-type: none"> c. Verschlechterung um einen Grad und d. Verminderung um $\geq 0,5$ g/dl c) \geq Grad 3 nicht-hämatologischer Organschaden <ul style="list-style-type: none"> e. Minimum 100%ige Erhöhung (Verdopplung) der Laborabnormalitäten d) \geq Grad 2 transfusionsabhängige Anämie oder Thrombozytopenie <ul style="list-style-type: none"> f. Neue Transfusionsabhängigkeit in einem Zeitraum von 8 Wochen von ≥ 4 Einheiten von Erythrozyten oder Thrombozyten e) Transfusionsabhängige Anämie oder Thrombozytopenie <ul style="list-style-type: none"> g. ≥ 100 % Anstieg der durchschnittlichen Transfusionshäufigkeit für einen Zeitraum von 8 Wochen im Vergleich zu 12-wöchigem Vorbehandlungszeitraum f) \geq Grad 3 Neutropenie <ul style="list-style-type: none"> h. > 50 % Abnahme der Neutrophilenzahl und i. Absolute Abnahme der Neutrophilenzahl um $\geq 0,25 \times 10^9/l$ und j. Grad 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$) g) Baseline-Milzgröße nicht palpabel (a) oder Splenomegalie ≥ 5 cm⁷⁾ (b) <ul style="list-style-type: none"> k. Entwicklung von mindestens 10 cm tastbarer symptomatischer Splenomegalie (a) oder l. Zunahme des Milzvolumens ≥ 25 %⁷⁾ (a) m. 50 % Verschlechterung (b) und n. Entwicklung von ≥ 10 cm tastbarer symptomatischer Splenomegalie im Vergleich zum Ausgangswert (b) oder o. Zunahme des Milzvolumens ≥ 25 %⁷⁾ (b)
Verlust des Ansprechens (LoR)	Verlust einer dokumentierten CR/CRh ⁴⁾ , PR oder CI, die ≥ 8 Wochen andauern muss. Eine Herabstufung von CR/CRh zu PR oder PR zu CI wird als solche betrachtet, gilt aber nicht als LoR, es sei denn, CI ist ebenfalls für 8 Wochen verloren. Der Basiswert für LoR ist (sind) die Messung(en) vor der Behandlung und nicht die Nadir-Werte während des Ansprechens.

Hinweis: Für die Bewertung des Ansprechens gelten die folgenden Vorgaben: (A) Nur krankheitsbedingte Organschäden eines Grades ≥ 2 sind als primärer Endpunkt zu bewerten. (B) Die Bewertung des Ansprechens von CR, CRh, PR, SD, PD und LoR sollte nur auf diese Organschäden von Grad ≥ 2 im Rahmen von Studien angewendet

werden. (C) Der Krankheitsstatus zum Zeitpunkt des Ausscheidens der Person aus der Studie bezieht sich ausschließlich auf den aktualisierten Status des/der anfänglichen Organschädigungsbefunde(s) des Grades ≥ 2 . (D) Der Ausschluss arzneimittelbedingter Toxizität und/oder anderer klinischer Probleme (z. B. gastrointestinale Blutungen im Falle einer Verschlechterung der Anämie/Transfusionsabhängigkeit) sollte vorgenommen werden, bevor bei einer Person mit einer Verschlechterung des Ausgangsbefundes einer Organschädigung des Grades ≥ 2 die Bezeichnung PD oder LOR vergeben wird.

- ¹⁾ Ansprechen, das nicht über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen aufrechterhalten wird, erfüllt nicht die Kriterien für CR/CRh, PR oder CI.
- ²⁾ Nur gültig als Ansprechkriterium, wenn der Serum-Tryptase-Spiegel vor der Behandlung ≥ 40 ng/ml ist. (d. h. wenn die Serum-Tryptase vor der Behandlung bei < 40 ng/ml liegt, wird diese nicht als Kriterium bei der Bewertung des Ansprechens berücksichtigt).
- ³⁾ Eine Biopsie eines Organs oder mehrerer Organe zusätzlich zum Knochenmark zur Beurteilung SM-bedingter Organschäden kann in Betracht gezogen werden.
- ⁴⁾ In der Studie EXPLORER wurde das Ansprechen CRh mit Protokollamendment 6 (21.06.2018) eingeführt.
- ⁵⁾ Nur gültig als Ansprechkriterium, wenn die Mastzellen im Knochenmark vor der Behandlung ≥ 5 % sind (d. h. wenn die Mastzellen im Knochenmark vor der Behandlung < 5 % sind, werden sie nicht als Kriterium bei der Bewertung des Ansprechens berücksichtigt).
- ⁶⁾ Das weitere Vorliegen von mindestens einem CI-Befund erlaubt es, das CI-Ansprechen beizubehalten, wenn ein oder mehrere CI-Befunde verloren gehen, aber keiner die Kriterien für PD erfüllt. Wenn jedoch ein oder mehrere der CI-Befunde PD werden, dann geht die CI-Befundzuordnung verloren und die Person erfüllt die Kriterien für PD. Der Basiswert für die Bewertung der PD ist (sind) die Messung(en) vor der Behandlung. Die PD-Befunde müssen als im Zusammenhang mit der Grunderkrankung und nicht mit anderen klinischen Faktoren stehend bewertet werden. Die Progression eines zugrundeliegenden chronischen myeloischen Neoplasmas zu einer akuten myeloischen Leukämie wird ebenfalls als PD betrachtet.
- ⁷⁾ Die mIWG-MRT-ECNM-Kriterien zum Ansprechen wurden mit Protokollamendment 6 (21.06.2018) der Studie EXPLORER angepasst und umfassen ab dann eine Splenomegalie bei ≥ 5 cm [statt > 5 cm] und eine 4-wöchige (statt einer 8-wöchigen) Phase zur Bestätigung einer progressiven Erkrankung.

Abkürzungen: AdvSM: Fortgeschrittene systemische Mastozytose; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; CI: Klinische Verbesserung; CR: Komplettremission; CRh: Komplettremission mit teilweiser Erholung des peripheren Blutbildes; LoR: Verlust des Ansprechens; mIWG-MRT-ECNM-Kriterien: (modifizierte) Kriterien International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung; SM: Systemische Mastozytose

C-Befunde gemäß mIWG-MRT-ECNM-Kriterien

Tabelle 26: mIWG-MRT-ECNM-Kriterien zu evaluierbaren C-Befunden sowie Ansprechkriterien einer klinischen Verbesserung¹⁾

Hinweis: Es handelt bei den dargestellten Kriterien um eine Modifizierung der IWG-MRT-ECNM-Kriterien [22] innerhalb der Studie EXPLORER. Es konnte keine Publikation der mIWG-MRT-ECNM-Kriterien identifiziert werden. Ein Vergleich der modifizierten Kriterien mit den Originalkriterien kann „Tabelle 4-11: Vergleich der IWG-Kriterien und mIWG-Kriterien Modul 4“ entnommen werden [2].

C-Befund	Kriterien	Ansprechkriterien ¹⁾
Nicht-hämatologische C-Befunde		
Aszites oder Pleuraergüsse	Symptomatischer Aszites oder Pleuraerguss, der einen medizinischen Eingriff erfordert, wie z. B. 4. Gebrauch von Diuretika (Grad 2), 5. ≥ 2 therapeutische Parazentesen oder Thorazentesen (Grad 3) im Abstand von mindestens 28 Tagen in den 12 Wochen vor C1D8 und einer der Eingriffe wird in den 6 Wochen vor C1D8 durchgeführt.	1. Komplette Auflösung der symptomatischen Aszites oder des Pleuraergusses (inklusive von Spuren oder minimaler Anzeichen bei Röntgenbildgebung) und kein Bedarf mehr an Diuretika für ≥ 12 Wochen oder 2. Keine therapeutische Parazentese oder Thorazentese für ≥ 12 Wochen
Abnormalitäten der Leberfunktion	\geq Grad 2 Abnormalitäten bei direktem Bilirubin $> 1,5$ ULN, AST $> 3 \times$ ULN, ALT $> 3 \times$ ULN oder alkalischer Phosphatase $> 2,5 \times$ ULN bei Vorliegen von einem der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> • Aszites und/oder • Klinisch relevante portale Hypertension und/oder • Leber-Mastzell-Infiltration, die bioptisch nachgewiesen ist, und/oder • Keine andere identifizierte Ursache einer abnormalen Leberfunktion. 	Reversion von ≥ 1 LFT zum normalen Umfang für ≥ 12 Wochen
Hypoalbuminämie	\geq Grad 2 Hypoalbuminämie (< 3 g/dl)	Reversion vom Albumin zum normalen Umfang für ≥ 12 Wochen
Ausgeprägte Splenomegalie	Eine Milz, die ≥ 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens tastbar ist.	≥ 35 % Reduktion des Milzvolumens basierend auf 3D-MRT für ≥ 12 Wochen

C-Befund	Kriterien	Ansprechkriterien ¹⁾
Hämatologische C-Befunde		
ANC	≥ Grad 3 ANC ($< 1 \times 10^9/l$)	≥ 100 % Zuwachs an ANC von $\geq 0,5 \times 10^9/l$ für ≥ 12 Wochen
Anämie (transfusionsunabhängig)	≥ Grad 2 HGB ($< 10 \text{ g/dl}$)	Zuwachs von HGB $\geq 2 \text{ g/dl}$ für ≥ 12 Wochen
Anämie (transfusionsabhängig)	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusion von ≥ 6 PRBC in den 12 Wochen vor C1D8 und • die letzte Transfusion erfolgte in den 4 Wochen vor C1D8 und • Transfusionen wurden für einen Hämoglobinwert von $\leq 8,5 \text{ g/dl}$ verabreicht und²⁾ • Grund für die Transfusionen ist nicht Blutung, Hämolyse oder therapiebezogen 	Transfusionsunabhängigkeit für ≥ 12 Wochen und Beibehaltung von HGB $\geq 8,5 \text{ g/dl}$ zum Ende der 12-wöchigen Dauer des Ansprechens
Thrombozytopenie (transfusionsunabhängig)	≥ Grad 2 Thrombozytopenie ($< 75 \times 10^9/l$)	≥ 100 % Zuwachs und ein absoluter Zuwachs von $\geq 50 \times 10^9/l$ sowie kein Bedarf an Thrombozyttransfusionen für ≥ 12 Wochen
Thrombozytopenie (transfusionsabhängig)	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusion von ≥ 6 Einheiten apheresierter Thrombozyten (oder ≥ 6 Pools zufälliger Spender oder Buffy-Coat) in den 12 Wochen vor C1D8 und • Transfusion von ≥ 2 Einheiten erfolgte in den 4 Wochen vor C1D8 und • Transfusionen wurde für einen Thrombozytenanzahl von $< 20 \times 10^9/l$ verabreicht²⁾ 	Transfusionsunabhängigkeit für ≥ 12 Wochen und Beibehaltung einer Thrombozytenanzahl von $\geq 20 \times 10^9/l$

Hinweis: Ein oder mehrere C-Befunde sind für die Eignung erforderlich. Die Einstufung basiert auf den CTCAE (Version 5.0).

¹⁾ Die Spezifizierung der C-Befunde zum Ansprechen erfolgte in der Studie EXPLORER erst mit Protokollamendment 6 (21.06.2018).

²⁾ Nennung nur in der Studie PATHFINDER.

Abkürzungen: ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CxDx: Zyklus x Tag x; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HGB: Hämoglobin; LFT: Leberfunktionstest; miWG-MRT-ECNM-Kriterien: modifizierte Kriterien International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis; MRT: Magnetresonanztomographie; PRBC: Einheiten gepackter roter Blutkörperchen; ULN: Upper Limit of Normal

AHN-Ansprechkriterien in der Studie PATHFINDER

Tabelle 27: AHN-Ansprechkriterien¹⁾ in der Studie PATHFINDER

Ansprechen	Kriterien zur Krankheitslast ²⁾
Komplettremission (CR) ³⁾	Erfordert alle der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Remission des peripheren Blutes, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ WBC $\leq 10 \times 10^9/l$ ○ ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ ○ HGB ≥ 11 g/dl ○ Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ und $\leq 450 \times 10^9/l$ ○ Monozytenzahl $\leq 1 \times 10^9/l$ ○ Blastenzahl 0 % ○ Eosinophile < 5 % und absolute Eosinophilenzahl $< 0,5 \times 10^9/l$ ○ Neutrophile Vorläufer ≤ 2 % • Knochenmark <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 5 % Myeloblasten (einschließlich Blastenäquivalente) bei normaler Reifung aller Zelllinien und Rückkehr zur normalen Zellularität; < 5 % Eosinophile, wenn ein eosinophiles Neoplasma (z. B. CEL) vorhanden ist ○ Fibrose nicht vorhanden oder entspricht einer „leichten Retikulinfibrose“ (\leq Grad 1 Fibrose nach dem Europäischen Konsensus-System) • Hepatosplenomegalie <ul style="list-style-type: none"> ○ Vollständige Auflösung der Hepatosplenomegalie (Milzlänge ≤ 12 cm und Leberlänge ≤ 18 cm im MRT)
Partielles Ansprechen (PR)	Normalisierung des peripheren Blutbildes und der Hepatosplenomegalie, wie bei CR, mit Knochenmarksblasten (und Blastenäquivalente) um ≥ 50 % reduziert, aber noch einer verbleibenden > 5 % der Zellularität, außer in Fällen von MDS/MPN mit ≤ 5 % Knochenmarksblasten zu Baseline, Zellularität und Morphologie nicht relevant
Optimales Ansprechen des Knochenmarks (MRo)	Erfordert, dass alle BM-Kriterien für CR erfüllt sind (sowie die Kriterien für Hepatosplenomegalie) ohne Normalisierung der peripheren Blutindizes für CR; jedoch müssen die folgenden Kriterien erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> • ANC $\geq 0,5 \times 10^9/l$ und • Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ und • HGB $\geq 8,0$ g/dl
Partielles Ansprechen des Knochenmarks (MRp)	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmarkblasten (und Blastenäquivalente), die um ≥ 50 % reduziert sind, aber noch > 5 % der Zellularität oder • Verringerung des Grades der Retikulinfibrose gegenüber Baseline zu ≥ 2 Knochenmarkuntersuchungen im Abstand von ≥ 2 Monaten
Progressive Erkrankung (PD) ⁴⁾	Hauptkriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der Blastenzahl im Knochenmark: <ul style="list-style-type: none"> ○ < 5 % Blasten zu Baseline: ≥ 50 % Zunahme und > 5 % Blasten ○ 5–10 % Blasten zu Baseline: ≥ 50 % Zunahme und > 10 % Blasten

Ansprechen	Kriterien zur Krankheitslast ²⁾
	<ul style="list-style-type: none"> ○ 10–20% Blasten zu Baseline: ≥ 50 % Zunahme und > 20 % Blasten ○ 20–30 % Blasten zu Baseline: ≥ 50 % Zunahme und > 30 % Blasten ● Hinweise auf eine zytogenetische Entwicklung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Auftreten einer zuvor vorhandenen oder neuen zytogenetischen Anomalie ○ Zunahme der zytogenetischen Standard- und/oder FISH-Belastung um ≥ 50 % <p>Nebenkriterien (SM-Komponente muss stabil bis verbessert sein und alle Veränderungen müssen als mit der Verschlechterung des AHN zusammenhängend betrachtet werden):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Transfusionsabhängigkeit (≥ 2 PRBC-Transfusionen im Vormonat bei HGB < 8,5 g/dl, nicht in Verbindung mit Blutungen) ● ≥ 50 % Abnahme der ANC oder der Thrombozytenzahl gegenüber dem maximalen Ansprechen ● ≥ 1,5 g/dl Abnahme des HGB gegenüber dem maximalen Ansprechen

¹⁾ Es handelt sich bei den dargestellten Kriterien um eine Adaption der Kriterien von Savona et al. (2015) [27]

²⁾ Das jeweilige Ansprechen muss ≥ 12 Wochen persistieren, um bestätigt zu werden.

³⁾ Vorhandensein von dysplastischen Veränderungen, die innerhalb des normalen Bereichs dysplastischer Veränderungen interpretiert werden können, können (wie von der MDS International Working Group akzeptiert) auch bei Vorliegen einer kompletten Remission bestehen.

⁴⁾ Erfordert 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium + 2 Nebenkriterien oder 3 Nebenkriterien; muss 4 Wochen nach der ersten Dokumentation des Fortschreitens der Krankheit bestätigt werden.

Abkürzungen: AHN: Assoziierte hämatologische Neoplasie; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; BM: Knochenmark; CEL: Chronische eosinophile Leukämie; CR: Komplettremission; FISH: Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung; HGB: Hämoglobin; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MPN: Myeloproliferative Neoplasmen; MRo: Optimales Ansprechen des Knochenmarks; MRp: Partielles Ansprechen des Knochenmarks; MRT: Magnetresonanztomographie; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; PRBC: Einheiten gepackter roter Blutkörperchen; SM: Systemische Mastozytose; WBC: Leukozytenzahl

AdvSM-SAF: Ergebnisse

Die Ergebnisse zum AdvSM-SAF werden auf Item-Ebene als Veränderung zu Baseline für die Studie PATHFINDER in Tabelle 28 dargestellt. Zur Studie EXPLORER werden keine Ergebnisse dargestellt, da die jeweilige Rücklaufquote zu allen Erhebungszeitpunkten nach Baseline 70 % unterschreitet und das Instrument in der Studie EXPLORER validiert wurde.

Tabelle 28: AdvSM-SAF¹⁾ – Veränderung von Baseline in der Studie PATHFINDER

Studie PATHFINDER AdvSM-SAF ¹⁾	Avapritinib N = 67 (ASM: n = 14; SM-AHN: n = 41; MCL: n = 12)				
	Q1 ²⁾ Bauchschmerzen	Q2 ²⁾ Übelkeit	Q3 ²⁾ Flecken	Q4 ²⁾ Juckreiz	Q5 ²⁾ Hitzegefühl
Baseline ¹⁾ n (%) ³⁾ MW (SD) Median (min; max)	59 (88,1) 2,61 (2,76) 1,57 (0; 10)	59 (88,1) 1,41 (1,97) 0,57 (0; 7,3)	59 (88,1) 2,42 (2,69) 1,57 (0; 10)	59 (88,1) 2,44 (2,74) 1,14 (0; 10)	59 (88,1) 2,09 (2,53) 1 (0; 8,8)
Veränderung von Baseline bis C2D1 ¹⁾ n (%) ³⁾ MW (SD) Median (min; max)	57 (85,1) -0,84 (2,41) -0,43 (-8,3; 5,6)	57 (85,1) -0,44 (1,75) -0,14 (-5,1; 5,3)	57 (85,1) -0,58 (1,22) 0 (-5,3; 1,6)	57 (85,1) -1,14 (2,04) -0,29 (-10; 1,4)	57 (85,1) -0,61 (2,15) 0 (-7,9; 4,4)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ¹⁾ n (%) ³⁾ MW [95%-KI] p-Wert ⁴⁾ Median (min; max)	59 (88,1) -1,22 [-1,87; -0,58] < 0,001 -0,43 (-10; 5,3)	59 (88,1) -0,55 [-1,01; -0,09] 0,0201 -0,02 (-6,9; 3,2)	59 (88,1) -0,66 [-1,21; -0,11] 0,0186 -0,14 (-6,4; 5,3)	59 (88,1) -1,14 [-1,8; -0,48] 0,0011 -0,43 (-10; 4,6)	59 (88,1) -0,7 [-1,29; -0,12] 0,0193 -0,14 (-7; 5,6)
Veränderung von Baseline bis C4D1 ¹⁾ n (%) ³⁾ MW (SD) Median (min; max)	58 (86,6) -1,27 (2,60) -0,29 (-9,6; 4)	58 (86,6) -0,54 (1,80) 0 (-7,3; 3,2)	58 (86,6) -0,78 (2,1) -0,04 (-7; 3,6)	58 (86,6) -1,11 (2,79) -0,29 (-10; 7,6)	58 (86,6) -0,78 (2,33) 0 (-7,3; 3)

Studie PATHFINDER AdvSM-SAF ¹⁾	Avapritinib N = 67 (ASM: n = 14; SM-AHN: n = 41; MCL: n = 12)				
	Q1 ²⁾ Bauchschmerzen	Q2 ²⁾ Übelkeit	Q3 ²⁾ Flecken	Q4 ²⁾ Juckreiz	Q5 ²⁾ Hitzegefühl
Veränderung von Baseline bis C5D1 ¹⁾ n (%) ³⁾ MW (SD) Median (min; max)	58 (86,6) -1,25 (2,41) -0,43 (-10; 5)	58 (86,6) -0,53 (1,77) 0 (-6,6; 3,2)	58 (86,6) -0,95 (2,06) -0,14 (-7,2; 3,6)	58 (86,6) -1,37 (2,55) -0,33 (-10; 2,7)	58 (86,6) -0,92 (2,12) -0,14 (-7; 2,8)
Veränderung von Baseline bis C6D1 ¹⁾ n (%) ³⁾ MW (SD) Median (min; max)	54 (80,6) -1,29 (2,53) -0,4 (-10; 3,4)	54 (80,6) -0,65 (1,71) -0,07 (-6,1; 3,2)	54 (80,6) -0,79 (2,31) -0,14 (-7,2; 6,9)	54 (80,6) -1,3 (2,56) -0,29 (-10; 2,9)	54 (80,6) -0,97 (2,30) -0,14 (-7,3; 2,7)
Studie PATHFINDER AdvSM-SAF ¹⁾	Q6 ²⁾ Fatigue	Q7 ⁵⁾ Erbrechen Häufigkeit	Q8 ²⁾ Erbrechen Schwere	Q9 ⁵⁾ Diarrhö Häufigkeit	Q10 ²⁾ Diarrhö Schwere
Baseline ¹⁾ n (%) ³⁾ MW (SD) Median (min; max)	59 (88,1) 5,17 (2,91) 5,86 (0; 10)	59 (88,1) 0,05 (0,16) 0 (0; 1)	59 (88,1) 0,14 (0,42) 0 (0; 2)	59 (88,1) 1 (1,71) 0,29 (0; 7,4)	59 (88,1) 1,31 (1,8) 0,57 (0; 7,1)
Veränderung von Baseline bis C2D1 ¹⁾ n (%) ³⁾ MW (SD) Median (min; max)	57 (85,1) -0,35 (1,86) -0,14 (-8,3; 3,4)	57 (85,1) 0,09 (0,61) 0 (-0,5; 4,3)	57 (85,1) 0,15 (0,93) 0 (-1,4; 5,5)	57 (85,1) -0,32 (1,87) 0 (-6,1; 6,1)	57 (85,1) -0,45 (1,76) 0 (-6,6; 2,9)
Veränderung von Baseline bis C3D1 ¹⁾ n (%) ³⁾ MW [95%-KI] p-Wert ⁴⁾ Median (min; max)	59 (88,1) -0,51 [-1,11; 0,10] 0,0983 -0,42 (-7,6; 6,4)	59 (88,1) 0,09 [-0,07; 0,25] 0,2495 0 (-0,7; 4,3)	59 (88,1) 0,15 [-0,09; 0,39] 0,2063 0 (-1,4; 5,5)	59 (88,1) -0,43 [-0,88; 0,02] 0,0625 0 (-6,1; 4)	59 (88,1) -0,59 [-1,01; -0,17] 0,0064 0 (-4,7; 2,7)

Studie PATHFINDER AdvSM-SAF ¹⁾	Avapritinib N = 67 (ASM: n = 14; SM-AHN: n = 41; MCL: n = 12)				
	Q1 ²⁾ Bauchschmerzen	Q2 ²⁾ Übelkeit	Q3 ²⁾ Flecken	Q4 ²⁾ Juckreiz	Q5 ²⁾ Hitzegefühl
Veränderung von Baseline bis C4D1 ¹⁾					
n (%) ³⁾	58 (86,6)	58 (86,6)	58 (86,6)	58 (86,6)	58 (86,6)
MW (SD)	-0,35 (2,42)	0,16 (0,72)	0,23 (1,1)	-0,30 (1,84)	-0,47 (1,7)
Median (min; max)	0 (-9; 5,1)	0 (-0,9; 4,3)	0 (-1,4; 5,5)	0 (-6,1; 4,7)	0 (-5,2; 2,9)
Veränderung von Baseline bis C5D1 ¹⁾					
n (%) ³⁾	58 (86,6)	58 (86,6)	58 (86,6)	58 (86,6)	58 (86,6)
MW (SD)	-0,61 (2,48)	0,15 (0,74)	0,19 (0,97)	-0,22 (1,91)	-0,33 (1,97)
Median (min; max)	-0,29 (-9; 5,3)	0 (-0,9; 4,3)	0 (-1,4; 5,5)	0 (-6,1; 7)	0 (-6,7; 4,8)
Veränderung von Baseline bis C6D1 ¹⁾					
n (%) ³⁾	54 (80,6)	54 (80,6)	54 (80,6)	54 (80,6)	54 (80,6)
MW (SD)	-0,56 (2,58)	0,59 (3,42)	0,16 (0,91)	-0,37 (2,51)	-0,73 (1,76)
Median (min; max)	-0,36 (-9; 7,9)	0 (-0,9; 24,8)	0 (-1,4; 5,5)	-0,07 (-6,1; 13,4)	0 (-7,1; 2,8)

¹⁾ Der Adv-SM-SAF wird täglich erhoben. Die Erhebung startet mindestens 7 Tage vor der ersten Studienmedikationsgabe und soll bis Zyklus 17 oder bis die Patientin / der Patient die Studie abbricht (sofern dies früher als Zyklus 17 geschieht) fortgesetzt werden. Der Symptomscore für einen bestimmten Tag wird durch einen 7-Tage-Durchschnitt vor diesem Tag bestimmt. Zum Beispiel wird der Baseline-Score durch den 7-Tage-Durchschnitt von C1D-7 bis C1D1 bestimmt. Wenn ein Symptomscore an mindestens 4 oder mehr Tagen während der 7-Tage-Periode verfügbar ist, wird der Durchschnittswert berechnet, indem die Summe der verfügbaren Werte durch die Anzahl der Tage mit verfügbaren Scores geteilt wird. Es ist unklar, ob und inwiefern ein Wert auf Item-Ebene berechnet wird, sofern Werte zu weniger als 4 Tagen während der 7-Tage-Periode verfügbar sind.

²⁾ Numerische Bewertungsskala von 1 (keine Symptome) bis 10 Punkten (am denkbar schlechtesten)

³⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf Sicherheitspopulation)

⁴⁾ Zweiseitiger p-Wert eines gepaarten t-Tests. Die Nullhypothese ist, dass die Veränderung des MW von Baseline 0 entspricht. Ergebnisse liegen ausschließlich für Zyklus 3 vor.

⁵⁾ Anzahl von 0 bis 100.

Abkürzungen: AdvSM-SAF: Fortgeschrittene systemische Mastozytose – Symptom Assessment Form; ASM: Aggressive systemische Mastozytose; CxDx: Zyklus x Tag x; KI: Konfidenzintervall; MCL: Mastzelleukämie; MW: Mittelwert; Qx: Frage x; SD: Standardabweichung; SM-AHN: Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie

BLU-285-2405: Hintergründe und weitere Gründe zur Ablehnung des indirekten Vergleichs

- **Unterschiede in der Erhebungszeit**

- Im Jahr 2016 wurde eine neue WHO-Klassifikation der systemischen Mastozytose, inklusive deren Unterteilung in indolente systemische Mastozytose (ISM), schwelende systemische Mastozytose (SSM), SM-AHN, ASM und MCL, eingeführt, welche im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien PATHFINDER und EXPLORER berücksichtigt wurden.
- Im September 2017 erfolgte die Zulassung von Midostaurin im vorliegenden Anwendungsgebiet, welches bisher (mit Ausnahme von Avapritinib) die einzige Zulassung eines AM im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt.

Die Patientendaten der BAT-Kohorte entstammen einem teilweise abweichenden Zeitraum (2009 bis 2021) im Vergleich zur Avapritinib-Kohorte aus den Studien PATHFINDER und EXPLORER (2018 bis 2021 bzw. 2016 bis 2021). Die Zulassung von Midostaurin im Jahr 2017 beeinflusst dabei die Wahrscheinlichkeit in beiden Kohorten, dieses als Vortherapie erhalten zu haben, und die Wahrscheinlichkeit in der BAT-Kohorte, Midostaurin als Kontrollintervention erhalten zu haben.

- **Abweichende Ein- und Ausschlusskriterien**

Es liegen teilweise abweichende Ein- und Ausschlusskriterien für die BAT-Kohorte gegenüber der Avapritinib-Kohorte, deren Ausgleich nur bezüglich weniger Faktoren durch Anpassungen der Analysepopulation adressiert wurde und dabei auch nicht immer sichergestellt ist, vor. Dieses betrifft u. a. (jedoch nicht ausschließlich) folgende Kriterien:

- Bestätigungsart der AdvSM-Diagnose
- Messbare C-Befunde
- Anforderungen an Laborparameter, wie z. B. Serumtryptase, Alanin-Aminotransferase (ALT), Total Bilirubin, Kreatinin Clearance, Plättchenanzahl, QTcF und Absolute Neutrophilenzahl (ANC)
- ECOG-PS / Karnofsky Score
- Ausschluss von bzw. Anforderungen bzgl. (Vor- und/oder) Diagnosen:
 - Andere Malignitäten
 - AML
 - MDS mit sehr hohem oder hohem Risiko gemäß IPSS-R-Kriterien
 - Philadelphia-Chromosom-positive Malignitäten
 - Verlängertes QT-Syndrom oder Torsades de pointes. Familiäre Vorgeschichte eines verlängerten QT-Syndroms
 - Anfallleiden (z. B. Epilepsie)
 - Klinisch signifikante, unkontrollierte kardiovaskuläre Erkrankungen
 - Zerebrovaskulärer Unfall oder transitorische ischämische Attacken
 - Bekanntes Risiko von intrakraniellen Blutungen
 - HIV-Diagnose oder aktive Hepatitis
- Ausschluss von bzw. Anforderungen bzgl. (Vor- und/oder) akuter Therapien:
 - Vorbehandlung der AHN-Komponente (bei SM-AHN)
 - Bedarf von bestimmten CYP3A4-Therapien
 - Bedarf einer anfallshemmenden Medikation
 - Stabilität non-neoplastischer Therapien sowie von Kortikosteroid-Therapie
 - Verschiedene Vortherapien innerhalb von 14 Tagen vor Behandlungsbeginn (Radiotherapie, chirurgische Eingriffe u. a.)

- **Nicht-systematische Confounder-Identifizierung sowie keine hinreichende Spezifizierung und Umsetzung des PS-Modells**

Schlüsselkovariaten für den PS-adjustierten indirekten Vergleich waren definiert als Kovariaten, die unabhängig von quantitativen Kriterien (bspw. Balance) in das PS-Modell aufgenommen werden sollten. Es konnte keine systematische Literaturrecherche, keine systematische Bewertung der Literatur, noch ausreichend Informationen zum Bewertungsvorgehen zur Auswahl von geeigneten Schlüsselkovariaten bzw. Confoundern und adäquaten Kovariatausprägungen zur Adjustierung identifiziert werden. Es wurden 13 Schlüsselkovariaten zur Berücksichtigung in der PS-Adjustierung gelistet. Zusätzlich zu den obligaten Schlüsselkovariaten sollte laut SAP die Balance bzw. Imbalance einer Vielzahl von weiteren Baselinecharakteristika anhand standardisierter Differenzen überprüft werden. Bei einer standardisierten Differenz von > 10 % zwischen den Kohorten sollten diese ebenfalls als Kovariaten in das PS-Modell aufgenommen werden. Es konnten weder Ergebnisse zu dieser präspezifizierten Überprüfung der Balance von Baselinecharakteristika noch die Berücksichtigung anderer Kovariaten als der präspezifizierten Schlüsselkovariaten in den Auswertungen identifiziert werden. Die Ausprägungen bzw. die vom pU gewählten Kategorisierungen der Kovariaten sind zudem teilweise nicht ersichtlich. Insgesamt können die Planung und Umsetzung des PS-Modells nicht hinreichend nachvollzogen werden.

- **Fehlende Balance**

Neben den im Hauptteil beschriebenen Imbalancen bestehen deskriptive Unterschiede vor sowie nach PS-Adjustierung bzgl. einiger Baselinecharakteristika, die trotz Präspezifizierung nicht anhand von standardisierten Differenzen überprüft wurden und auch nicht als Kovariaten berücksichtigt wurden (siehe Punkt zu „Nicht-systematische Confounder-Identifizierung sowie keine hinreichende Spezifizierung und Umsetzung des PS-Modells“). Zu einer Vielzahl von weiteren im SAP präspezifizierten Baseline-Charakteristika und potentiellen Confoundern konnten keinerlei Daten identifiziert werden.

- **Inadäquater Umgang mit Crossover**

Patientinnen und Patienten konnten nach der BAT-Therapie Teil der Avapritinib-Kohorte werden und wurden bei jeglicher Initiation einer Avapritinib-Behandlung zu diesem Zeitpunkt in der BAT-Kohorte zensiert, was als nicht adäquat angesehen wird. Etwa 15 % der BAT-Kohorte (zum Endpunkt „OS“) wurden zu einem späteren Zeitpunkt in die Studien PATHFINDER oder EXPLORER eingeschlossen.