

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avapritinib (AYVAKYT[®])

Blueprint Medicines (Germany) GmbH als örtlicher
Vertreter des Zulassungsinhabers Blueprint Medicines
(Netherlands) B. V.

Modul 4 A

*Avapritinib (AYVAKYT[®]) ist zur Behandlung
erwachsener Patienten mit indolenter systemischer
Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren
Symptomen indiziert, bei denen mit einer
symptomatischen Behandlung keine ausreichende
Kontrolle erzielt werden kann*

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik	40
4.2.1 Fragestellung	40
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	43
4.2.3 Informationsbeschaffung	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	47
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	50
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.2.1 Analysepopulationen.....	54
4.2.5.2.1.1 Patientencharakteristika	55
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	58
4.2.5.2.2.1 Morbidität	58
4.2.5.2.2.2 Lebensqualität.....	77
4.2.5.2.2.3 Sicherheit	80
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	87
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	88
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	89
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	91
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	93
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	93
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	95
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	98
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	99
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101

4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	101
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	118
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	119
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	120
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	123
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT	124
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	215
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT	294
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	317
4.3.1.3.2.1	Altersgruppe	336
4.3.1.3.2.2	Geschlecht	360
4.3.1.3.2.3	Region.....	367
4.3.1.3.2.4	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline.....	370
4.3.1.3.2.5	ECOG PS Status	384
4.3.1.3.2.6	Vorherige TKI-Therapie.....	387
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	391
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	392
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	392
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	392
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	392
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	393
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	393
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	395
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	395
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	396
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	396
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	396
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	397
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	397
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	398
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	398
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	399
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	399
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	399
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	400
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	400
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	400
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	401
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	402
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	402
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	403
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	417

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	418
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	418
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	418
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	418
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	419
4.6	Referenzliste.....	421
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		426
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		430
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		432
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		434
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		441
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		467

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib	27
Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung	43
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der PIONEER-Studie	55
Tabelle 4-5: ISM-SAF Fragebogen	59
Tabelle 4-6: BSC-Medikation	74
Tabelle 4-7: Subgruppen der PIONEER Studie	90
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (PP-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-20: Rücklaufquoten für „Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-21: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Domänen und Einzel-Items der „Krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß ISM-SAF“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Leit- (schwerstes) Symptom und Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster der „Krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß ISM-SAF“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen und ≥ 30 %igen Reduktion der „Krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß ISM-SAF“ -TSS bis C7D1 in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der Skalenspannweite des ISM-SAF bis C7D1 in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die „Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der „Serum-Tryptasekonzentration“ bis C7D1 in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-29: Operationalisierung für „Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die „Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der KIT-D816V-MAF im Blut bis C7D1 in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-33: Operationalisierung für „Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die „Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion des Anteils der Mastzellen im Knochenmark oder keine Aggregate bis C7D1 in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-37: Operationalisierung des „EQ-5D-5L VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials des „EQ-5D-5L VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182

Tabelle 4-39: Rücklaufquote des „EQ-5D-5L VAS“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung des „EQ-5D-5L VAS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung der Skalenspannweite des „EQ-5D-5L VAS“ bis C7D1 in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-42: Operationalisierung für „Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten des „PGIC“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung der „Schwere der Erkrankung gemäß PGIC“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der „Schwere der Erkrankung gemäß PGIC“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-47: Rücklaufquote des „PGIS“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Veränderung der „Schwere der Erkrankung gemäß PGIS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	199
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung der Skalenspannweite der „Schwere der Erkrankung gemäß PGIS“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-50: Operationalisierung für „Veränderung im Gebrauch von BSC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung im Gebrauch von BSC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion oder Absetzen der BSC-Medikamente in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-53: Operationalisierung für „Mastozytose auf der Haut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mastozytose auf der Haut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung der „Mastozytose auf der Haut“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-56: Operationalisierung für den „MC-QoL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den „MC-QoL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten des „MC-QoL“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Veränderung des „MC-QoL“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-60: Operationalisierung für „SF-12“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	270
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den „SF-12“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten des „SF-12“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	272
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung des „SF-12“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zu Verbesserung des „SF-12“ um ≥ 15 % der Skalenspannweite in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	291
Tabelle 4-65: Operationalisierung für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	294
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	295
Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	296
Tabelle 4-68: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	298
Tabelle 4-69: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % und ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	300
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	303
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Gesamtraten der UESI nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	305
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Gesamtraten der UESI nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	307
Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Detaildarstellung der schwerwiegenden UESI nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	308
Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Detaildarstellung der nicht-schweren UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	309
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Detaildarstellung der schweren UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	310
Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Gesamtraten der Ödeme CMQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	311
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Gesamtraten der Ödeme CMQ nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	312

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Detaildarstellung nicht-schwerer Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2) nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	314
Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten von Ödemen CMQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	316
Tabelle 4-80 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	320
Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsanalysen je Endpunkt für die PP-Population der Studie PIONEER	323
Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der Sicherheitsanalysen je Endpunkt für die PP-Population der Studie PIONEER.....	331
Tabelle 4-83: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Altersgruppe“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	336
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Altersgruppe“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	358
Tabelle 4-85: Ergebnisse der mittleren Veränderung der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	360
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	365
Tabelle 4-87: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	367
Tabelle 4-88: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	370
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	382
Tabelle 4-90: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	384
Tabelle 4-91: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Subgruppenanalyse für das Merkmal „vorherige TKI-Therapie“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	387
Tabelle 4-92: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	391
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	393
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	393
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	393

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	394
Tabelle 4-97: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	394
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	397
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	397
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	397
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	398
Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	400
Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	400
Tabelle 4-104: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib	404
Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	417
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PIONEER (BLU-285-2203).....	441
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PIONEER (BLU-285-2203).....	468

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Abbildung 4-3: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – TSS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Abbildung 4-4: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – GI-Domäne“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Abbildung 4-5: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Haut-Domäne“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Abbildung 4-6: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Neurokognitives Symptomcluster“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Abbildung 4-7: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Knochenschmerzen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Abbildung 4-8: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Bauchschmerzen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Abbildung 4-9: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Übelkeit“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Abbildung 4-10: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Flecken auf der Haut“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Abbildung 4-11: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Juckreiz“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Abbildung 4-12: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Hitzewallungen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Abbildung 4-13: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Erschöpfung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Abbildung 4-14: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Schwindelgefühl“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156

Abbildung 4-15: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Gehirnebel“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Abbildung 4-16: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Kopfschmerzen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Abbildung 4-17: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Diarrhoe Anzahl“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Abbildung 4-18: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Diarrhoe“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Abbildung 4-19: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Leit- (schwerstes) Symptom“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Abbildung 4-20: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Abbildung 4-21: Graphische Darstellung der mittleren „Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Abbildung 4-22: Graphische Darstellung der „Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	174
Abbildung 4-23: Graphische Darstellung der „Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Abbildung 4-24: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung der „EQ-5D-5L VAS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Abbildung 4-25: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „PGIC – Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Abbildung 4-26: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „PGIC – Grad der Veränderung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Abbildung 4-27: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „PGIS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Abbildung 4-28: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung der „Mastozytose auf der Haut – am stärksten betroffene Region“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Abbildung 4-29: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung der „Mastozytose auf der Haut – hinterer Oberschenkel“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212

Abbildung 4-30: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung der „Mastozytose auf der Haut – hinterer Torso“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Abbildung 4-31: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung der „Mastozytose auf der Haut – vorderer Oberschenkel“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Abbildung 4-32: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung der „Mastozytose auf der Haut – vorderer Torso“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Abbildung 4-33: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Gesamtscore“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Abbildung 4-34: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Symptome“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Abbildung 4-35: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – soziales Leben/Funktionieren“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Abbildung 4-36: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Emotionen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Abbildung 4-37: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Haut“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255
Abbildung 4-38: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Juckreiz“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	256
Abbildung 4-39: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Hautrötung/-schwellungen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Abbildung 4-40: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Flushepisoden“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Abbildung 4-41: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Diarrhoe“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Abbildung 4-42: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Müdigkeit/Abgeschlagenheit“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258
Abbildung 4-43: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Kopfschmerzen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258

Abbildung 4-44: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Muskel- oder Gelenkschmerzen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Abbildung 4-45: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Konzentrationsschwierigkeiten“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Abbildung 4-46: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Schule/Studium/Beruf“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Abbildung 4-47: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Sport/körperliche Betätigung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Abbildung 4-48: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Schlaf“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	261
Abbildung 4-49: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Sexualität“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Abbildung 4-50: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Freizeitgestaltung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262
Abbildung 4-51: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – soziale Beziehungen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262
Abbildung 4-52: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – tagsüber müde“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Abbildung 4-53: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Auswahl der Nahrungsmittel“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Abbildung 4-54: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – weniger leistungsfähig“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	264
Abbildung 4-55: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – belastet durch Symptome“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Abbildung 4-56: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Wahl der Kleidung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Abbildung 4-57: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – allergischer Schock“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265

Abbildung 4-58: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – falsche Therapie“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266
Abbildung 4-59: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – unwohl in der Öffentlichkeit“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266
Abbildung 4-60: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Verschlechterung der Mastozytose“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Abbildung 4-61: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – antriebslos“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Abbildung 4-62: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – allein mit der Erkrankung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
Abbildung 4-63: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – beunruhigt“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	268
Abbildung 4-64: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – traurig“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	269
Abbildung 4-65: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – physische Funktionsfähigkeit “ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	285
Abbildung 4-66: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – physische Rollenfunktion “ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	286
Abbildung 4-67: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – körperliche Schmerzen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	286
Abbildung 4-68: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	287
Abbildung 4-69: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – Vitalität“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	287
Abbildung 4-70: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – soziale Funktionsfähigkeit“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	288
Abbildung 4-71: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – emotionale Rollenfunktion“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288

Abbildung 4-72: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – mentale Gesundheit“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	289
Abbildung 4-73: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – PCS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	289
Abbildung 4-74: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – MCS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	290
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des „SF-12 – PCS“ um ≥ 15 % der Skalenspannweite in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des „SF-12 – MCS“ um ≥ 15 % der Skalenspannweite in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Abbildung 4-77: Disposition der Patienten in Teil 1 der PIONEER-Studie.....	464
Abbildung 4-78: Disposition der Patienten in Teil 2 der PIONEER-Studie.....	465
Abbildung 4-79: Disposition der Patienten in Teil 3 der PIONEER-Studie.....	466

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	absolute Neutrophilenzahl
ASM	aggressive systemische Mastozytose (engl.: aggressive systemic mastocytosis)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
β-hCG	beta-humanes Choriongonadotropin
BM	engl.: Bone Marrow
BMI	engl.: Body Mass Index
BSC	engl.: Best Supportive Care
B. V.	niederländische Gesellschaft mit beschränkter Haftung (nl.: besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CIR	engl.: Clinical Important Response
CONSORT	engl.: Consolidated Standards of Reporting Trials
cm	Zentimeter
CM	Kutane Mastozytose (engl.: cutaneous mastocytosis)
CMQ	engl.: Customized MedDRA Queries
CSP	Studienprotokoll (engl.: Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (engl.: Clinical Study Report)
CTCAE	engl.: Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
ddPCR	engl.: Droplet Digital Polymerase Chain Reaction
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter

Abkürzung	Bedeutung
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.: deoxyribonucleic acid)
ECOG PS	engl.: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl.: European Medicines Agency)
EMBASE	engl.: Excerpta Medica Database
EOT	Behandlungsende (engl.: End of Treatment)
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	engl.: European Union Clinical Trials Register
EudraCT	engl.: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FDA	engl.: Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	engl.: Good Clinical Practice
ggf.	gegebenenfalls
GI	gastrointestinal
GIST	gastrointestinale Stromatumore
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMP	engl.: Good Manufacturing Practice
Halbs.	Halbsatz
HR	engl.: Hazard Ratio
ICB	intrakranielle Blutung (engl.: Intracranial Bleeding)
ICC	engl.: intra-class correlation coefficient
ICF	Einverständniserklärung (engl.: Informed Consent Form)
ICTRP	engl.: International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	engl.: Independent Data Monitoring Committee
INR	engl.: International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	engl.: Interactive Response Technology

Abkürzung	Bedeutung
ISM	indolente systemische Mastozytose (engl.: indolent systemic mastocytosis)
ISM-SAF	engl.: Indolent Systemic Mastocytosis Standard Assessment Form
ITT	engl.: Intent-to-Treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmark
l	Liter
LS	kleinste Quadrate (engl.: Least Square)
MAF	Mutationsallelfraction
Max	Maximum
MC	Mastzelle (engl.: mast cell)
MCL	Mastzelleukämie (engl.: mast cell leukemia)
MC-QoL	engl.: Mastocytosis Quality of Life Questionnaire
MCS	mentale Domäne des SF-12 (engl.: Mental Component Score)
MedDRA	engl.: Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	engl.: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	engl.: Minimal Important Difference
Min	Minimum
µl	Mikroliter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm ²	Quadratmillimeter
MMRM	engl.: Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	engl.: Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl
N	Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
n.a.	nicht verfügbar (engl.: not available)
NCCN	engl.: National Comprehensive Cancer Network
NCI	engl.: National Cancer Institute
NCT	engl.: National Clinical Trial

Abkürzung	Bedeutung
n.d.	nicht bestimmt (engl.: not determined)
n.e.	nicht auswertbar (engl.: not evaluable)
ng	Nanogramm
NYHA	engl.: New York Heart Association
Pbo	Placebo
PCS	physische Domäne des SF-12 (engl.: Physical Component Score)
PDGFRA	Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (engl.: Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha)
PGA	engl.: Physician´s Global Assessment
PGIC	engl.: Patients' Global Impression of Change
PGIS	engl.: Patients' Global Impression of Symptom Severity
PK	Pharmakokinetik
PP	engl.: Per Protocol
PRO	Patienten-berichtete Endpunkte (engl.: Patient Reported Outcomes)
PT	engl.: Preferred Term
PUVA	Psoralen und Ultraviolett A
QD	täglich (lat.: quaque die)
QOD	alle zwei Tage (lat.: quaque altera die)
QTcF	QT-Intervall korrigiert mit Fridericia´s Formel
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl.: Randomized Controlled Trial)
RNA	Ribonukleinsäure (engl.: Ribonucleic Acid)
ROC	engl.: Receiver Operating Characteristic
RP2D	empfohlene Phase-II Dosis (engl.: Recommended Phase-II Dose)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (engl.: Standard Deviation)
SEM	Standardmessfehler
SF-12	engl.: Twelve-item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SM	systemische Mastozytose (engl.: systemic mastocytosis)

Abkürzung	Bedeutung
SM-AHN	systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (engl.: systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm)
SMQs	engl: Standardised MedDRA Queries
SOC	engl: System Organ Class nach MedDRA
STE	engl: Surrogate Threshold Effects
STROBE	engl.: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TREND	engl.: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSS	Gesamtsymptom-Score (engl.: Total Symptom Score)
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	obere Normgrenze (engl.: Upper Limit of Normal)
USA	engl.: United States of America
usw.	und so weiter
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Avapritinib (AYVAKYT®).

Avapritinib ist bereits als Monotherapie zugelassen zur:

- 1) Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierenden gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen [1].
- 2) Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie [1].

In der hier vorliegenden Anwendungsgebietersweiterung ist Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann [1].

Die Europäische Kommission erklärte Avapritinib zur Behandlung der Mastozytose am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) zu einem Orphan Drug [2]. Dieser Orphan Drug Status wurde am 24. März 2022 [3] sowie am 11. Dezember 2023 erneut bestätigt [4]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung aufgrund des Orphan Drug Status des Arzneimittels als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib ist in der oben genannten Indikation auf Basis der Zulassungsstudie PIONEER (BLU-285-2203) zu bewerten. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der zweite Teil (randomisierte kontrollierte Studie (RCT)-Teil) der Studie PIONEER herangezogen und die Daten der Per-Protocol- (PP) Population verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Bei der PIONEER-Studie (BLU-285-2203) handelt es sich um eine dreigeteilte, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC bei Patienten mit ISM, deren Symptome durch BSC nicht ausreichend kontrolliert werden konnten.

Im 1. Teil der Studie wurde Avapritinib (in einer Dosis von 25, 50 oder 100 mg täglich) oder ein entsprechendes Placebo (Pbo) oral in 28-tägigen Zyklen für mindestens 12 Wochen verabreicht. Die in Teil 1 ermittelte empfohlene Phase-II Dosis (RP2D) von 25 mg Avapritinib (oder ein entsprechendes Placebo) wurde in Teil 2 in 28-tägigen Zyklen für 6 Zyklen täglich oral eingenommen. In Teil 3 der Studie wird Avapritinib mit einer Dosis von 25 mg bis zu 5 Jahre lang, einschließlich Teil 1 und Teil 2, in 28-tägigen Zyklen täglich oral verabreicht [5]. Patienten, die in Teil 1 oder Teil 2 der Studie im Pbo + BSC-Arm waren und zu Teil 3 der Studie wechselten, erhielten dort Avapritinib + BSC.

Laut Fachinformation ist Avapritinib zur Behandlung der ISM ausschließlich mit einer Wirkstärke von 25 mg einmal täglich zugelassen [1].

Für die Nutzenbewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte in der PIONEER-Studie erhoben [5]:

- Morbidität
 - krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung
 - krankheitsspezifische Symptomatik gemäß Indolent Systemic Mastocytosis Standard Assessment Form (ISM-SAF)
 - Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration
 - Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast im Blut
 - Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark
 - European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L)
 - Schwere der Erkrankung gemäß Patients' Global Impression of Change (PGIC)/ Patients' Global Impression of Symptom Severity (PGIS)
 - Veränderung im Gebrauch von BSC
 - Mastozytose auf der Haut
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Lebensqualität gemäß Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL)
 - Lebensqualität gemäß Twelve-item Short Form Health Survey (SF-12)
- Sicherheit
 - unerwünschte Ereignisse (UE)

Datenquellen

Gemäß Kapitel 5 Anlage II der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist für die Erstellung eines Nutzendossiers im Orphan Drug Bereich keine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erforderlich [6]. Im Rahmen der Dossiererstellung wurde dennoch sowohl eine systematische bibliographische Literaturrecherche als auch eine Studienregistersuche durchgeführt. Dies sollte dazu dienen, sicherzustellen, dass die gesamte verfügbare Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Avapritinib herangezogen wird.

Es wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche in den Datenbanken „Medical Literature Analysis and Retrieval System Online“ (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) durchgeführt.

Zur Identifikation relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Weltgesundheitsorganisation (WHO) International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht. Zusätzlich wurde auf dem Suchportal für klinische Daten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), im Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie auf der Internetseite des G-BA nach relevanten Studien gesucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister und Suchportal einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie der bibliographischen Suche ist in Anhang 4-A und die Suchen in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP sind in Anhang 4-B dokumentiert. Auf die Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie der Suchen auf der Seite der EMA, des AMIce und des G-BA wurde gemäß VerfO verzichtet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-1: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	Avapritinib ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.	abweichende Patientenpopulation	gemäß Fachinformation [1]

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Intervention	Avapritinib (25 mg täglich)	andere Intervention oder abweichende Dosierung	gemäß Fachinformation [1]
Vergleichstherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie [5]
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO, Sicherheit zur Schadens-abwägung [6]
Studientyp	RCT	keine RCT	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 VerfO [6]
Studiendauer	keine Einschränkung	nicht anwendbar	auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschluss-kriterium wird verzichtet
Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Europäische Kommission erklärte Avapritinib zur Behandlung der Mastozytose am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) zu einem Orphan Drug [2]. Dieser Orphan Drug Status wurde am 24. März 2022 [3] sowie am 11. Dezember 2023 erneut bestätigt [4]. Basierend auf dem Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, durch die Zulassung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V als belegt. Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist laut VerFO des G-BA (nach § 35a SGB V) daher per se nicht notwendig, wurde der Vollständigkeit und Transparenz halber jedoch durchgeführt.

Gemäß VerFO des G-BA wird das Ausmaß des Zusatznutzens bei Orphan Drugs auf Grundlage der Zulassungsstudie(n) bewertet. Aus diesem Grund erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Avapritinib anhand der pivotalen Zulassungsstudie PIONEER.

Evidenzstufe

Die PIONEER-Studie entspricht gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 einer Studie mit dem Evidenzgrad Ib (randomisierte klinische Studie).

Studienqualität und Verzerrungspotential

Für die Herleitung des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib wurden die Studiendokumente der PIONEER-Studie verwendet [5, 7, 8]. Die Methodik der Studie entspricht den internationalen Standards der „Good Clinical Practice“ (GCP). Die Studie wurde anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements in Bezug auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin bewertet (siehe Anhang 4-E). Das Verzerrungspotential wurde anhand der Cochrane-Kriterien in Anhang 4-F bewertet und als niedrig eingestuft.

Validität der Endpunkte

Für die PIONEER-Studie werden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit dargestellt. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte sind als valide zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Synthese von Ergebnissen

Die Ergebnisse der PIONEER-Studie werden den in der VerFO des G-BA vorgegebenen patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen, werden die Ergebnisse nur für Patienten dargestellt, die gemäß der Fachinformation mit einer Anfangsdosis von 25 mg Avapritinib behandelt wurden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet wird auf Basis des zweiten Teils der pivotalen Zulassungsstudie PIONEER (BLU-285-2203) abgeleitet. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Daten der PP-Population verwendet. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der PIONEER-Studie werden in Tabelle 4-2 zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt eingeschätzt.

Die ausführliche Darstellung aller Ergebnisse ist Abschnitt 4.3.1.3 und Abschnitt 4.4.2 zu entnehmen.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF			
<i>Veränderung des ISM-SAF im Vergleich zur Baseline</i>			
TSS	Δ LS-MWD Hedges'g	-7,53 [-12,36; -2,70]; 0,002 -0,42 [-0,74; -0,11]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet
GI-Domäne	Δ LS-MWD Hedges'g	-0,80 [-2,30; 0,69]; 0,292 -0,14 [-0,46; 0,17]	
Haut-Domäne	Δ LS-MWD Hedges'g	-3,76 [-5,56; -1,96]; < 0,0001 -0,56 [-0,88; -0,25]	
neurokognitives Symptomcluster	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,59 [-3,09; -0,09]; 0,038 -0,28 [-0,60; 0,03]	
Leit- (schwerstes) Symptom	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,03 [-1,72; -0,34]; 0,003 -0,40 [-0,72; -0,09]	
Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster	Δ LS-MWD Hedges'g	-3,71 [-5,48; -1,94]; < 0,0001 -0,56 [-0,88; -0,25]	
<i>Anteil der Patienten mit einer Reduktion des TSS des ISM-SAF im Vergleich zur Baseline</i>			
≥ 50 %ige Reduktion TSS	RR	3,67 [1,52; 8,82]; 0,004	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
≥ 30 %ige Reduktion TSS	RR	1,67 [1,10; 2,55]; 0,017	
≥ 15 %ige Reduktion TSS der Skalenspannweite ($\geq 16,5$ Punkte)	RR	1,50 [0,98; 2,31]; 0,065	
GI-Domäne ($\geq 4,5$ Punkte)	RR	0,98 [0,67; 1,42]; > 0,999	

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Haut-Domäne (≥ 4,5 Punkte)	RR	1,97 [1,30; 2,98]; 0,001	
neurokognitives Symptomcluster (≥ 4,5 Punkte)	RR	1,25 [0,82; 1,91]; 0,296	
Serum-Tryptasekonzentration			
Veränderung der Serum- Tryptasekonzentration im Vergleich zur Baseline	Δ LS-MWD Hedges'g	-36,58 [-48,73; -24,44]; < 0,0001 -0,80 [-1,14; -0,49]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit ≥ 50 %iger Reduktion der Serum-Tryptase- konzentration im Vergleich zur Baseline	RR	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht belegt
KIT-D816V-Mutationslast			
Veränderung der KIT- D816V-Mutationslast im Blut im Vergleich zur Baseline	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,22 [-1,83; -0,60]; < 0,001 -0,54 [-0,87; -0,22]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit ≥ 50 %iger Reduktion der KIT-D816V- Mutationslast im Blut im Vergleich zur Baseline	RR	11,42 [4,15; 31,43]; < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mastzellen im Knochenmark			
Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark zur Baseline	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,47 [-4,66; 1,73]; 0,366 -0,13 [-0,46; 0,19]	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit ≥ 50 %iger Reduktion der Mastzellen im Knochenmark	RR	2,36 [1,37; 4,06]; 0,002	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
EQ-5D-5L VAS			
Veränderung der EQ-5D- 5L VAS zur Baseline	Δ LS-MWD Hedges'g	7,72 [2,22; 13,21]; 0,006 0,38 [0,06; 0,71]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet
≥ 15 % der Skalenspannweite der EQ-5D-5L VAS zur Baseline	RR	3,42 [1,53; 7,63]; 0,003	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere der Erkrankung gemäß PGIC			
<i>Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIC</i>			
Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten	Δ LS-MWD Hedges'g	1,49 [0,92; 2,06]; < 0,0001 0,72 [0,40; 1,05]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet
Grad der Veränderung	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,23 [-1,80; -0,66]; < 0,0001 -0,59 [-0,92; -0,27]	
Anteil der Patienten mit einer Veränderung			
Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (Anteil der Patienten, die zu Studienende \geq Stufe 5, zum Ausgangswert, erreicht haben)	RR	2,35 [1,40; 3,94]; 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Grad der Veränderung	RR	4,69 [0,50; 43,81]; 0,175	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere der Erkrankung gemäß PGIS			
Veränderung des PGIS im Vergleich zur Baseline	Δ LS-MWD Hedges'g	-0,47 [-0,82; -0,13]; 0,007 -0,38 [-0,71; -0,06]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet
\geq 15 % der Skalenspannweite des PGIS zur Baseline	RR	1,61 [1,12; 2,33]; 0,011	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
BSC Gebrauch			
Anteil an Patienten mit einem verringerten Gebrauch von BSC	RR	1,92 [0,94; 3,94]; 0,074	Zusatznutzen nicht belegt
Mastozytose auf der Haut			
<i>Veränderung der Mastozytose auf der Haut im Vergleich zur Baseline</i>			
am stärksten betroffene Körperregion	Δ LS-MWD Hedges'g	-3,82 [-7,37; -0,26]; 0,036 -0,50 [-1,06; 0,03]	Zusatznutzen nicht belegt
hinterer Oberschenkel	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,90 [-6,36; 2,56]; 0,397 -0,20 [-0,75; 0,34]	
hinterer Torso	Δ LS-MWD Hedges'g	-2,26 [-7,56; 3,04]; 0,397 -0,20 [-0,75; 0,34]	
vorderer Oberschenkel	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,02 [-6,46; 4,42]; 0,710 -0,09 [-0,63; 0,45]	
vorderer Torso	Δ LS-MWD Hedges'g	-4,46 [-7,59; -1,34]; 0,006 -0,66 [-1,24; -0,13]	

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
MC-QoL				
<i>Veränderung des MC-QoL im Vergleich zur Baseline</i>				
Gesamtscore	Δ LS-MWD Hedges'g	-10,80 [-16,26; -5,34]; < 0,001 -0,54 [-0,88; -0,22]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
SF-12				
<i>Veränderung zur Baseline</i>				
PCS	Δ LS-MWD Hedges'g	3,55 [1,11; 5,98]; 0,005 0,39 [0,07; 0,73]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet	
MCS	Δ LS-MWD Hedges'g	2,53 [-0,51; 5,57]; 0,103 0,22 [-0,10; 0,56]		
<i>> 15 % der Skalenspannweite</i>				
PCS (9,1 Punkte)	HR	1,645 [1,018; 2,656]; 0,0419	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
MCS (8,5 Punkte)	HR	1,217 [0,784; 1,891]; 0,3810	Zusatznutzen nicht belegt	
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse				
Jegliche UE	RR	1,002 [0,921; 1,090]; 0,971	kein Schaden	
SUE	RR	0,409 [0,148; 1,128]; 0,084		
nicht-schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2)	RR	1,018 [0,930; 1,114]; 0,698		
schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	RR	1,012 [0,568; 1,802]; 0,969		
UE, die zum Therapieabbruch führen	RR	0,545 [0,035; 8,570]; 0,666		
UE, die zum Tod führen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
UESI				
UESI – kognitive Effekte	RR	0,726 [0,167; 3,150]; 0,669		
schwerwiegende UESI – kognitive Effekte	RR	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.		
nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) – kognitive Effekte	RR	1,089 [0,205; 5,794]; 0,920		
schwere UESI (CTCAE- Grad ≥ 3) – kognitive Effekte	RR	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.		

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
UESI – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
schwerwiegende UESI – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
Ödeme CMQ			
Ödeme CMQ	RR	2,315 [1,138; 4,710]; 0,021	
schwerwiegende Ödeme CMQ	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
nicht-schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2)	RR	2,315 [1,138; 4,710]; 0,021	
schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
Ödeme CMQ, die zum Therapieabbruch führen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
Datenschnitt 23. Juni 2022			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Morbidität

Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF

Statistisch signifikante und klinische relevante Behandlungseffekte zugunsten von Avapritinib + BSC-Arm traten auf für die:

- Haut-Domäne
(ΔLS-MWD [95 %-KI]: -3,76 [-5,56; -1,96]; p < 0,0001;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,56 [-0,88; -0,25])
- Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster
(ΔLS-MWD [95 %-KI]: -3,71 [-5,48; -1,94], p < 0,0001;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,56 [-0,88; -0,25])

Abgesehen von der gastrointestinalen (GI)-Domäne lagen für den Gesamtsymptom-Score (TSS), dem neurokognitiven Symptomcluster sowie dem Leit- (schwersten) Symptom des ISM-SAF statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Avapritinib + BSC vor (siehe Tabelle 4-21, Tabelle 4-22 und Tabelle 4-2).

Auch für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ (RR [KI-95 %]: 3,67 [1,52; 8,82]; $p = 0,004$) sowie um $\geq 30\%$ (RR [KI-95 %]: 1,67 [1,10; 2,55]; $p = 0,017$) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib + BSC gezeigt werden. Die Analyse der Patienten mit einer $\geq 15\%$ igen Reduktion der Skalenspannweite zeigte zudem für die Haut-Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 1,97 [1,30; 2,98]; $p = 0,001$). Für den TSS, die GI-Domäne und das neurokognitive Symptomcluster konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden (siehe Tabelle 4-2).

Fazit Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF

Patienten mit ISM leiden lebenslang unter beeinträchtigenden Beschwerden, die zum Großteil durch eine vermehrte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren ausgelöst werden. Zu diesen Symptomen zählen unter anderem Nahrungsmittel- und Medikamentenunverträglichkeiten, Beschwerden des Gastrointestinaltrakts, Osteopenie/Osteoporose sowie lebensbedrohliche Anaphylaxien. Auch die betroffene Haut der Patienten ist ein maßgebliches Charakteristikum der Erkrankung [9]. Das primäre Behandlungsziel für Patienten mit ISM ist daher die Reduzierung der Symptome und die Verbesserung der Lebensqualität [10-12]. Der ISM-SAF-Fragebogen ermöglicht die tägliche Bewertung von krankheitsspezifischen Symptomen und wurde von Blueprint Medicines zusammen mit Adelphi Values speziell für Patienten mit ISM entwickelt und validiert [5].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mit dem ISM-SAF bei den Patienten im Avapritinib + BSC-Arm deutlich verbessert hat. Für den ISM-SAF zeigt sich ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*.

Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration

Für die mittlere Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration zeigte sich ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -36,58 [-48,73; -24,44]; $p < 0,0001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,80 [-1,14; -0,49]) (siehe Tabelle 4-2).

Eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der „Serum-Tryptasekonzentration“ trat bei 53,7 % (66/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm auf. Im Gegensatz dazu konnte in diesem Zeitraum bei keinem Patienten im Pbo + BSC-Arm die Serum-Tryptasekonzentration um $\geq 50\%$ reduziert werden, eine Auswertung war daher nicht möglich (siehe Tabelle 4-28).

Fazit Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration

Tryptase ist eine Serinprotease, die hauptsächlich von Mastzellen produziert wird und in größeren Mengen in den Granula der Mastzellen gespeichert werden kann. Durch eine Aktivierung der Mastzellen kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung der Tryptase aus den Granula. Die Serum-Tryptasekonzentration korreliert dabei mit der Gesamtbelastung durch die Mastzellen und deren Aktivierung und hängt damit direkt mit der beeinträchtigten Lebensqualität der Patienten zusammen [9, 13]. Die Reduktion der Serum-Tryptase-Werte kann als Indikator des Behandlungserfolgs der Patienten dienen und eignet sich als Parameter für das Monitoring der Erkrankung. Da die Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration mit einer Reduktion der Krankheitslast und einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten verbunden ist, ist diese als patientenrelevant zu bewerten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib zu einer deutlichen Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration geführt hat. Daher wird für die mittlere Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen* abgeleitet. Für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %ige Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration konnte keine Auswertung erfolgen, da keine Patienten im Pbo + BSC-Arm eine 50 %ige Reduktion bei C7D1 aufwiesen. Daher ist hier ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast im Blut

Für die mittlere Veränderung der KIT-D816V-Mutationsallelfraction (MAF) im Blut zeigte sich ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,22 [-1,83; -0,60]; $p < 0,001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,54 [-0,87; -0,22]) (siehe Tabelle 4-2).

Eine ≥ 50 %ige Reduktion der KIT-D816V-MAF im Blut konnte in 68,0 % (70/103) der Patienten, die mit Avapritinib + BSC behandelt wurden und nur in 6,6 % (4/61) der Patienten, die mit Pbo + BSC behandelt wurden, erzielt werden (siehe Tabelle 4-32). Hierbei lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Avapritinib + BSC vor (RR [KI-95 %]: 11,42 [4,15; 31,43]; $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-2).

Fazit Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast im Blut

Bei 80 - 95 % der SM-Patienten ist eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) nachweisbar [9]. Die KIT-D816V-Mutationslast ist ein Marker für die gesamte Krankheitslast eines Patienten und ist neben einem Diagnosekriterium auch ein wichtiger Verlaufsparemeter für die Prognose der Erkrankung [9]. Die Reduktion der KIT-D816-Mutationslast stellt einen messbaren Indikator des Behandlungserfolgs dar und ist mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten verbunden und kann somit als patientenrelevant bewertet werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib zu einer deutlichen Reduktion der KIT-D816V-MAF im Blut geführt hat. Daher wird für die mittlere Veränderung der KIT-D816V-MAF ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* abgeleitet. Für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %ige Reduktion KIT-D816V-MAF oder keine Aggregate liegt ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen* vor.

Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark

Im Verlauf der Studie nahm der Anteil der Mastzellen im Knochenmark (KM) sowohl im Avapritinib + BSC-Arm als auch im Pbo + BSC-Arm ab. Für den Endpunkt Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (siehe Tabelle 4-2).

Eine ≥ 50 %ige Reduktion der Aggregate konnte im Avapritinib + BSC-Arm für 51,6 % (47/91) der Patienten und im Pbo + BSC-Arm für 24,1 % (13/91) der Patienten erreicht werden (siehe Tabelle 4-35). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 2,36 [1,37; 4,06]; $p = 0,002$) (siehe Tabelle 4-2).

Fazit Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark

Charakteristisch für die systemische Mastozytose (SM) ist eine pathologische Anhäufung von meist spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und anderen Organen [9]. Die Reduktion der Mastzellen oder sogar die vollständige Beseitigung der Mastzellaggregate im Knochenmark ist mit einer Reduktion der Krankheitslast und einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten verbunden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib zu einer Reduktion oder einer vollständigen Beseitigung der Mastzellaggregate im Knochenmark geführt hat. Für die mittlere Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*. Für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %ige Reduktion der Aggregate kann ein *Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen* abgeleitet werden.

EQ-5D-5L VAS

Für die mittlere Veränderung des Endpunktes EQ-5D visuelle Analogskala (VAS) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 % KI]: 7,72 [2,22; 13,21]; $p = 0,006$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,38 [0,06; 0,71]) (siehe Tabelle 4-2).

Bei 30,1 % (37/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 9,0 % (6/67) der Patienten im Pbo + BSC-Arm kam es zu einer ≥ 15 %igen Verbesserung der EQ-5D-5L VAS von Baseline bis zu C7D1 (siehe Tabelle 4-41). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 3,42 [1,53; 7,63]; $p = 0,003$) (siehe Tabelle 4-2).

Fazit EQ-5D-5L VAS

Der EQ-5D-5L ist ein allgemein anerkanntes, standardisiertes und validiertes Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes [14]. Mittels der EQ-5D-5L VAS kann der aktuell selbstberichtete Gesundheitszustand von Patienten abgebildet werden und ist somit unmittelbar patientenrelevant.

Unter der Behandlung mit Avapritinib + BSC kam es zu einer deutlichen Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustandes der Patienten. Für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung der EQ-5D-5L VAS kann ein *Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen* abgeleitet werden.

Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS

Für den Endpunkt mittlere Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIC zeigte sich für die Domäne Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (Δ LS-MWD [95 %-KI]: 1,49 [0,92; 2,06]; $p < 0,0001$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,72 [0,40; 1,05]), als auch für die Domäne Grad der Veränderung (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,23 [-1,80; -0,66]; $p < 0,0001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,59 [-0,92; -0,27]) ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC. Zudem war der Anteil der Patienten mit einer mindestens moderaten (≥ 5) Verbesserung der Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten bis zu C7D1 statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 2,35 [1,40; 3,94]; $p = 0,001$). Für die ≥ 15 %ige Verbesserung der Skalenspannweite des Grads der Veränderung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden (siehe Tabelle 4-2).

Für die Endpunkte mittlere Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIS (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,47 [-0,82; -0,13]; $p = 0,007$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,38 [-0,71; -0,06]) sowie für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung des PGIS von Baseline bis zu C7D1 (RR [95 %-KI]: 1,61 [1,12; 2,33]; $p = 0,011$) traten statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Avapritinib + BSC auf (siehe Tabelle 4-2).

Fazit Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS

Der PGIC und der PGIS sind indikationsübergreifende Erhebungsinstrumente, welche den Behandlungserfolg beurteilen und so einen Rückschluss auf den gegenwärtigen Gesundheitszustand der betroffenen Person zulassen. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2020-B-097) wurde bestätigt, dass die Erhebung der Einschätzung des Patienten zur Veränderung seines Gesundheitszustands und dem Schweregrad seiner Symptome mittels PGIC und PGIS als patientenrelevant zu bewerten sind [15].

Für den PGIC liegt ein *Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen* bei dem Endpunkt des Anteils der Patienten mit einer mindestens moderaten (≥ 5) Verbesserung der Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten vor. Für den Grad der Veränderung ist der *Zusatznutzen nicht belegt*. Ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen* kann für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung des PGIS abgeleitet werden.

Veränderung im Gebrauch von BSC

Im Avapritinib + BSC-Arm wurde der Gebrauch von BSC bei 23,6 % (29/123) der Patienten und im Pbo + BSC-Arm nur bei 11,9 % (8/67) der Patienten während der Studie reduziert oder vollständig abgesetzt (siehe Tabelle 4-52). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-2).

Fazit Veränderung im Gebrauch von BSC

Patienten mit einer ISM leiden unter einer Vielzahl an Symptomen, welche sich sowohl in körperlicher als auch emotionaler und psychosozialer Hinsicht stark negativ auf die Funktionalität und Lebensqualität der Patienten auswirken [16]. Aufgrund fehlender wirksamer Therapiemöglichkeiten kann die heterogene Symptomatik bislang nur unzureichend behandelt werden. Die Reduktion oder das komplette Absetzen der BSC-Medikamente bedeutet für den Patienten eine erhebliche Reduzierung möglicher Nebenwirkungen und kann ein Hinweis darauf sein, dass sich die Symptomatik der Patienten verbessert hat oder nicht mehr auftritt. Folglich führt die Reduktion oder das komplette Absetzen der BSC-Medikation zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit ISM und kann daher als patientenrelevant bewertet werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib zu einer vermehrten Reduktion oder einem kompletten Absetzen der BSC-Medikamente im Vergleich zu Placebo geführt hat. Ein *Zusatznutzen* ist *nicht belegt*.

Mastozytose auf der Haut

Für den Endpunkt Mastozytose auf der Haut zeigte sich für die am stärksten betroffene Region (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -3,82 [-7,37; -0,26]; $p = 0,036$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,50 [-1,06; 0,03]), als auch für den vorderen Torso (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -4,46 [-7,59; -1,34]; $p = 0,006$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,66 [-1,24; -0,13]) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC. Für die Bereiche hinterer Oberschenkel, hinterer Torso und vorderer Oberschenkel lagen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor (siehe Tabelle 4-2).

Fazit Mastozytose auf der Haut

Bei ISM-Patienten ist die Haut eines der am stärksten und häufigsten betroffenen Organe [17]. Das klinische Befallsmuster ist hierbei vielfältig und mit variablen Symptomen assoziiert, die von einem Minimalbefall ohne Symptome bis zu einem subtotalen Hautbefall reichen. Es treten ausgeprägte Rötungen, Schwellungen, Hitzewallungen, Juckreiz und teilweise auch Blasenbildungen auf. Des Weiteren kommt es zu generalisierten makulösen oder makulopapulösen, kleinfleckigen Pigmentexanthenen mit positivem Darier-Zeichen [9]. Zusätzlich zum Unwohlsein durch das Hitzegefühl berichten Patienten, dass Hitze und Brennen oft den Beginn einer größeren Mastzell- (MC) Aktivierungsattacke anzeigen, so dass das Erröten Angstgefühle bei den Patienten auslösen [10]. Unter anderem durch die starke Symptomatik der Haut ist auch die Lebensqualität bei den betroffenen ISM-Patienten beeinträchtigt. Daher ist die Verbesserung der durch die Mastozytose betroffenen Hautbereiche als patientenrelevant zu bewerten.

Bei den Patienten mit Mastozytose auf der Haut konnte eine deutliche Verbesserung des klinischen Befallsmusters durch Avapritinib + BSC erreicht werden. Der *Zusatznutzen* ist hier *nicht belegt*.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

MC-QoL

Für den Endpunkt MC-QoL zeigte sich für den Gesamtscore (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -10,80 [-16,26; -5,34]; $p < 0,001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,54 [-0,88; -0,22]) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (siehe Tabelle 4-2).

Fazit MC-QoL

Eine Verbesserung der eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten ist als patientenrelevant zu bewerten.

Unter der Behandlung von Avapritinib + BSC verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Für den Gesamtscore kann ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* abgeleitet werden.

SF-12

Für den Endpunkt mittlere Veränderung des SF-12 trat für die physische Domäne (PCS) (Δ LS-MWD [95 %-KI]: 3,55 [1,11; 5,98]; $p = 0,005$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,39 [0,07; 0,73]) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC auf. Für die mentale Domäne (MCS) lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (siehe Tabelle 4-2).

Für die Zeit bis zur Verbesserung des SF-12 um ≥ 15 % der Skalenspannweite in der PCS-Domäne zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (HR [95 %-KI]: 1,645 [1,018; 2,656]; $p = 0,0419$). Für die MCS-Domäne zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-2).

Fazit SF-12

Eine Verbesserung der eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten ist als patientenrelevant zu bewerten.

Für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite der PCS-Domäne zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, welche mit Avapritinib + BSC behandelt wurden. Hier kann ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* abgeleitet werden. Der *Zusatznutzen* für die Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite der MCS kann *nicht belegt* werden.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Es wurde nur für die Gesamtraten der Ödeme, Customized Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries (CMQ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC beobachtet. Es traten bei 27,6 % der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 11,9 % der Patienten im Pbo + BSC-Arm ein Ödem CMQ auf (RR [95 %-KI]: 2,315 [1,138; 4,710]; $p = 0,021$). Bei allen aufgetretenen Ödemen handelte es sich um ein nicht-schweres Ödem CMQ (Common Terminology Criteria for AEs (CTCAE)-Grad ≤ 2). In allen weiteren Kategorien des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-2).

Fazit Unerwünschte Ereignisse

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und das Vermeiden von Nebenwirkungen ist patientenrelevant. Die UE wurden gemäß der MedDRA Version 25.0 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) klassifiziert und somit handelt es sich um eine valide Erhebung des Endpunktes.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib zu keinem vermehrten Auftreten von unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo geführt hat. Daher ist *kein Schaden* durch Avapritinib belegt.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Avapritinib in ISM

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich für Patienten im Anwendungsgebiet um eine schwerwiegende Erkrankung handelt. Patienten sind durch mittelschwere bis schwere Symptome gekennzeichnet, welche zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen. Die Erkrankung, wird durch eine vermehrte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren ausgelöst. Vor der Zulassung von Avapritinib konnten die Patienten nur mit symptomatischen Therapien behandelt werden. Für 25 - 35 % der Patienten mit ISM waren diese allerdings nur unzureichend wirksam. Eine spezifische für ISM-Patienten zugelassene Therapie gibt es in Deutschland bisher nicht. Mit Avapritinib steht den Patienten im Anwendungsgebiet nun erstmals eine selektive und zielgerichtete Therapie, welche gegen die krankheitsauslösende KIT-D816V-Mutation gerichtet ist, zur Verfügung.

In der PIONEER-Studie zeigten die Patienten im Avapritinib + BSC-Arm eine deutliche Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung. Dies konnte mit dem speziell für Patienten mit ISM entwickelten ISM-SAF-Fragebogen und den generischen EQ-5D-5L VAS-, PGIS- und PGIC-Fragebogen gezeigt werden. Durch die potente und selektive Hemmung von KIT-D816V durch Avapritinib konnte in der PIONEER-Studie eine rasche und tiefgreifende Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration, der KIT-D816V-Mutationslast und der Mastzellen im Knochenmark erzielt werden. Zusammenfassend wird für die Nutzendimension Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Die Lebensqualität der Patienten wurde mit dem Mastozytose-spezifischen MC-QoL- sowie dem generischen SF-12-Fragebogen erhoben. Eine Verbesserung der Lebensqualität konnte für beide Fragebögen in vielen Domänen bzw. Gesamtscores anhand eines statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Avapritinib gezeigt werden. Für den Gesamtscore des MC-QoL und die Responderanalyse zum PCS des SF-12 kann ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* abgeleitet werden. Für die anderen Domänen und Scores zeigten die statisch signifikanten Unterschiede einen Vorteil von Avapritinib, eine klinische Relevanz lag nicht vor. Daher wird für die Nutzendimension gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusammenfassend ein **geringer Zusatznutzen** abgeleitet.

Während der Studie kam es zu keinen Todesfällen und nur jeweils ein Patient in beiden Behandlungsarmen hat die Studie aufgrund eines UE vorzeitig abgebrochen. Die wenigen Nebenwirkungen, welche in beiden Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt aufgetreten sind, zeigten eine gute Verträglichkeit von Avapritinib. Daher kommt es durch die Einnahme von Avapritinib zu **keinem Schaden** bei den Patienten im Anwendungsgebiet.

Für Patienten im Anwendungsgebiet wird basierend auf der Zulassungsstudie PIONEER in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das Ziel des vorliegenden Dossiers zur frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Avapritinib (AYVAKYT®).

Avapritinib ist bereits als Monotherapie zugelassen zur:

- 1) Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierenden gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V Mutation aufweisen [1].
- 2) Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie [1].

In der hier vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung ist Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann [1].

Die Europäische Kommission erklärte Avapritinib zur Behandlung der Mastozytose am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) zu einem Orphan Drug [2]. Dieser Orphan Drug Status wurde am 24. März 2022 [3] sowie am 11. Dezember 2023 erneut bestätigt [4]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung aufgrund des Orphan Drug Status des Arzneimittels als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib ist in der oben genannten Indikation auf Basis der Zulassungsstudie PIONEER (BLU-285-2203) zu bewerten. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der zweite Teil (RCT-Part) der Studie PIONEER herangezogen und die Daten der PP-Population verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Patientenpopulation

Avapritinib (AYVAKYT®) ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann [1].

Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechend der Zulassung von Avapritinib ausschließlich erwachsene Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, die mit einer oral verabreichten Dosis von 25 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.

Intervention

Bei der PIONEER-Studie (BLU-285-2203) handelt es sich um eine dreigeteilte, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib in Kombination mit BSC im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC bei Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, deren Symptome durch BSC nicht ausreichend kontrolliert werden konnten.

Im 1. Teil der Studie wurde Avapritinib (in einer Dosis von 25, 50 oder 100 mg täglich) oder ein entsprechendes Placebo oral in 28-tägigen Zyklen für mindestens 12 Wochen verabreicht. Die in Teil 1 ermittelte RP2D von 25 mg Avapritinib (oder ein entsprechendes Placebo) wurde in Teil 2 in 28-tägigen Zyklen für 6 Zyklen täglich oral eingenommen. In Teil 3 der Studie wird Avapritinib mit einer Dosis von 25 mg bis zu 5 Jahre lang, einschließlich Teil 1 und Teil 2, in 28-tägigen Zyklen täglich oral verabreicht [5]. Patienten, die in Teil 1 oder Teil 2 der Studie im Pbo + BSC-Arm waren und zu Teil 3 der Studie wechselten, erhielten dort Avapritinib + BSC.

Patienten, die anfänglich eine Symptomreduktion von $\geq 30\%$ auf eine beliebige Dosis Avapritinib und dann anschließend klinische und objektive Hinweise auf eine Verschlechterung der ISM-Symptome während 25 mg in Teil 3 erhielten, haben die Möglichkeit, die 50 mg Dosis in Teil 3 der Studie zu erhalten.

Die Verwendung von 50 mg ist nur bei Patienten zulässig, die nachweislich bereits mindestens 6 Monate lang eine Avapritinib-Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben. Bei Patienten, die in Teil 3 Avapritinib in einer Dosis von 50 mg täglich (QD) erhalten, sind maximal zwei aufeinanderfolgende Dosisreduktionen erlaubt (von 50 mg Avapritinib QD auf 25 mg Avapritinib QD sowie von 25 mg Avapritinib QD auf 25 mg Avapritinib alle zwei Tage (QOD)) [5].

Laut Fachinformation ist Avapritinib zur Behandlung der ISM ausschließlich mit einer Wirkstärke von 25 mg einmal täglich zugelassen [1].

Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan Drug Status von Avapritinib müssen Nachweise über den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V nicht erbracht werden.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib ist in der oben genannten Indikation auf Basis der Zulassungsstudie PIONEER zu bewerten.

Endpunkte

In der PIONEER-Studie wurden folgende patientenrelevante Endpunkte erhoben [5]:

- Morbidität
 - krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung
 - krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF
 - Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration
 - Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast im Blut
 - Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark
 - EQ-5D-5L
 - Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS
 - Veränderung im Gebrauch von BSC
 - Mastozytose auf der Haut
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Lebensqualität gemäß MC-QoL
 - Lebensqualität gemäß SF-12
- Sicherheit
 - UE

Studientyp

Bei der PIONEER-Studie (BLU-285-2203) handelt es sich um eine dreigeteilte, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie [7].

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	Avapritinib ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.	abweichende Studienpopulation	gemäß Fachinformation [1]
Intervention	Avapritinib (25 mg täglich)	andere Intervention oder abweichende Dosierung	gemäß Fachinformation [1]
Vergleichstherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie [5]

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerFO, Sicherheit zur Schadens-abwägung [6]
Studientyp	RCT	keine RCT	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 VerFO [6]
Studiendauer	keine Einschränkung	nicht anwendbar	auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschluss-kriterium wird verzichtet
Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen

a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. Studien, die im Rahmen der Studienregistersuche bereits identifiziert wurden, wurden für die bibliografische Literaturrecherche nicht berücksichtigt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische Literaturrecherche, zur Identifizierung von Primärpublikationen zu relevanten Studien, wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 20. November 2023). Diese erfolgte in Hinblick auf die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Die Suche dient der Identifizierung von RCT-Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Die Suche wurde in MEDLINE und EMBASE auf deutsch- und englischsprachige Literatur eingeschränkt. Zusätzlich wurde in beiden Datenbanken die Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT-Studien mittels des validierten und in der VerFO empfohlenen Wong-Filters eingegrenzt [18]. In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter für RCT verwendet [19]. Für die Suche in Cochrane gab es keine Einschränkung auf RCT.

Die Suchstrategien für die einzelnen Literaturrecherchen sind jeweils in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach relevanten Studien nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Studienregistern/Studienresultatdatenbanken wurde in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR, dem Suchportal der WHO ICTRP, dem Suchportal für klinische Daten der EMA sowie dem Arzneimittelinformationssystem AMIce durchgeführt (Suchzeitpunkt: 20. November 2023). Die Suchen wurden an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suchen in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP sind in Anhang 4-B dokumentiert. Auf die Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie bei der Suche auf der Seite der EMA und bei der Suche auf der Seite von AMIce wurde gemäß VerFO in Anhang 4-B verzichtet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter Studien nach RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BA mittels der Suchbegriffe für Wirkstoffname Avapritinib, Handelsname Ayvakit oder Ayvakyt sowie der Synonyme BLU285, "BLU-285", "KIT Exon 17", 70C366, "70-C366", "C-366", C366, CS3007, "CS-3007", SC3007, "SC-3007", BLU112317, "BLU-112317", X720776 oder "X-720776" durchsucht (Suchzeitpunkt: 20. November 2023). Die verwendeten Suchbegriffe wurden als Synonym für relevante Studien verwendet. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft. Auf die Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie bei der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde gemäß VerFO in Anhang 4-B verzichtet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche

Die in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien zunächst von zwei Personen unabhängig voneinander nach Titel und Abstract auf ihre Relevanz hin geprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst. Publikationen, die auf diese Weise nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, wurden im Folgenden im Volltext gesichtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Diskrepanzen wurden in diesem Schritt ebenfalls durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst.

Die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C hinterlegt.

Suche in Studienregistern

Die in der Studienregistersuche identifizierten Datenbankeinträge wurden unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person, aufgelöst. Als relevant identifizierte Studien wurden dem Studienpool hinzugefügt (Abschnitt 4.3.1.1.5).

Die Liste der ausgeschlossenen Studien unter Angabe des Ausschlussgrundes ist in Anhang 4-D hinterlegt. Auf eine Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus den Recherchen auf der Seite der AMIce und der EMA in Anhang 4-D wurde gemäß VerfO verzichtet.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die bei der Suche auf der Internetseite des G-BA identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion, falls notwendig unter Hinzunahme einer dritten Person, aufgelöst und relevante Studien dem Studienpool (Abschnitt 4.3.1.1.5) hinzugefügt.

Auf eine Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus der Recherche auf der Internetseite des G-BA in Anhang 4-D wurde gemäß VerfO verzichtet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studie erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotential auf Studienebene

In die Bestimmung des Verzerrungspotenzials flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und Prüfarzt ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im statistischen Analyseplan, Studienprotokoll, Studienbericht und Nachberechnungsdokumenten, in Publikationen zur Studie und den Studienregistereinträgen abgeglichen. Zudem wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und der Methodik sowie die Studiendurchführung wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung als niedrig wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zum Umsetzen des „Intent-to-Treat“ (ITT)-Prinzips, zur Prüfung auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Die dargestellten Daten wurden hinsichtlich ihrer Konsistenz, der Plausibilität der getätigten Aussagen und der Angemessenheit der statistischen Verfahren geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Informationen der eingeschlossenen RCT-Studie (PIONEER-Studie) wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 [20] in Anhang 4-E beschrieben. Hier wurden Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl an Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation sind in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Die PIONEER-Studie (RCT-Part; Teil 2 der Studie) wird als Grundlage für die frühe Nutzenbewertung von Avapritinib herangezogen. Es liegen Daten zum Datenschnitt vom 23. Juni 2022 vor, die in das Dossier einfließen. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes war die Rekrutierung der ISM-Patienten bereits abgeschlossen [5].

4.2.5.2.1 Analysepopulationen

Die folgenden Analysepopulationen werden für die PIONEER-Studie für die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1) herangezogen:

Intent-to-Treat (ITT) Population

Die ITT-Population der Studie umfasst alle randomisierten Patienten unabhängig davon, ob sie eine Studienmedikation erhalten haben oder nicht [5].

Per-Protocol- (PP) Population (nur Teil 2 und Teil 3)

Die PP-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten [5]:

- Nachweis von ISM gemäß den WHO-Diagnosekriterien, einschließlich der zentralen pathologischen Untersuchung des Knochenmarks;
- Keine wesentlichen Verstöße gegen die Einschlusskriterien (Nr. 2, 3, 6) oder Ausschlusskriterien (Nr. 1, 5, 18) gemäß Studienprotokoll [7];
- Teil 1 oder Teil 2: TSS Baseline ≥ 28 ;
- Patient hat kein falsches Studienmedikament zu irgendeinem Zeitpunkt während Teil 2 der Studie erhalten (d. h., der Placebo-Patient erhielt versehentlich Avapritinib oder umgekehrt);
- Patient hat keine gleichzeitige Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-Behandlung erhalten.

Safety-Population

Die Safety-Population der Studie umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib oder Placebo erhalten haben [5].

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Daten für die PP-Population verwendet.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die PIONEER-Studie werden die in der Tabelle 4-4 aufgelisteten Patientencharakteristika dargestellt.

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika der PIONEER-Studie

Parameter	Unterteilung	Statistische Maße
Alter (Jahre)	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Altersgruppe	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	N n (%)
Geschlecht	weiblich männlich	N n (%)
Ethnie	hispanisch oder Latino nicht hispanisch oder Latino fehlend	N n (%)
Herkunft	asiatisch weiß unbekannt andere	N n (%)

Parameter	Unterteilung	Statistische Maße
Größe (cm)	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Gewicht (kg)	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Body-Mass-Index (BMI; kg/m ²)	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Region	Nordamerika Europa	N n (%)
Land	Belgien, Kanada, Schweiz, Deutschland, Dänemark, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweden, USA	N n (%)
Baseline ISM-SAF TSS (0-110)	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
ISM Schwere anhand ISM-SAF TSS zur Baseline	≥ 42 (schwer) < 42 (mittelschwer)	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Serum Tryptasekonzentration (ng/ml) zur Baseline	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
KIT-D816V-Mutationslast im Blut bestimmt anhand der MAF mittels ddPCR (zentraler Test)	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Krankheitslast der Mastzellen im KM (zentrale Pathologieuntersuchung) (% MC im KM)	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline GI-Domäne Score des ISM-SAF (0-30)	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline Haut-Domäne Score des ISM-SAF (0-30)	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline neurokognitives Symptomcluster des ISM-SAF (0-30)	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)

Parameter	Unterteilung	Statistische Maße
Leitsymptom (am schwersten) des ISM-SAF zur Baseline	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Leit Domänen- /neurokognitiver Symptom-cluster-Score (am schwersten) des ISM-SAF zur Baseline	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Begleitender BSC Gebrauch zur Baseline	keine	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Anzahl der Mastzellen in der Haut (Anzahl/mm ²) (zentraler Test)	läsional	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Anzahl der Mastzellen in der Haut (Anzahl/mm ²) (zentraler Test)	nicht-läsional	N Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Vorherige Mastozytose-Therapie	keine	N n (%)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

4.2.5.2.2.1 Morbidität

4.2.5.2.2.1.1 Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF

Operationalisierung

Der ISM-SAF (Tabelle 4-5) ist ein 12-Item umfassender patientenberichteter Fragebogen, der den Schweregrad von elf ISM-Symptomen innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden und einer 11-stufigen numerischen Bewertungsskala beurteilt. Dabei geht die Skala von 0 = kein Anzeichen/Symptom bis zu 10 = schlimmstes vorstellbares Anzeichen/Symptom. In einem zusätzlichen Item werden die Patienten gebeten die Häufigkeit von Diarrhoe in den letzten 24 Stunden anzugeben. Die folgenden elf krankheitsspezifischen ISM-Symptome werden im Fragebogen von den Patienten bewertet:

- Knochenschmerzen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Flecken auf der Haut
- Juckreiz
- Hitzewallungen
- Erschöpfung
- Schwindelgefühl
- Gehirnnebel
- Kopfschmerzen
- Diarrhoe

Mit dem ISM-SAF werden Scores für jedes Item erzeugt, für die GI-, neurokognitive und Haut-Domäne, sowie einen TSS. Die Haut-Domäne umfasst die Items für Flecken auf der Haut, Juckreiz und Hitzewallungen und reicht von 0 bis 30. Die GI-Domäne schließt die Items für Bauchschmerzen, Übelkeit und Diarrhoe mit ein und reicht von 0 bis 30. Die Gruppe der neurokognitiven Symptome umfasst die Items für Gehirnnebel, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl mit einem Punktbereich zwischen 0 und 30. Der TSS wird aus allen elf Symptomen bzw. Items errechnet und hat einen Punktbereich zwischen 0 und 110. Wenn ein Item-Score fehlt, wird an dem Tag die dazugehörige Domäne und der TSS als „fehlend“ eingetragen. Eine höhere Punktzahl bei den Scores zeigt eine schwerere Symptomatik an [5, 8, 21].

Zusätzlich wird das Leit- (schwerste) Symptom und die Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster erhoben. Dabei bezieht sich der Score für das Leit- (schwerste) Symptom auf das einzelne Symptom mit dem höchsten Score zur Baseline bei jedem Patienten. Der C7D1-Score für Teil 2 des Leit- (schwersten) Symptoms bezieht sich auf den C7D1-Score für dieses Symptom. Wenn zwei oder mehr Symptome zur Baseline die gleiche Punktzahl haben, kann ein Patient zu mehreren Leit- (schwersten) Symptomen gezählt werden [8]. Für Patienten mit mehreren Leit- (schwersten) Symptomen oder Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster wird der Durchschnitt der Veränderung zur Baseline verwendet.

Tabelle 4-5: ISM-SAF Fragebogen

Frage	Skala
1. Wie stark waren Ihre schlimmsten Knochenschmerzen in den vergangenen 24 Stunden?	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Keine Knochenschmerzen Schlimmste vorstellbare Knochenschmerzen</p>
2. Wie stark waren Ihre schlimmsten Bauchschmerzen in den vergangenen 24 Stunden?	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Keine Bauchschmerzen Schlimmste vorstellbare Bauchschmerzen</p>
3. Wie stark war Ihre schlimmste Übelkeit in den vergangenen 24 Stunden?	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Keine Übelkeit Schlimmste vorstellbare Übelkeit</p>
4. Wie stark waren die Flecken auf Ihrer Haut in den vergangenen 24 Stunden im schlimmsten Zustand?	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Keine Flecken Schlimmste vorstellbare Flecken</p>
5. Wie stark war Ihr schlimmster Juckreiz in den vergangenen 24 Stunden?	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Kein Juckreiz Schlimmster vorstellbarer Juckreiz</p>
6. Wie stark waren Ihre schlimmsten Hitzewallungen in den vergangenen 24 Stunden?	<p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Keine Hitzewallungen Schlimmste vorstellbare Hitzewallungen</p>

Frage	Skala
7. Wie stark war Ihre schlimmste Erschöpfung in den vergangenen 24 Stunden?	<p style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p style="text-align: center;">□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □</p> <p>Keine Erschöpfung Schlimmste vorstellbare Erschöpfung</p>
8. Wie stark war Ihr schlimmstes Schwindelgefühl in den vergangenen 24 Stunden?	<p style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p style="text-align: center;">□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □</p> <p>Kein Schwindelgefühl Schlimmstes vorstellbares Schwindelgefühl</p>
9. Wie groß waren in den vergangenen 24 Stunden Ihre Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder sich an Dinge zu erinnern (Gehirnnebel)?	<p style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p style="text-align: center;">□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □</p> <p>Keine Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder sich an Dinge zu erinnern (Gehirnnebel) Schlimmste vorstellbare Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder sich an Dinge zu erinnern (Gehirnnebel)</p>
10. Wie stark waren Ihre schlimmsten Kopfschmerzen in den vergangenen 24 Stunden?	<p style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p style="text-align: center;">□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □</p> <p>Keine Kopfschmerzen Schlimmste vorstellbare Kopfschmerzen</p>
11. Wie oft hatten Sie in den vergangenen 24 Stunden Durchfall? <i>[Wenn der Patient "0" auswählt, muss Frage 12 nicht beantwortet werden]</i>	<p>_____</p> <p>(Patient gibt Zahl an)</p>
12. Wie stark war Ihr schlimmster Durchfall in den vergangenen 24 Stunden?	<p style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p style="text-align: center;">□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □</p> <p>Kein Durchfall Schlimmster vorstellbarer Durchfall</p>
<p>Quelle: Studienprotokoll der PIONEER-Studie [7]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Der Patient füllte den ISM-SAF über ein mobiles Endgerät täglich für 4 Wochen aus, beginnend mit dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung [8]. Während dieser Zeit wurde die BSC-Medikation optimiert und stabilisiert. Der ISM-SAF wurde für weitere 14 Tage täglich ausgefüllt, um den TSS-Score für die Eignung zur Teilnahme an der Studie zu berechnen, welche auf Grundlage der ISM-SAF-Symptomschwelle von ≥ 28 vs. < 28 ermittelt wurde. Nachdem die Eignung für die ISM-SAF-Symptome bestätigt wurde, konnte die Screening-Bewertung und die zentrale Überprüfung, die bis zu acht Wochen dauern kann, beginnen [5, 8].

Die Baseline-Symptome wurden 14 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments oder Placebos gesammelt und verwendet, um den Baseline-TSS zu errechnen. Der TSS an jedem Tag wurde als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS vor diesem Tag berechnet. Zum Beispiel ist der Baseline-TSS der 14-Tage-Durchschnitt des TSS von C1D-14 bis C1D-1 [8]. Für die Berechnung des 14-Tage-Durchschnitts müssen mindestens sieben Tages-Scores vorhanden sein [5, 8, 21].

Der ISM-SAF wurde von den Patienten täglich bis zum Abschluss von Teil 2 ausgefüllt [8].

Im Dossier wird für den primären Endpunkt des 2. Teils der Studie die mittlere Veränderung des ISM-SAF-TSS von Baseline bis C7D1 dargestellt. Zusätzlich wird die Veränderung der GI- und Hautdomäne, des neurokognitiven Symptomclusters, der Einzel-Items und der Leit-(schwersten) Symptome und Leit-(schwerste) Domänen/Symptomcluster von Baseline bis C7D1 gezeigt. Des Weiteren wird der Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen und ≥ 30 %igen Reduktion des ISM-SAF-TSS bei C7D1 dargestellt. Zusätzlich wird für den TSS und die Domänen/Symptomcluster-Scores der Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Veränderung der Skalenspannweite bei C7D1 im Vergleich zur Baseline gezeigt.

Patientenrelevanz

Patienten mit ISM leiden lebenslang unter beeinträchtigenden Beschwerden, die zum Großteil durch eine vermehrte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren ausgelöst werden. Zu diesen Symptomen zählen Nahrungsmittel- und Medikamentenunverträglichkeiten, Beschwerden des Gastrointestinaltrakts sowie Osteopenie/Osteoporose. Auch die betroffene Haut der Patienten, welche durch Juckreiz, Flush und Urtikarien ausgezeichnet ist, ist ein maßgebliches Charakteristikum der Erkrankung [9]. Zusätzlich treten bei den Patienten zum Teil lebensbedrohliche Anaphylaxien auf, welche unter anderem durch Hymenopterenengift-Allergien hervorgerufen werden. Durch die langanhaltenden, wiederkehrenden und bis zu lebensbedrohlichen Symptome und die teilweise lange nicht diagnostizierte Erkrankung leiden die Patienten unter psychischen Belastungen, welche medikamentös behandelt werden müssen [9, 22]. Das primäre Behandlungsziel für Patienten mit ISM ist daher die Reduzierung der Symptome und die Verbesserung der Lebensqualität [10-12].

Der ISM-SAF-Fragebogen wurde von Blueprint Medicines zusammen mit Adelphi Values speziell für Patienten mit ISM entwickelt [5]. Die Validierung erfolgte sowohl anhand einer prospektiven Beobachtungsstudie [23] als auch anhand des Dosisfindungsteils (Teil 1) der PIONEER-Studie [5, 21], welcher im Rahmen des zugrundeliegenden Dossiers nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Der Fragebogen ermöglicht eine tägliche Bewertung von krankheitsspezifischen Symptomen der ISM durch den Patienten selbst, sodass es keiner subjektiven Interpretation durch eine weitere Person benötigt. Eine Beurteilung der Veränderung der Symptomatik kann aufgrund der täglichen Erhebung zusätzlich erfolgen.

Eine Verbesserung von krankheitsspezifischen Symptomen, die einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben, ist entscheidend für den Gesundheitszustand des Patienten, weshalb der Endpunkt als patientenrelevant zu bewerten ist. In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2020-B-097) wurde bestätigt, dass die Erhebung von Endpunkten zu den krankheitsspezifischen Symptomen der ISM, zu denen Juckreiz, Flush (Hitzewallung), Urtikaria, Übelkeit, Diarrhoe, Fatigue und Schmerzen zählen, als patientenrelevant zu bewerten sind [15].

Validierung anhand einer prospektiven Beobachtungsstudie [23]

Der ISM-SAF-Fragebogen wurde von Blueprint Medicines in Zusammenarbeit mit Adelphi Values entwickelt, um die krankheitsspezifischen Symptome von Patienten mit ISM und den Einfluss von Avapritinib auf die Verbesserung der Symptomschwere spezifisch bewerten zu können [21, 24].

Die Validierung anhand der prospektiven Beobachtungsstudie, schloss 103 Patienten mit ISM, davon 56 mit einer ärztlich bestätigten ISM-Diagnose, ein [23]. Die Ergebnisse der Beobachtungsstudie haben gezeigt, dass die Anwendung des ISM-SAF aufgrund seiner inhaltlichen Validität [24], es ermöglicht, zuverlässige und Konstrukt-valide Ergebnisse zu generieren [23].

Insbesondere die Schätzungen der internen Konsistenz (α) für den TSS zeigten eine hohe Reliabilität und sind, obwohl sie für die GI- und die Hautdomäne niedriger sind, trotzdem zufriedenstellend. Darüber hinaus lieferten die:

1. „Test-Retest“-Reliabilität (alle intra-class correlation coefficients (ICCs) $\geq 0,86$),
2. die Konstruktvalidität (z. B. wiesen Korrelationsanalysen darauf hin, dass die ISM-SAF-Scores stärker mit Variablen korrelierten, die Symptome und die körperliche Funktion bewerteten, und weniger stark mit Variablen, die mit entfernteren Krankheitsauswirkungen in Verbindung standen)
und
3. die Analysen zu bekannten Gruppen (z. B. TSS, GI- und Hautdomänen unterschieden sich in klinisch eindeutigen Gruppen, welche durch den PGIS, SF12v2[®] und MC-QoL spezifiziert wurden)

Ergebnisse, die die gute Eignung der ISM-SAF-Scores unterstützten.

Zudem wurde in dieser Studie ein Schwellenwert des ISM-SAF-TSS für die Unterscheidung zwischen ISM-Patienten mit milden und mittelschweren bis schweren Symptomen evaluiert. Ein zweiwöchentlicher ISM-SAF-TSS-Schwellenwert zwischen 21 und 28 wurde zu Screening-Zwecken in der zulassungsrelevanten klinischen Phase-II-Studie BLU-285-2203 aufbauend auf Receiver Operating Characteristic (ROC) Analysen, vorgeschlagen. Innerhalb dieses Entscheidungsspielraum wurde 28 als konservativerer Wert ausgewählt [23]. Dieser Schwellenwert wurde schlussendlich auch für die PIONEER-Studie verwendet.

Validierung basierend auf PIONEER-Studie [21]

Im Rahmen der Validierung des ISM-SAF Fragebogens in Teil 1 der PIONEER-Studie, einer dreigeteilten, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II Studie zur ISM, wurde der Fragebogen täglich von den Patienten ausgefüllt und daraus ein 14-Tage-Durchschnitt von der Bewertung der Symptomschwere errechnet. An der Validierung nahmen 38 Patienten teil, von denen < 3 % (n = 1) einen fehlenden zweiwöchentlichen Itemwert bei C3D1 und C4D1 aufwiesen [21].

Analysen

Alle Analysen wurden mit SAS 9.4 durchgeführt und haben sich auf die Evaluation der Performanz des ISM-SAF fokussiert [21]. Es erfolgte keine Imputation für fehlende Daten. Die Validierungsanalysen wurden mit Daten berechnet, die an C1D1, C3D1, C4D1 und für die „Test-Retest“-Reliabilität noch zusätzlich an C1D15 erhoben wurden.

Stichprobe

Es wurden deskriptive Statistiken zu Alter, Geschlecht und Herkunft anhand der Teilnehmerpopulation, berechnet.

Score-Verteilung

Die Verteilungen der ISM-SAF-Scores auf Item- und Domänenebene wurden im Hinblick auf die Verwendung der gesamten Skala durch die Befragten sowie auf Boden- und Deckeneffekte untersucht.

Inter-Item-Korrelation

Inter-Item-Korrelationen wurden ausgewertet, um das Ausmaß zu charakterisieren, inwieweit die Ergebnisse eines Items einer Domäne des ISM-SAF mit den Ergebnissen eines anderen Items innerhalb der gleichen Domäne in Beziehung stehen [21].

Zur Baseline waren die GI-Items (Bauchschmerzen, Übelkeit, und Durchfall) moderat bis stark miteinander korreliert ($r = 0,46$ bis $0,83$). Auch bei den Haut-Items (Flecken, Juckreiz und Hitzegefühl) wurde eine moderate bis starke Korrelation beobachtet ($r = 0,46$ bis $0,76$). Die GI-Items und andere Items zur Symptomschwere (Knochenschmerzen, Erschöpfung, Schwindel, Benommenheit und Kopfschmerzen) waren zur Baseline moderat bis stark miteinander korreliert ($r = 0,41$ bis $0,67$), mit Ausnahme von Bauchschmerzen und Übelkeit mit Knochenschmerzen ($r = 0,28$) und der Schweregrad der Diarrhoe mit Kopfschmerzen ($r = 0,13$). Die Haut-Items und andere Items zur Symptomschwere zeigten zur Baseline kleine bis mittlere Korrelationen ($r = 0,11$ bis $0,42$). Eine Ausnahme stellt das Item "Flecken" dar, das einen negativen und vernachlässigbaren bis geringen Zusammenhang mit anderen Symptom-Items aufwies ($r = -0,26$ bis $-0,07$). Darüber hinaus standen die Haut-Items in vernachlässigbarem bis moderatem Zusammenhang mit den GI-Items ($r = -0,02$ bis $0,44$). Wie erwartet, zeigten die Ergebnisse eine starke Korrelation zwischen der Häufigkeit von Diarrhoe und den Schweregrad-Items ($r = 0,72$ bei Baseline). An den späteren Erhebungszeitpunkten wurde aufgrund eines größeren Wertebereichs eine allgemein erhöhte Korrelation zwischen den Items festgestellt [21].

Reliabilität

Reliabilitätseinschätzungen beschreiben die Konsistenz und Reproduzierbarkeit eines bestimmten Satzes von Ergebnissen, die durch die Anwendung eines Fragebogens in einer bestimmten Zielpopulation und Anwendungsgebiet erhoben wurden [21].

Die errechneten 14-Tage-Durchschnittswerte für den TSS und die GI- und Haut-Domäne erfüllten das Kriterium der internen präspezifizierten Konsistenz-Reliabilität ($\alpha > 0,70$) mit Werten zwischen $0,72$ und $0,86$. Das Entfernen von Items aus der Berechnung des TSS führte nicht zu einer nennenswerten Erhöhung des α -Koeffizienten. Die Streichung des Items zum Schweregrad der Diarrhoe und des Items zu den Flecken auf der Haut hat allerdings zu einer Erhöhung des Cronbachs Alpha für jeweils die GI- ($\alpha = 0,91$) und Haut-Domäne ($\alpha = 0,87$) geführt. Außerdem erfüllten alle erhobenen Item- und Domänen-Scores und der TSS das Kriterium für eine adäquate „Test-Retest“-Reliabilität ($ICC > 0,7$) mit Werten zwischen $0,741$ und $0,986$ [21].

Validität

Validität wird definiert als der Nachweis, dass die Beziehungen zwischen Items, Domänen und Konzepten mit a priori aufgestellten Hypothesen über logische Beziehungen übereinstimmen, die bei Messungen verwandter Konzepte oder Scores in ähnlichen oder unterschiedlichen Patientengruppen bestehen sollen [25]. In diesem Zusammenhang bewertet die Konstrukt-bezogene Validität die Assoziation zwischen Konzepten einer bestimmten Bewertung und anderen Bewertungen (d. h. es sollten einigermaßen starke Assoziationen zwischen verwandten Konzepten und geringe Assoziationen zwischen nicht verwandten Konzepten bestehen). Die Konstrukt-bezogene Validität der zweiwöchentlichen ISM-SAF-Scores wurden bewertet, indem Korrelationskoeffizienten zwischen ihnen und anderen klinischen PRO-Bewertungen zur Baseline, C3D1 und C4D1 erstellt wurden. Zusätzlich wurde eine „known-group“-Analyse durchgeführt, um das Ausmaß zu charakterisieren, in dem die ISM-SAF-Scores zwischen Patientengruppen unterscheiden können, von denen angenommen wird, dass sie klinisch unterschiedlich sind. Bekannte Gruppen wurden zur Baseline durch PGIS, EQ-5D-5L VAS, MC-QoL und SF-12 spezifiziert [21].

Im Allgemeinen korrelierten die zweiwöchentlichen ISM-SAF Ergebnisse mit Ergebnissen aus anderen Fragebögen mit einem gleichen oder ähnlichen Konzept. Bei C4D1 waren die zweiwöchentlichen ISM-SAF Domänen-Scores und der TSS stärker ($r = 0,382$ bis $0,881$) mit den PGIS- und MC-QoL-Symptom- und Haut-Scores korreliert als mit weiter entfernten Konzepten. Die Korrelation mit anderen Messinstrumenten war generell stärker für den TSS als für die GI- und Haut-Domänen. Eine Ausnahme bildete dabei die Korrelation mit der Hautdomäne des MC-QoL, die erwartungsgemäß am stärksten mit der Hautdomäne des ISM-SAF war [21].

Die ermittelten ISM-SAF-TSS, waren in der Lage, zwischen klinisch eindeutigen Gruppen zu unterscheiden, was sich in deutlich unterschiedlichen Scores in der hypothetischen Richtung zeigte (d. h. Teilnehmer mit stärkeren Symptomen, bewertet durch den PGIS, den EQ-5D VAS, die MC-QoL-Symptome und den SF-12 PCS, erzielten auch höhere Werte im ISM-SAF). Bei der GI- und Haut-Domäne entwickelten sich die Werte der meisten Gruppen ebenfalls in die hypothetische Richtung, obwohl die Unterschiede nicht immer signifikant waren. In Fällen, in denen die Mittel- und Medianwerte für die GI- und Haut-Domäne zwischen benachbarten Schweregradgruppen ähnlich waren, waren Abweichungen von den Hypothesen wahrscheinlich auf die begrenzte Stichprobengröße zurückzuführen [21].

Sensitivität für Veränderungen

Die Bestimmung der Sensitivität für Veränderung wurde anhand der mittleren Veränderung und der damit verbundenen Effektgröße der zweiwöchentlichen ISM-SAF-Scores, sowie der Korrelationen zwischen den ISM-SAF-Veränderungswerten und den Veränderungswerten anderer Messinstrumente, vorgenommen. Es wurde davon ausgegangen, dass Verbesserungen (oder Verschlechterungen) in den ISM-SAF-Scores mit Verbesserungen (oder Verschlechterungen) in anderen dazugehörigen verwendeten Messinstrumenten übereinstimmen [21].

Alle ISM-SAF-Scores waren sensitiv für Veränderungen, was sich in einem Rückgang der Veränderungswerte von Baseline zu C4D1 zeigte. Die Ergebnisse zeigten außerdem, dass von Baseline zu C4D1 die Veränderungswerte der Haut-, GI- und TS-Scores mit den jeweils anderen stark korrelieren ($r \geq 0,5$) sowie moderat bis stark mit den Veränderungswerten des PGIS, EQ-5D-5L VAS, SF-12, MC-QoL Domäne und Gesamtscore sowie dem PGIC korrelieren. Dies zeigte auch eine Sensitivität für Veränderungen an [21].

Insgesamt ließen sich eine Inter-Item-Korrelation und Reliabilität der Domänen-Scores und des TSS des ISM-SAF zeigen. Weiterhin konnten Korrelationen der Domänen-Scores und des TSS zu weiteren Fragebögen, wie dem PGIS, EQ-5D-5L VAS, MC-QoL und SF-12 nachgewiesen werden. Eine Differenzierung anhand von vorher festgelegten Gruppen war mit den Domänen-Scores und TSS des ISM-SAF möglich. Zudem weist der Fragebogen eine Sensitivität für Veränderungen auf. Die Entwicklung und psychometrische Bewertung des ISM-SAF wurde abgeschlossen und die Ergebnisse hiervon bereits publiziert [21].

Interpretation von Scores

Die Analyse der Score-Interpretation gibt Aufschluss darüber, welche Bedeutung der durch einen PRO-Fragebogen ermittelten Veränderung zugeschrieben wird. Verteilungsbasierte Methoden nutzen die beobachtete Verteilung der Daten, um Schätzungen der minimal important difference (MID) zu generieren, d. h. der Differenz zwischen den Mittelwerten zweier Behandlungsgruppen, die als klinisch relevant angesehen werden kann [26, 27]. Zwei verteilungsbasierte Analysen wurden hier für die zweiwöchentlichen ISM-SAF-Scores verwendet:

- 1) $\frac{1}{2}$ Standardabweichung (SD) zur Baseline
- 2) Standardmessfehler (SEM).

Anker-basierte Methoden verwenden externe Kriterien (PGIS), um die Patienten in Gruppen einzuteilen, die jeweils eine a priori festgelegte Veränderungsgruppe widerspiegeln (z. B. keine Veränderung, positive Veränderung oder negative Veränderung) und wurden eingesetzt, um Schätzungen der clinical important response (CIR) zu erstellen, die Rückschlüsse auf die Bedeutung der beobachteten Veränderungen innerhalb einer Person in den ISM-SAF-Scores [27, 28].

CIR-Kandidatenschätzungen wurden mit Hilfe von anker-basierten Methoden auf der Grundlage von Änderungen der ISM-SAF-Scores für diejenigen Patienten erstellt, die sich im PGIS von Baseline bis C3D1 und C4D1 verbessert hatten. Auf der Grundlage der Obergrenze des Schätzbereichs für die individuelle prozentuale Abnahme (d. h. 29,4 % für die TSS unter Verwendung des PGIS-Ankers bei C4D1) wurde eine individuelle prozentuale Abnahme der TSS um 30 % als konservative Schätzung gewählt, um die CIR oder Verbesserung auf individueller Ebene für zukünftige Wirksamkeitsanalysen darzustellen [21].

Zusammenfassung der Validierung des ISM-SAF

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der ISM-SAF zuverlässige und konstruktvalide Ergebnisse liefert, die in der Lage sind, zwischen klinisch unterschiedlichen Gruppen zu unterscheiden, wenn er in der Zielpatientenpopulation eingesetzt wird. Diese Ergebnisse sowie die solide Entwicklungsgeschichte des ISM-SAF, einschließlich der Überprüfung, Kommentierung und des Inputs von Vertretern der Food and Drug Administration (FDA)-Abteilung, und der Nachweis der Inhaltsvalidität unterstützen die Verwendung des ISM-SAF in klinischen Studien zur Bewertung von ISM-Behandlungen gemäß den Zielen der Produktkennzeichnung. Darüber hinaus unterstützen diese Studienergebnisse die Verwendung des ISM-SAF als Instrument für Studieneingangskriterien (unter Verwendung eines zweiwöchentlichen TSS zwischen 21 und 28 als potenzieller Grenzwert) für zukünftige klinische Studien [23].

Der Fragebogen wurde unter Einbeziehung von Patientenbefragungen, von Experten gesichteter Literatur sowie klinischer Expertise entwickelt [24]. Aufgrund der dargestellten Validierung ist die Aussagekraft des Fragebogens als valide anzusehen.

4.2.5.2.2.1.2 Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration

Operationalisierung

Blutproben wurden entnommen, um die SM-Diagnose zu bestätigen und die Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration im Vergleich zur Baseline während der Behandlung mit dem Studienmedikament zu bestimmen [5, 7]. Die Serum-Tryptase wurde beim Screening (für die Randomisierung), bei C1D1 und D1 jedes Zyklus bis zu C7D1 in Teil 2 in einem zentralen Labor ermittelt [8]. Für Teil 2 wurden mit Ausnahme der Screening-Tryptase, die zu Zwecken der Stratifizierung entblindet wurde, alle anderen zentralen Tryptase-Ergebnisse für die Prüfarzte und den Sponsor verblindet. Die Tryptase-Ergebnisse wurden für Patienten in Teil 1, die in Teil 3 übergegangen sind, entblindet. Für Patienten aus Teil 2 wurden die Tryptase-Ergebnisse verblindet, bis alle Patienten in Teil 3 übergegangen sind. Zu diesem Zeitpunkt konnten die Tryptase-Ergebnisse entblindet werden [5, 7].

Die Veränderungen der Serum-Tryptase von Baseline bis zu D1 jedes Zyklus bis C7 in Teil 2 werden dargestellt. Zusätzlich wird der Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der Serum-Tryptase bei C7D1 gezeigt [8].

Patientenrelevanz

Tryptase ist eine Serinprotease, die hauptsächlich von Mastzellen produziert wird und in größeren Mengen in den Granula der Mastzellen gespeichert werden kann. Durch eine vermehrte Aktivierung der Mastzellen kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung der Tryptase aus den Granula. Der Serum-Tryptasespiegel übersteigt bei den meisten Patienten mit SM 20 ng/ml. Dieses stellt ein Nebenkriterium der WHO zur Diagnose der SM dar [9]. Des Weiteren korreliert die Serum-Tryptasekonzentration mit der Gesamtbelastung der Mastzellen und deren Aktivierung und korreliert direkt mit der beeinträchtigten Lebensqualität der Patienten [9, 13]. Die Reduktion der Serum-Tryptase-Werte kann als Indikator des Behandlungserfolgs der Patienten dienen und eignet sich als Parameter für das Monitoring der Erkrankung.

Die Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration ist mit einer Reduktion der Krankheitslast und einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten verbunden, weshalb der Endpunkt gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (Am-NutzenV) als patientenrelevant zu bewerten ist [29].

Validierung

Die Serum-Tryptase wurde von einem zentralen Labor bestimmt und ausgewertet und wurde somit unabhängig von subjektiven Einschätzungen der behandelnden Personen erhoben. Zudem wurden die Veränderungen dieser Werte zu mehreren Zeitpunkten während der Studie erhoben und es ist im zeitlichen Verlauf eine Veränderung der Werte feststellbar. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden.

4.2.5.2.2.1.3 Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast im Blut

Operationalisierung

Um den prozentualen Anteil der KIT-D816V mutierten Genloci (MAF) im Blut zu ermitteln, wurden Blutproben beim Screening (Baseline), bei C1D1 und D1 jedes Zyklus bis zu C7D1 in Teil 2 entnommen und in einem zentralen Labor mittels Droplet Digital Polymerase Chain Reaction (ddPCR) gemessen [8]. Beim Screening musste eine KIT-D816V-Blutprobe entnommen und vor Ort bis Zyklus 1 Tag -28 analysiert werden, um eine Evaluation der ISM-Diagnose durch die zentrale Pathologie zu gewährleisten. Alle Post-Baseline Proben wurden in einem zentralen Labor analysiert [5, 7]. Die Ergebnisse der KIT-D816V-Allellast nach dem Screening wurden für Patienten in Teil 2 verblindet, bis alle Patienten in Teil 3 übergegangen sind [5, 7].

Die Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast im Blut von Baseline bis zu D1 jedes Zyklus bis C7 in Teil 2 werden dargestellt. Zusätzlich wird der Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der KIT-D816V MAF bei C7D1 oder nicht detektierbar ($< 0,02$ %) für Patienten mit detektierbarer Mutation zur Baseline gezeigt [8].

Patientenrelevanz

Bei 80 - 95 % der SM-Patienten ist eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) nachweisbar [9]. Die KIT-D816V-Mutationslast ist ein Marker für die gesamte Krankheitslast der Patienten und der quantitative Nachweis durch eine PCR hat sich als diagnostisches Kriterium in der SM etabliert [30]. Die Bestimmung der KIT-D816V-Mutationslast in KM-Aspiraten und peripherem Blut ist neben dem Diagnosekriterium auch ein wichtiger Verlaufsparemeter für die Prognose der Erkrankung, da eine Verbindung zwischen der Mutationslast in den Mastzellen und der Symptombelastung der Patienten vorliegt [9]. Daher ist die qualitative und quantitative Bestimmung der Mutationslast entscheidend für die Diagnose und das Therapieansprechen [31].

Die Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast stellt einen messbaren Indikator des Behandlungserfolgs dar und ist mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik, dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten und somit gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten [29].

Validierung

Die Messung der Mutationslast erfolgte in einem zentralen Labor mittels ddPCR und kann daher als valide angesehen werden.

4.2.5.2.2.1.4 Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark

Operationalisierung

Die Knochenmarksbiopsie und ein Knochenmarkaspirat wurden beim Screening (Baseline) entnommen, um die Diagnose der ISM zu bestätigen und die prozentuale Mastzell-Infiltration vor der Behandlung zu quantifizieren [5, 7, 8]. Da die Anzahl der Mastzellen im KM bei ISM im Allgemeinen niedrig ist und sich im Laufe der Zeit ohne zytoreduktive Therapie nicht wesentlich verändert, konnte eine Archivprobe sowohl zur Bestätigung der Diagnose als auch zur Quantifizierung der MC verwendet werden, wenn sie innerhalb von 24 Wochen vor dem voraussichtlichen C1D1 entnommen und bei der zentralen Pathologieuntersuchung als zufriedenstellend beurteilt wurde [5, 7]. Ein zentrales Pathologielabor mit Fachkenntnissen auf dem Gebiet der Mastzell-Erkrankungen bearbeitete alle histopathologischen Proben und bestätigte die ISM-Diagnose vor der Aufnahme des Patienten in die Studie. Es war keine lokale Beurteilung der Diagnose erforderlich, da alle Beurteilungen im zentralen Pathologielabor durchgeführt wurden. Die zentrale Untersuchung war verblindet [5]. Die Biopsie wurde nach C4D1 (Teil 1) und C7D1 (Teil 2) wiederholt und zur Überprüfung an das zentrale Pathologielabor geschickt, um das Ansprechen der Mastzellen im Knochenmark (d. h. die Verringerung der MC-Infiltrate) zu beurteilen [5, 7, 8]. Die Knochenmark-Mastzell-Ergebnisse wurden für die Patienten in Teil 2 verblindet, bis alle Patienten in Teil 3 übergegangen sind [5, 7].

Die Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark von Baseline bis C7D1 in Teil 2 wird im Dossier dargestellt. Zusätzlich wird für Teil 2 der Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der Mastzellen im Knochenmark bei C7D1 oder ohne Aggregate bei Patienten mit Aggregaten zu Studienbeginn dargestellt [8].

Patientenrelevanz

Charakteristisch für die SM ist eine pathologische Anhäufung von meist spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und anderen Organen [9]. Die Reduktion der Mastzellen oder sogar die vollständige Beseitigung der Mastzellaggregate im Knochenmark ist mit einer Reduktion der Krankheitslast und einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten verbunden. Der Endpunkt ist aufgrund der Korrelation mit der Verbesserung der Lebensqualität gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten [29].

Validierung

Alle entnommenen Knochenmarksproben der Patienten wurden zentral von einem unabhängigen Pathologielabor untersucht und bewertet. Die Erhebung des Endpunkts wird daher als valide bewertet.

4.2.5.2.2.1.5 EQ-5D-5L VAS

Operationalisierung

Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des patientenberichteten Gesundheitszustandes [5, 8]. Der EQ-5D-5L besteht aus zwei Komponenten: der Beschreibung des Gesundheitszustandes und der Bewertung. Die erste Komponente des EQ-5D-5L beinhaltet Fragen zu den fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unwohlsein und Angst/Depression [8]. Der Schweregrad für jede Dimension wird auf einer 5-Punkte-Skala (1-5) bewertet, entweder in Bezug auf die Fähigkeit (von "keine Probleme" bis "unfähig", eine Aktivität auszuführen) oder Schweregrad (von "keine" bis "extrem"). Die zweite Komponente des EQ-5D-5L, EQ-5D-5L VAS ist eine visuelle, vertikale Skala, auf der der Patient seinen Gesundheitszustand selbst von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) einstuft [32]. Niedrigere Punktzahlen auf der EQ-5D-5L VAS deuten auf einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand hin [5, 8].

Der EQ-5D-5L wurde von den Patienten in Teil 2 der Studie bei jeder Visite bis C7D1 ausgefüllt [7]. Im Dossier werden die Ergebnisse für die Veränderung von Baseline bis C7D1 des EQ-5D-5L VAS gezeigt. Des Weiteren wird der Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung der Skalenspannweite der EQ-5D-5L VAS dargestellt.

Patientenrelevanz

Der EQ-5D-5L ist ein allgemein anerkanntes, standardisiertes und validiertes Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes [14]. Mittels der EQ-5D-5L VAS kann der aktuell selbstberichtete Gesundheitszustand von Patienten abgebildet werden. Der Gesundheitszustand wird von den Patienten direkt wahrgenommen und ist deshalb gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV unmittelbar patientenrelevant [29].

Validierung

Bei der EQ-5D-5L VAS handelt es sich um ein etabliertes, standardisiertes Instrument zur indikationsunabhängigen Erfassung des selbstberichteten Gesundheitszustands. Es wurde von der Forschungsgruppe EuroQol entwickelt und ist für die deutsche Bevölkerung validiert worden [33]. Die EQ-5D-5L VAS ist ein in klinischen Studien gebräuchliches Instrument und wurde auch bereits in der Erhebung des Gesundheitszustands von einer Vielzahl an unterschiedlichen Erkrankungen eingesetzt. Der G-BA hat die EQ-5D-5L VAS bereits in früheren Verfahren akzeptiert [14, 34, 35]. Die EQ-5D-5L VAS wird im vorliegenden Dossier der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

4.2.5.2.2.1.6 Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS

Operationalisierung

PGIC

Der PGIC ist eine Zwei-Item-Skala, mit der die Wahrnehmung der Krankheitssymptome (Aktivitätseinschränkungen, Symptome, Gefühle und allgemeine Lebensqualität) durch den Patienten bewertet wird [5]. Der PGIC wird häufig verwendet, um die Gesamtwahrnehmung des Patienten zu bewerten und einzuschätzen, ob eine Behandlung von Nutzen war. Bei dem ersten Item handelt es sich um eine 7-Punkte-Skala, die die Einschätzung des Patienten zur allgemeinen Verbesserung darstellt. Hierbei zeigen höhere Werte eine stärkere Verbesserung der Wahrnehmung der Krankheitssymptome durch die Patienten [5].

"Wie würden Sie die Veränderungen (falls vorhanden) seit Beginn der Behandlung in dieser Klinik in Bezug auf Aktivitätseinschränkungen, Symptome, Emotionen und allgemeine Lebensqualität im Zusammenhang mit Ihrer schmerzhaften Erkrankung beschreiben?"

- 1 = keine Veränderung (oder der Gesundheitszustand hat sich verschlechtert)
- 2 = fast gleichgeblieben, kaum Veränderungen
- 3 = ein wenig besser, aber keine spürbare Veränderung
- 4 = etwas besser, aber die Veränderung hat keinen wirklichen Unterschied gemacht
- 5 = moderat besser, und eine leichte, aber spürbare Veränderung
- 6 = besser und eine eindeutige Verbesserung, die einen echten und wertvollen Unterschied gemacht hat
- 7 = sehr viel besser und eine erhebliche Verbesserung, die den wesentlichen Unterschied ausgemacht hat

Mit dem zweiten Item wird der Patient gebeten, den Grad der Veränderung seit Beginn der Behandlung auf einer Skala von 0 bis 10 zu bewerten. Hierbei zeigen niedrigere Werte eine stärkere Verbesserung der Wahrnehmung der Krankheitssymptome durch die Patienten [7].

Das PGIC-Instrument wurde von den Patienten in Teil 2 der Studie bei jeder Visite bis C7D1 ausgefüllt [8]. Da der PGIC ausschließlich Änderungen bewertet, wurde er nicht zur Baseline erhoben. Im Dossier wird die Veränderung von C2D1 bis C7D1 in Teil 2 der Studie für beide Items gezeigt. Für das erste Item wird der Anteil der Patienten, die zu Studienende mindestens die Stufe 5, moderate Verbesserung zum Ausgangswert, erreicht haben und für das zweite Item, die VAS, wird der Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung der Skalenspannweite dargestellt.

PGIS

Das PGIS-Instrument ist eine Ein-Item-Skala, die die Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt anhand der folgenden Skala bewertet. Eine Reduktion der Werte stellt eine Verbesserung der Wahrnehmung der Krankheitssymptome durch den Patienten dar [5].

„Die Symptome meiner systemischen Mastozytose sind im Moment“:

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

Das PGIS-Instrument wurde von den Patienten in Teil 2 der Studie bei jeder Visite bis C7D1 ausgefüllt [8]. Im Dossier wird die Veränderung von Baseline bis C7D1 in Teil 2 der Studie und der Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung der Skalenspannweite des PGIS dargestellt.

Patientenrelevanz

Der PGIC und der PGIS sind indikationsübergreifende Erhebungsinstrumente, welche den Behandlungserfolg beurteilen und so einen Rückschluss auf den gegenwärtigen Gesundheitszustand der betroffenen Person zulassen. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2020-B-097) wurde bestätigt, dass die Erhebung der Einschätzung des Patienten zur Veränderung seines Gesundheitszustands und dem Schweregrad seiner Symptome mittels PGIC und PGIS als patientenrelevant zu bewerten sind [15]. Der PGIC und PGIS wurden bereits im Rahmen von Nutzenbewertungen zur Bewertung des individuellen Therapieerfolges vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA anerkannt [36-38].

Validierung

Die PGIC- und PGIS-Instrumente sind häufig eingesetzte generische und indikationsübergreifende Item-Skalen und ermöglichen eine Einschätzung über den vom Patienten selbst berichteten derzeitigen Gesundheitszustand und die Schwere der Symptome, weshalb die Bewertung keiner subjektiven Interpretation durch eine weitere Person unterliegt. Zudem wurden die Fragebögen zu mehreren Zeitpunkten während der PIONEER-Studie erhoben, wodurch eine Veränderung des Gesundheitszustands und des Schweregrads der Symptome feststellbar war.

4.2.5.2.2.1.7 Veränderung im Gebrauch von BSC

Operationalisierung

Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung durchliefen die Patienten zu Beginn der Screeningphase einen maximal vier Wochen dauernden Zeitraum zur Optimierung und Stabilisierung der Dosierung und des Einnahmeschemas der zur Behandlung der SM-Symptome eingesetzten BSC-Medikation, falls dies erforderlich war. Sobald die BSC-Medikation optimiert und die Dosis für ≥ 14 Tage stabil war, erfolgte für weitere 14 Tage eine tägliche Bewertung der Symptomlast des Patienten mittels ISM-SAF, anhand derer im Anschluss die Eignung des Patienten zur Studienteilnahme beurteilt wurde [5, 7].

Sowohl jede Dosis als auch jedes Einnahmeschema der einzelnen Präparate, die in der PIONEER-Studie zur BSC eingesetzt wurden, inklusive solche zur Behandlung einer Osteoporose, mussten über die gesamte Dauer der Studie, beginnend ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis einschließlich dem Sicherheits-Follow-up im elektronischen Fallberichtsformular (electronic Case Report Form, eCRF) dokumentiert werden. Darin ebenso eingenommen waren die Anzahl an Epinephrinbehandlungen zur Therapie von Anaphylaxie-Episoden [5, 7].

Zur BSC wurden in der PIONEER-Studie H1- und H2-Blocker, Protonenpumpenhemmer, Leukotrien-Inhibitoren, Kortikosteroide (in einer Dosis von höchstens 20 mg Prednison oder äquivalent), Cromolyn-Natrium, Omalizumab und Osteoklasten-Inhibitoren verabreicht, die alle ausschließlich der Symptomlinderung dienten [7]. Eine vollständige Auflistung der in der PIONEER-Studie zur BSC eingesetzten Wirkstoffe ist in Tabelle 4-6 zu finden.

Tabelle 4-6: BSC-Medikation

Substanzklasse	Generischer Name
H1 Antihistaminika	Loratidin Diphenhydramin Cetirizin Fexofenadin Hydroxyzin Rupatadin Ketotifen
H2 Antihistaminika	Cimetidin Famotidin Ranitidin
Protonenpumpen-Inhibitoren	Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol
Leukotrien-Inhibitoren	Montelukast Zafirlukast
Kortikosteroide	Prednison
Cromolyn Natrium	Cromoglicinsäure
Anti-IgE Antikörper	Omalizumab
Bisphosphonate bei Osteoporose	Alendronat/Alendronsäure Risedronat/Risedronsäure Ibandronat/Ibandronsäure Pamidronsäure Zoledronsäure
Weitere Präparate bei Osteoporose	Denosumab Raloxifen Teriparatid
Epinephrine bei allergischen Reaktionen	Adrenalin
Quelle: [7] Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Während der Behandlung mit dem Studienmedikament konnte auf Basis der vom Prüfarzt beurteilten Patientensymptome die Dosis und das Einnahmeschema der einzelnen BSC-Medikamente schrittweise reduziert werden. Für jeden Wirkstoff, der zur BSC zur Baseline verabreicht worden war, erfolgte post-Baseline zu jeder Visite eine wiederkehrende Beurteilung im Hinblick auf eine Anpassung der Dosierung oder des Einnahmeschemas [5, 7].

Zur Analyse wurden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die BSC-Medikamente einnahmen, zusammengefasst und nach therapeutischem Gebiet (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (ATC-Code)-Text Level 3) und bevorzugtem Medikamentennamen gelistet. Wurde ein BSC-Präparat von einem Studienteilnehmer mehrfach eingenommen, wurde dies nur einmal unter dem bevorzugten Medikamentennamen gewertet [8].

Die Anzahl der eingenommenen BSC-Medikamente wurde von Baseline bis D1 jedes Zyklus bis Zyklus 7 in Teil 2 der Studie aufsummiert. Es wurde medizinisch überprüft, ob eine Dosierung der BSC-Medikation verringert, erhöht oder nicht verändert wurde [8]. Im Dossier wird der Anteil der Patienten mit einer Reduktion oder Absetzen der BSC-Medikamente bei C7D1 von Teil 2 der Studie im Vergleich zur Baseline dargestellt.

Patientenrelevanz

Patienten mit einer ISM leiden unter einer Vielzahl an Symptomen darunter makulopapulöse Hautläsionen, Pruritus, Diarrhoe, kognitive Beeinträchtigung, Müdigkeit, Knochenschmerzen bis hin zu lebensbedrohlichen, unvorhersehbaren Anaphylaxien [13]. Diese Symptome wirken sich sowohl in körperlicher als auch emotionaler und psychosozialer Hinsicht stark negativ auf die Funktionalität und Lebensqualität der Patienten aus [16]. Aufgrund fehlender wirksamer Therapiemöglichkeiten kann die heterogene Symptomatik bislang nur unzureichend behandelt werden. Die episodisch, bis hin zu kontinuierlich auftretenden Symptome werden in der Regel mit mehreren Medikamenten behandelt, deren Dosierung und Anwendungsdauer weitgehend individuell auf die einzelnen Patienten abgestimmt sind [39]. Diese Präparate werden sowohl als Dauer- als auch als Notfallmedikamente verschrieben.

Die Reduktion oder das komplette Absetzen der BSC-Medikamente bedeutet für den Patienten eine erhebliche Reduzierung möglicher Nebenwirkungen. Auch kann es zu einer verbesserten Planungssicherheit im Alltag und einer Reduktion der Angst vor einer lebensbedrohlichen Notfallsituation wie dem anaphylaktischen Schock führen [10, 22]. Die Reduktion der BSC-Medikamente kann ein Hinweis darauf sein, dass sich die Symptomatik der Patienten verbessert hat oder nicht mehr auftritt. Folglich führt die Reduktion oder das komplette Absetzen der BSC-Medikation zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und kann daher, gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV, als patientenrelevant bewertet werden [29].

Validierung

Die in der PIONEER-Studie eingesetzte BSC-Medikation entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Leitlinie sowie dem aktuellen Wissenstand zur Symptombehandlung der ISM [9, 40, 41]. Des Weiteren wurde zu jeder Studienvisite vom Prüfarzt die Symptomlast eines Studienteilnehmers erneut bewertet und Dosis und Einnahmeschema der BSC-Medikation entsprechend angepasst, falls dies notwendig war. Alle Dosierungen, Einnahmeschemata sowie Veränderungen wurden im eCFR dokumentiert und durch den klinischen Monitor regelmäßig auf Vollständigkeit und Konsistenz geprüft [7]. Dies entspricht der gängigen Praxis im Umgang mit Begleitmedikationen, so dass der Endpunkt Veränderung im Gebrauch von BSC insgesamt als valide betrachtet werden kann.

4.2.5.2.2.1.8 Mastozytose auf der Haut

Operationalisierung

Bei Patienten, die beim Screening eine Mastozytose auf der Haut aufweisen, konnten standardisierte Hautfotografien zur Baseline und ungefähr alle 12 Wochen während der Behandlung bis ungefähr 1 Jahr nach C4D1 (Teil 1) oder C7D1 (Teil 2) genommen werden, um eine mögliche Verbesserung ihrer Hauterkrankung zu beurteilen. Die Fotos sollten vor den Hautbiopsien zur Baseline und C4D1 in Teil 1 und C4D1 und C7D1 in Teil 2 gemacht werden [7, 8]. Die während der Studie aufgenommenen Fotos sollten die gleichen Regionen und Winkel wie bei Baseline abdecken. Die Fotos wurden mit der gleichen Kameraausrüstung aufgenommen, die Canfield Scientific den Standorten zur Verfügung gestellt hatte. Die Mitarbeiter vor Ort wurden in der ordnungsgemäßen Verwendung der Ausrüstung und der Erstellung standardisierter Fotos geschult. Jedes Bild einer Körperregion (vorderer Torso, vorderer Oberschenkel, hinterer Torso, hinterer Oberschenkel) wurde von einem Algorithmus zur Erkennung von Läsionen auf die Anzahl der Läsionen und den Anteil der Fläche im Bild, die von kutaner Mastozytose betroffen ist, geprüft. Die vom Algorithmus bewerteten Bilder wurden außerdem von einem Bildanalysetechniker visuell bewertet [5]. Fotografien wurden von einem verblindeten Hautbewertungsausschuss hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung beurteilt [5, 7, 8]. Bewertet wurden die am stärksten betroffene Region, die Veränderung der von der Mastozytose betroffenen Fläche und die Veränderung der Pigmentierung der Hautläsionen. Die Patienten konnten sich jederzeit dafür entscheiden, sich keiner Fotobewertung zu unterziehen [7].

Im Dossier wird für die am stärksten betroffene Körperregion, den hinteren Oberschenkel, den hinteren Torso, den vorderen Oberschenkel und den vorderen Torso die Veränderung des prozentualen Anteils der von Mastozytose auf der Haut betroffenen Körperoberfläche, der Anzahl der Läsionen und der Pigmentierung der Hautläsionen von Patienten mit Mastozytose in der Haut zur Baseline dargestellt [5].

Patientenrelevanz

Bei ISM-Patienten ist die Haut eines der am stärksten und häufigsten betroffenen Organe [17]. Das klinische Befallsmuster ist hierbei vielfältig und mit variablen Symptomen assoziiert, die von einem Minimalbefall ohne Symptome bis zu einem subtotalen Hautbefall reichen. Es treten ausgeprägte Rötungen, Schwellungen, Hitzewallungen, Juckreiz und teilweise auch Blasenbildungen auf. Des Weiteren kommt es zu generalisierten makulösen oder makulopapulösen, kleinfleckigen Pigmentexanthenen mit positivem Darier-Zeichen [9]. Zusätzlich zum Unwohlsein durch das Hitzegefühl berichten Patienten, dass Hitze und Brennen oft den Beginn einer größeren MC-Aktivierungsattacke anzeigen, so dass das Erröten Angstgefühle bei den Patienten auslösen [10]. Unter anderem durch die starke Symptomatik der Haut ist auch die Lebensqualität bei den betroffenen ISM-Patienten beeinträchtigt. Daher ist die Verbesserung der durch die Mastozytose betroffenen Hautbereiche als patientenrelevant zu bewerten.

Validierung

Die standardisierten Fotos der betroffenen Hautbereiche wurden durch geschultes Personal mit einer Fotoausrüstung erstellt, welche in jedem Studienort gleich war. Die Auswertung der betroffenen Hautbereiche wurde anhand der Fotos durch einen Algorithmus und zusätzlich durch einen Bildanalysetechniker visuell analysiert. Die Bewertung der Fotos hinsichtlich des Ansprechens der Behandlung erfolgte durch einen verblindeten Hautbewertungsausschuss. Das Verfahren kann somit als valide betrachtet werden.

4.2.5.2.2 Lebensqualität

4.2.5.2.2.1 MC-QoL

Operationalisierung

Der MC-QoL ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität, das speziell für die Verwendung bei Patienten mit ISM und Mastozytose der Haut entwickelt wurde [42]. Der MC-QoL enthält 27 Items zur Bewertung von vier Domänen: Symptome, Emotionen, soziales Leben/Funktionieren und Haut. Die Items werden auf einer 5-Punkte-Skala von 0 bis 4 für die Symptombewertung der vorangegangenen zwei Wochen bewertet. Die Gesamt- und Domänenrohwerte werden durch Summierung aller relevanten Itemwerte berechnet. Anschließend werden alle Rohwerte linear in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine höhere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anzeigen [5, 8].

Der MC-QoL wurde von den Patienten bei jeder Visite bis C7 in Teil 2 der Studie ausgefüllt [8]. Im Dossier wird für den Gesamtscore, die vier Domänen und die Einzelitems die Veränderung von Baseline bis C7D1 dargestellt.

Patientenrelevanz

Patienten mit ISM leiden lebenslang unter einem breiten Spektrum an Symptomen, welche zum Großteil durch eine vermehrte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren ausgelöst werden. Besonders die Haut der Patienten ist stark durch auftretenden Juckreiz, Flush und Urtikarien betroffen [9]. Aufgrund der Vielzahl der Symptome ist die Lebensqualität der Patienten mit ISM stark beeinträchtigt [10-12]. Mehr als 80 % der Patienten mit ISM berichten, dass sie bei der Arbeit oder anderen täglichen Aktivitäten eingeschränkt sind und Schwierigkeiten haben zu arbeiten oder die Schule zu besuchen [10]. Zudem berichten mehr als 77% der Patienten, Schwierigkeiten zu haben sich bei der Arbeit oder zu Hause zu konzentrieren [43]. Der speziell für diese Patientengruppe entwickelte MC-QoL ist ein geeignetes Instrument, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit ISM zu beurteilen und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen [29].

Validierung

Der MC-QoL ist der erste krankheitsspezifische und validierte Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptome und Lebensqualität von Patienten mit ISM [42]. Insgesamt wurden 158 Patienten mit Mastozytose (kutane Mastozytose (CM) oder ISM) von vier speziellen Mastozytosezentren in Deutschland (Berlin, Köln, Mainz und Darmstadt) in die Validierungsphase des MC-QoL eingeschlossen. Alle teilnehmenden Patienten wurden gebeten, die Umfrage zur Validierungsstudie zweimal im Abstand von 2 Wochen auszufüllen. Die Umfrage umfasste alle finalen MC-QoL-Items, eine allgemeine Bewertung der Patienten ihrer Krankheitsschwere (Physician's Global Assessment (PGA)-Schweregrad) und ihrer Mastozytose-bezogenen Beeinträchtigung der Lebensqualität (PGA-QoL) während der letzten zwei Wochen (4-Punkte-Likert-Skala), verschiedene validierte, generische oder symptom-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualitätsmessungen und Fragen zu Patientenmerkmalen, d. h. Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer. Eine explorative Faktorenanalyse identifizierte eine Vier-Domänen-Struktur des Fragebogens, welche 67,6% der Varianz des Fragebogens erklärte. Der Gesamt- und die Domänenscores, bis auf die Hautdomäne, zeigten ein hohes Level an interner Konsistenz. Es konnte eine signifikante Korrelation und Effekte in die gleiche Richtung mit anderen verwendeten Messinstrumenten (DLQI, SF-12 PCS und MCS, ItchyQoL und EQ-5D-5L VAS) festgestellt werden. Mithilfe der „known group“ Analyse wurde gezeigt, dass die MC-QoL-Gesamtscores zwischen Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung und Mastozytose-bedingter Beeinträchtigung der Lebensqualität unterscheiden können. Der Gesamtscore und alle Domänenscores, bis auf die Hautdomäne, wiesen eine hohe Test-Retest-Reliabilität auf. In multiplen linearen Regressionsanalysen wurde festgestellt, dass die Dauer der Erkrankung, nicht aber Alter, Geschlecht oder Hautbeteiligung, einen signifikanten Einfluss auf den MC-QoL-Gesamtwert haben [42].

4.2.5.2.2.2 SF-12

Operationalisierung

Der SF-12 ist ein 12 Punkte umfassender Fragebogen, der die funktionelle Gesundheit und das Wohlbefinden der Patienten in der vorangegangenen Woche erfasst und auf Basis des SF-36 Fragebogens entwickelt wurde [44]. Er wurde für die Medical Outcomes Study entworfen, eine mehrjährige Studie über Patienten mit chronischen Erkrankungen, um die Belastung der Befragten zu verringern und gleichzeitig ein Mindestmaß an Genauigkeit für Gruppenvergleiche zu erreichen, die mehrere Gesundheitsdimensionen umfassen.

In dem SF-12 Fragebogen werden 8 Subskalen in der physischen und mentalen Domäne vom Patienten selber erfasst [8, 45]:

- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (1 Item)
- Physische Funktionsfähigkeit (2 Items)
- Physische Rollenfunktion (2 Items)
- Körperliche Schmerzen (1 Item)
- Vitalität (1 Item)
- Mentale Gesundheit (2 Items)
- Emotionale Rollenfunktion (2 Items)
- Soziale Funktionsfähigkeit (1 Item)

Der Erhebungszeitraum beträgt 1 Woche und es wurde die überarbeitete 2. Version des SF-12 Fragebogens in der Studie verwendet. Die Angaben der Patienten zu den 12 Items wurden für die PCS und MCS auf eine Skala von 0 Punkte (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 Punkte (bester Gesundheitszustand) umgerechnet [8].

Das SF-12-Instrument wurde in der PIONEER-Studie von den Patienten bei jeder Visite von Zyklus 1-7 in Teil 2 der Studie ausgefüllt [8]. Im Dossier wird sowohl für die 8 Domänen als auch für die PCS und MCS die Veränderung von Baseline bis C7D1 in Teil 2 der Studie dargestellt. Für die PCS und MCS wird zusätzlich noch die Zeit bis zur Verbesserung ($\geq 15\%$ der Skalenspannweite) gezeigt.

Patientenrelevanz

Die durch den SF-12 gemessene Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen [29]. Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt eine wichtige patientenrelevante Zielgröße bei der Evaluation von Therapien dar. Der SF-12 wurde schon in anderen Nutzenbewertungsverfahren verwendet und vom G-BA akzeptiert [46, 47].

Validierung

Der SF-12 ist ein generisches, indikationsübergreifendes und validiertes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [5].

4.2.5.2.2.3 Sicherheit

Für die PIONEER-Studie werden die folgenden Gesamtraten zur Safety-Population dargestellt:

- UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE nach Schweregrad
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE, die zum Tod führen
- UE von besonderem Interesse (UESI)
- Ödeme CMQ
- UE nach SOC und PT
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
- SUE nach SOC und PT
- UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (nur deskriptiv)

Operationalisierung

Für Teil 2 der PIONEER-Studie wurden UE als alle UE definiert, die zwischen Teil 2 D1 und einem Tag vor Teil 3 D1 auftraten, wenn der Patient zu Teil 3 übergewechselt war, oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis, wenn der Patient nicht zu Teil 3 gewechselt war [5].

Ein UE war jedes unerwünschte, medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels beim Menschen, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbedingt angesehen wurde oder nicht. Ein UE (auch als unerwünschte Erfahrung bezeichnet) konnte jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (z. B. ein abnormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenhing, ohne dass eine Beurteilung der Kausalität möglich war. Ein UE konnte bei jeder Anwendung des Arzneimittels (z. B. Off-Label-Use, Anwendung in Kombination mit einem anderen Arzneimittel) und bei jedem Verabreichungsweg, jeder Formulierung oder Dosis, einschließlich einer Überdosierung, auftreten. Als Überdosierung galt jede Dosis, die höher ist als die vorgesehene Dosis [7].

Die Überwachung von UE wurde während der gesamten Studie durchgeführt. UE, SUE und schwere Ereignisse vor der Behandlung wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfasst. Darüber hinaus wurden alle SUE, die > 30 Tage nach der Behandlung auftreten, ebenfalls gemeldet.

Als behandlungsbedingte UE galten solche, die vom Prüfarzt nach den folgenden Kriterien als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen werden: [5, 7, 8]:

- Kein Zusammenhang: Keine Exposition mit dem Prüfpräparat, oder das Auftreten der UE stand in keinem vernünftigen zeitlichen Zusammenhang, oder die UE wurden eindeutig durch etwas anderes als die Studienbehandlung hervorgerufen.
- Zusammenhang: Die UE erfüllten nicht die Kriterien für „kein Zusammenhang“.

Wurde die Behandlungszuweisung eines Patienten absichtlich oder versehentlich für den Prüfarzt entblindet, sollte der Prüfarzt seine Bewertung der Kausalität von UE vor der Entblindung nicht ändern [7]. Alle behandlungsbedingten UE sollten überwacht werden, bis sie abgeklungen waren, sich stabilisiert haben, zur Baseline vor der Exposition zurückgekehrt waren, festgestellt wurde, dass sie auf eine andere Krankheit zurückzuführen sind, oder bis eine nachfolgende Therapie eingeleitet wurde. Für UE, die als nicht behandlungsbedingt betrachtet wurden, sind ähnliche Überwachungsrichtlinien nur bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erforderlich [7].

Alle UE wurden mit der MedDRA Version 25.0 kodiert. Der Schweregrad aller UE, einschließlich klinisch signifikanter behandlungsbedingter Laboranomalien, wurde nach den CTCAE Version 5.0, des National Cancer Institute (NCI) eingestuft. UE, die nicht in den NCI CTCAE aufgeführt sind, wurden wie folgt eingestuft [7]:

- Grad 1: mild, das Ereignis war für den Patienten spürbar, störte ihn jedoch nicht bei täglichen Aktivitäten.
- Grad 2: moderat, das Ereignis beeinträchtigte die täglichen Aktivitäten, aber sprach auf eine symptomatische Therapie oder Ruhe an.
- Grad 3: schwerwiegend, das Ereignis hat den Patienten, trotz symptomatischer Therapie, erheblich eingeschränkt tägliche Aktivitäten durchzuführen.
- Grad 4: lebensbedrohliche Folgen; sofortige Intervention erforderlich.
- Grad 5: tödlich, das Ereignis führte zum Tod des Patienten.

Ein abnormaler Laborwert wurde nicht als UE bewertet, es sei denn, dieser Wert führte zum Absetzen oder einer Verzögerung der Behandlung, einer Dosisanpassung, einer therapeutischen Intervention oder wurde vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft [7].

Ein SUE war ein Ereignis, das eines der folgenden Kriterien erfüllt [7]:

- Tod
- Lebensbedrohlich

- Ein UE war lebensbedrohlich, wenn bei dem Patienten durch das Ereignis unmittelbar Todesgefahr bestand (d. h. es handelte sich nicht um eine Reaktion, die, wenn sie in einer schwerwiegenderen Form aufgetreten wäre, zum Tode hätte führen können). Zum Beispiel eine medikamenteninduzierte Hepatitis, die ohne Anzeichen eines Leberversagens abklingt, würde nicht als lebensbedrohlich gelten, obwohl eine medikamenteninduzierte Hepatitis tödlich sein kann.
- stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts.
 - UE, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten, sollten als SUE betrachtet werden. Krankenhausaufenthalt für elektive Operationen oder klinische Routineverfahren, die nicht auf ein UE zurückzuführen waren (z. B. eine elektive Operation aufgrund einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich nicht verschlechtert hatte), mussten nicht als UE oder SUE betrachtet werden. Wenn während des Eingriffs etwas Unerwartetes gemeldet wurde, musste dieses Ereignis als UE gemeldet werden, entweder als "schwerwiegend" oder "nicht schwerwiegend" gemäß den üblichen Kriterien.
 - UE, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten, sollten als SUE betrachtet werden. Krankenhausaufenthalt für elektive Operationen oder klinische Routineverfahren, die nicht auf ein UE zurückzuführen waren (z. B. eine elektive Operation aufgrund einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich nicht verschlechtert hatte), mussten nicht als UE oder SUE betrachtet werden. Wenn während des Eingriffs etwas Unerwartetes gemeldet wurde, musste dieses Ereignis als UE gemeldet werden, entweder als "schwerwiegend" oder "nicht schwerwiegend" gemäß den üblichen Kriterien.
 - Im Allgemeinen bedeutete ein Krankenhausaufenthalt, dass der Patient in einem Krankenhaus (normalerweise mit mindestens einer Übernachtung) oder in der Notfallstation zur Beobachtung und/oder Behandlung, die in der Arztpraxis oder im ambulanten Bereich nicht angemessen gewesen wäre, untergebracht wurde. Wenn Zweifel daran bestanden, ob ein Krankenhausaufenthalt stattgefunden hatte oder notwendig war, sollte das UE als schwerwiegend eingestuft werden.
- dauerhafte oder erhebliche Behinderung/Invalidität.
 - Ein UE galt als invalidisierend oder behindernd, wenn das Erlebnis zu einer erheblichen und/oder dauerhaften Beeinträchtigung der Fähigkeit des Patienten, normale Lebensfunktionen auszuführen, führte.
- angeborene Anomalien/Geburtsfehler bei den Nachkommen eines Patienten, der die Studienbehandlung erhalten hat.

- Sonstiges: Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führten, nicht lebensbedrohlich waren, oder keinen Krankenhausaufenthalt erforderten, konnten als SUE betrachtet werden, wenn sie nach angemessenem medizinischem Ermessen den Patienten gefährdeten und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um eine der in dieser Definition aufgeführten Folgen zu verhindern. Beispiele für solche Ereignisse sind:
 - intrakranielle Blutungen (ICB)
 - intensive Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause bei allergischem Bronchospasmus
 - Blutabnormalitäten oder Krämpfe, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten
 - Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch

Alle ICB Ereignisse mussten als SUE berichtet werden.

Im Allgemeinen wurde die Krankheitsprogression nicht als UE/SUE oder Todesursache gewertet. Stattdessen wurden die UE/SUE, die als Komplikationen des Krankheitsverlaufs betrachtet wurden, berichtet. Lagen jedoch keine spezifischen Komplikationen der Krankheitsprogression vor, die die klinischen Beobachtungen erklärten, so wurde die Krankheitsprogression als UE, SUE oder Todesursache angegeben [5, 7].

Präspezifizierte UESI wurden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und relevanter PT zusammengefasst [8]:

- kognitive Effekte, bestehend aus 17 PTs: eingeschränktes Erinnerungsvermögen, kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Amnesie, Somnolenz, Sprechstörung, Delirium, Halluzination, Stimmungsänderung, Agitiertheit, Persönlichkeitsveränderung, Demenz, veränderter Gemütszustand, Psychose, Desorientiertheit, Enzephalopathie, geistige Beeinträchtigungen
- intrakranielle Blutungen, bestehend aus vier PTs: intrakranielle Blutung, Hirnblutung, subdurales Hämatom und Zerebralhämatom.

Für UESI wurden die allgemeinen Regeln für die Zusammenfassung der UE verwendet [8]. Gemäß Verfo werden die folgenden Analysen im Dossier dargestellt:

- UESI
- UESI nach Schweregrad
- Schwerwiegende UESI

Die Zeit bis zum Auftreten von UESI (alle kognitiven Auswirkungen, alle intrakraniellen Blutungen und für jedes PT) war definiert als vom ersten Tag der Verabreichung des Studienmedikaments bis zum ersten Auftreten von einem UESI. Bei Patienten ohne UESI wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten mindestens nach dem Datum der letzten Studienmedikamentendosis + 30 Tage, Cut-Off-Datums, Todeszeitpunkt oder Datum des Studienendes zensiert [8].

Ödeme CMQ wurden nach PT basierend auf einer individuellen Suchstrategie zusammengefasst. Die allgemeinen Regeln für die Zusammenfassung der UESI wurden für die Ödeme CMQ verwendet [5, 8]. Gemäß VerFO werden die folgenden Analysen für die Ödeme CMQ im Dossier dargestellt:

- Ödeme CMQ
- Ödeme CMQ nach Schweregrad
- Schwerwiegende Ödeme CMQ
- Ödeme CMQ, die zum Therapieabbruch führen unabhängig von der Kausalität

Zeit bis zum Auftreten von Ödemen CMQ Todesfälle (UE Grad 5) wurden während der aktiven Behandlungsphase und innerhalb von 30 Tagen nach dem letzten Datum der Studienbehandlung nach SOC und PT zusammengefasst [8].

Ein Patient, bei dem mehrere UEs unter demselben PT oder SOC auftraten, wurde nur einmal für diesen PT/SOC nach maximalem Schweregrad gezählt. Trat bei einem Patienten dasselbe UE mehrmals auf und bestand ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament, wurde der konservativste kausale Zusammenhang (z. B. zusammenhängend) mit dem Studienmedikament gewählt. Alle fehlenden Informationen betreffend dem Schweregrad, der Kausalität oder des Outcomes wurden nicht berücksichtigt und als "fehlend" eingestuft [8].

Zwei oder mehr UE wurden als zusammenhängend betrachtet, wenn sich die Zeiträume zwischen ihrem Start- und Enddatum (einschließlich) überlappten oder einen Abstand von höchstens einem Tag aufwiesen. Sequenzen von zusammenhängenden UE wurden verknüpft. Der Toxizitätsgrad jeder verknüpften Gruppe von Ereignissen erhielt einen Verknüpfungsgrad, der dem höchsten Toxizitätsgrad der Gruppe entsprach. Die Zeit bis zur Verbesserung von Grad 2+ auf Grad 0 oder 1 war für eine Gruppe von miteinander verbundenen Ereignissen definiert als die Dauer vom Beginn eines Ereignisses des Grades 2+ bis zu dem Tag vor der anschließenden Verbesserung auf Grad 0 oder 1. Ereignisse, bei denen keine Verbesserung auf Grad 0 oder 1 auftrat, wurden zensiert, je nachdem, was früher eintrat: das Datum der letzten Dosis + 30 Tage, das Cutoff-Datum, der Todeszeitpunkt oder das Datum des Studienendes. Wenn ein Patient mehrere mögliche Werte für die Zeit bis zur Verbesserung auf Grad 0 oder 1 von Grad 2+ hatte, so wurde die längste Dauer verwendet. Wenn mehrere Werte die gleiche Dauer aufwiesen, wurde der zensierte Wert verwendet [8].

Im Dossier werden die folgenden Gesamtraten für die PP-Population dargestellt:

- jegliche UE
- SUE
- UE nach Schweregrad
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE, die zum Tod führen
- UE nach SOC und PT
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT
- SUE nach SOC und PT
- UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (nur deskriptiv)
- UESI
- Schwerwiegende UESI
- UESI nach Schweregrad
- Ödeme CMQ
- Ödeme CMQ nach Schweregrad
- Schwerwiegende Ödeme CMQ
- Ödeme CMQ, die zum Therapieabbruch führen unabhängig von der Kausalität

Für jegliche UE erfolgt zudem eine Detaildarstellung der häufigsten UE ($\geq 10\%$) nach SOC und PT. Zudem erfolgt gemäß VerFO eine zusätzliche Detaildarstellung der UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, wenn UE bei $\geq 1\%$ und mindestens 10 Patienten aufgetreten sind.

Für UE, die zum Therapieabbruch führten, UESI, nicht-schwere UESI, Ödeme CMQ und nicht-schwere Ödeme CMQ werden alle Ereignisse für SOC und PT dargestellt.

Laut VerFO soll zudem eine zusätzliche Detaildarstellung der häufigsten schweren UE und SUE ($\geq 5\%$), den schweren und schwerwiegenden UESI, und den schweren und schwerwiegenden Ödemen CMQ nach SOC und PT erfolgen. Hierfür werden keine separaten Ergebnisse dargestellt, da zu wenige bzw. keine Ereignisse in diesen Kategorien vorkamen. Zudem wird auf eine Darstellung von erkrankungsbezogenen Ereignissen verzichtet, da im Rahmen der ISM keine erkrankungsbezogenen Ereignisse aufgetreten sind.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und das Vermeiden von Nebenwirkungen ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant [29].

Validierung

Die Daten zu den UE wurden gemäß der MedDRA (Version 25.0) klassifizierten SOC und PT unabhängig von der Einschätzung der Patienten bzw. der behandelnden Personen erhoben. Somit ist die Erhebung des Endpunkts als valide zu bewerten.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

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

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

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da zur Bewertung des Zusatznutzens einzig die Studie PIONEER herangezogen wurde, wurde eine Meta-Analyse nicht durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Eine Begründung und Beschreibung sind hier nicht zutreffend. Die präspezifizierten Sensitivitätsanalysen sollten zum Großteil anhand der PP-Population durchgeführt werden, um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse (basierend auf der ITT-Population) für den primären Endpunkt und ausgewählte sekundäre Endpunkte zu bestätigen [5, 8]. Aufgrund des von der EMA festgelegten Labels „Avapritinib ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann“, wurde die PP-Population für alle Hauptanalysen verwendet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Für alle präspezifizierten Subgruppenanalysen wurden Interaktionstests durchgeführt, um mögliche Unterschiede im Therapieeffekt zu überprüfen. Die Ergebnisse der Studie wurden hinsichtlich potenzieller Subgruppenunterschiede untersucht. Es werden die folgenden präspezifizierten Subgruppen dargestellt (siehe Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Subgruppen der PIONEER Studie

Subgruppe	Kategoriale Operationalisierung	Wirksamkeitsendpunkte	Sicherheitsendpunkte
Altersgruppe	< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre	ja	ja
Geschlecht	männlich vs. weiblich	ja	ja
Region	Nordamerika vs. Europa	ja	ja
Land	Belgien, Kanada, Schweiz, Deutschland, Dänemark, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweden, USA	ja	ja
ISM-Status zur Baseline	mittelschwer vs. schwer	ja	ja
Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	< 20 ng/ml vs. \geq 20 ng/ml	ja	ja
ECOG PS Status	0 oder 1 vs. 2+	ja	nein
vorherige TKI-Therapie	ja vs. nein	ja	nein
Anzahl der Baseline BSC	< 4 vs. \geq 4	nein	ja
vorherige zytoreduktive Therapie	ja vs. nein	nein	ja
Baseline Opioid Gebrauch	ja vs. nein	nein	ja
Quelle: [5, 8]. Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Subgruppenanalysen wurden für die in Abschnitt 4.2.5.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Endpunkte durchgeführt.

Die Subgruppenanalysen wurden mittels etablierter Methodik und den für den jeweiligen Endpunkt spezifizierten Modellen, unter Berücksichtigung des Subgruppen-Terms sowie der Interaktion von Behandlungsgruppe \times Subgruppe durchgeführt und ausgewertet. Für alle Subgruppenanalysen wurden Interaktionstests basierend auf den jeweiligen Effektschätzern durchgeführt. Entsprechend der IQWiG-Methoden 7.0 wurde ein Niveau von $\alpha=0,05$ des Interaktionstests als Beleg auf eine Effektmodifikation gewertet [48]. Trat dieses Niveau für eine Subgruppe auf, so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen bewertet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PIONEER (BLU-285-2203)	ja	ja	laufend	<ul style="list-style-type: none"> • 16.04.2019 bis heute • Teil 1 (RP2D): <ul style="list-style-type: none"> ○ Interimsanalyse: 27.12.2019 ○ Datenschnitt: 31.03.2020 • Teil 2 (RCT): <ul style="list-style-type: none"> ○ Datenschnitt 23.6.2022 • Teil 3 (open-label) <ul style="list-style-type: none"> ○ Interimsanalyse: 23.06.2022 ○ Datenschnitt: 07.04.2023 	Avapritinib + BSC, Placebo + BSC
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 20. November 2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
nicht zutreffend	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

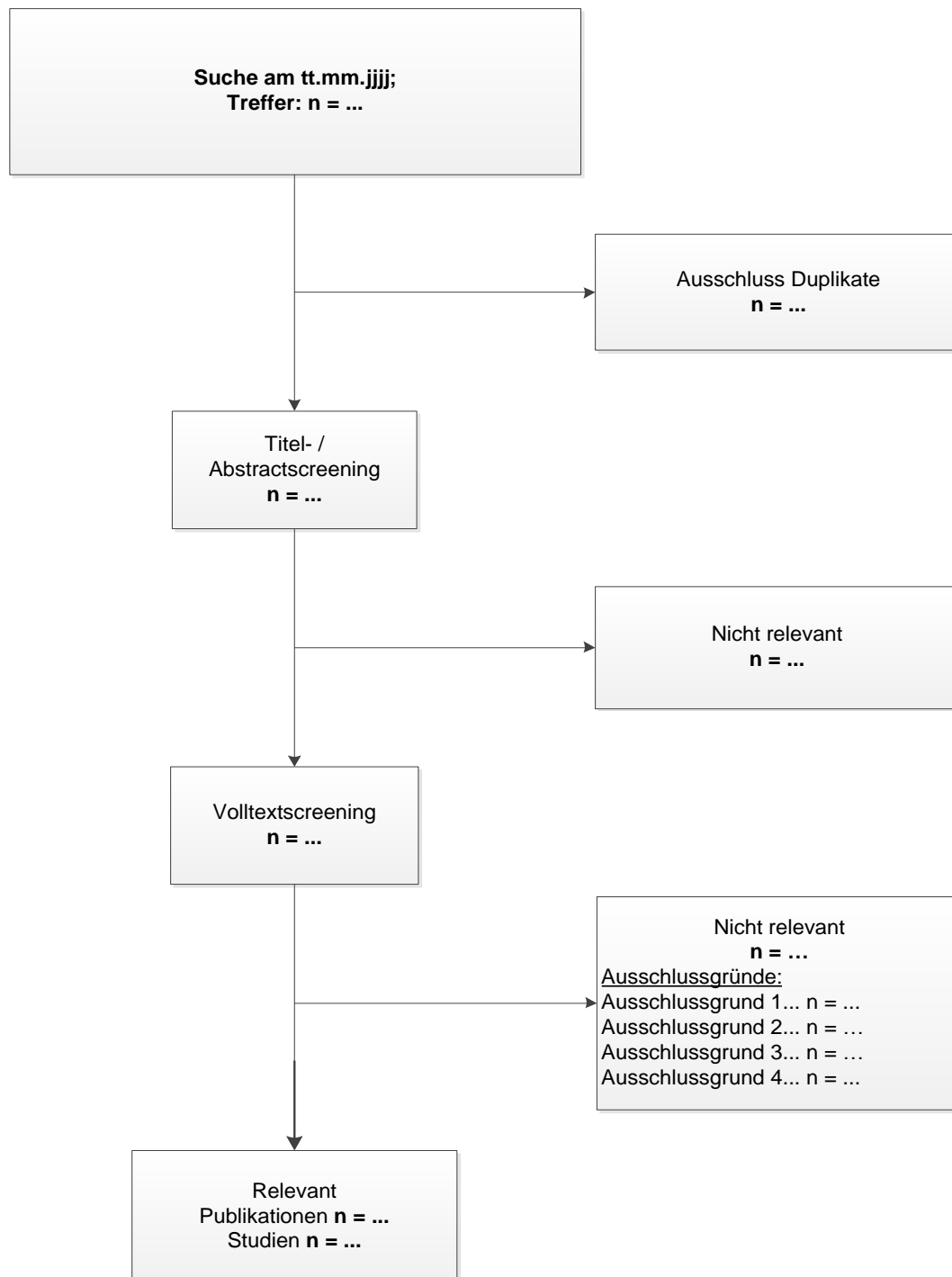


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

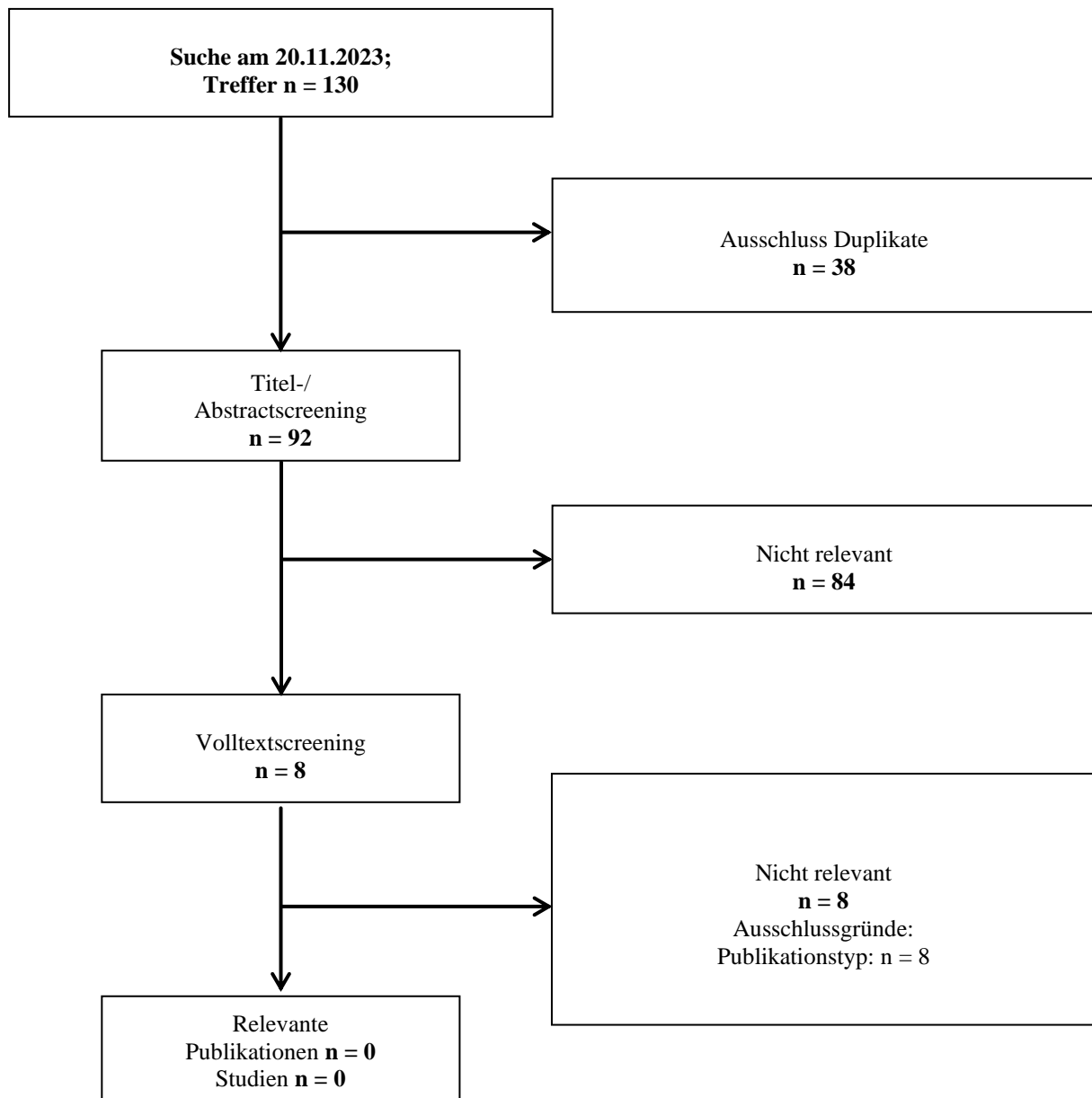


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid[®] durchgeführt. Die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Die am 20. November 2023 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 130 Treffer. Es waren 38 Duplikate vorhanden, sodass nach der Duplikatentfernung 92 Treffer verblieben. Nach Sichtung von Titel und Abstract wurden 84 Treffer unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 ausgeschlossen. Es wurden 8 Volltexte gesichtet und keine Publikation/Studie als relevant eingeschlossen.

Der im Mai 2023 publizierte Volltext von Gotlib J. et al. im Journal NEJM Evidence zur Studie PIONEER (Gotlib J. et al. Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis. NEJM Evidence. 2023;2(6):EVIDoa2200339 [49]) kann zum Zeitpunkt der bibliografischen Literaturrecherche (20. November 2023) in keiner der drei Datenbanken identifiziert werden. Nachfolgend wird die Vollpublikation für das zugrundeliegende Anwendungsgebiet jedoch herangezogen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a,b})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PIONEER (BLU-285-2203)	ClinicalTrials.gov: NCT03731260 [50] EU Clinical Trials Register: 2018-000588-99 [51]	ja	nein ^c	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Im Arzneimittelinformationssystem AMIce und dem Suchportal der EMA wurden keine relevanten Treffer identifiziert.</p> <p>c: Aufgrund von technischen Limitationen der Datenbank MEDLINE konnte der im Mai 2023 publizierte Volltext zur Studie PIONEER [49] nicht identifiziert werden. Für das zugrundeliegende Anwendungsgebiet wird diese Vollpublikation dennoch berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

Stand der Information: 20. November 2023

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
nicht zutreffend. Auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 20. November 2023

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
PIONEER (BLU-285-2203)	ja	ja	nein	ja [5]	ja [50, 51]	nein ^e
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Aufgrund von technischen Limitationen der Datenbank MEDLINE konnte der im Mai 2023 publizierte Volltext zur Studie PIONEER [49] nicht identifiziert werden. Für das zugrundeliegende Anwendungsgebiet wird diese Vollpublikation dennoch berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird der zweite Teil (RCT-Teil) der Zulassungsstudie PIONEER (BLU-285-2203) herangezogen und die Daten der PP-Population verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechend der Zulassung von Avapritinib ausschließlich erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, die mit 25 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studie (Tabelle 4-13), der Intervention (Tabelle 4-14) und der Studienpopulation (Tabelle 4-15) werden nachfolgend dargestellt. Die Charakterisierung der Studienpopulation und die Ergebnisdarstellung erfolgen anhand des Datenschnittes vom 23.06.2022 (RCT-Teil der Studie PIONEER).

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PIONEER (BLU-285-2203)						
Teil 1 ^a	randomisierte, doppelblinde, vierarmige, parallele, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie (Dosisfindungsphase)	erwachsene Studienteilnehmer (≥ 18 Jahre) mit diagnostizierter ISM und mittelschweren bis schweren Symptomen (minimaler TSS ≥ 28) und einem ECOG PS von 0 bis 2 sowie einer unzureichenden Symptomkontrolle mit mind. 2 symptomorientierten BSC-Therapien ^b für ≥ 1 Symptom(e)	ITT-Population (n = 39) <ul style="list-style-type: none"> • Pbo + BSC (n = 9) • Avapritinib 25 mg + BSC (n = 10) • Avapritinib 50 mg + BSC (n = 10) • Avapritinib 100 mg + BSC (n = 10) 	<p><u>Screeningphase:</u> bis zu 14 Wochen</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> kontinuierliche 28-Tage-Zyklen (mind. 12 Wochen) bevor die Patienten in Teil 3 der Studie überwechseln konnten</p> <p><u>Safety Follow-Up:</u> 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Dosis</p> <p>Datenschnitt: 27.12.2019 Im Dossier nicht dargestellt</p>	<p>Insgesamt wurde die Studie in 44 Studienzentren durchgeführt. Zwei Zentren haben keine Patienten eingeschlossen. In 42 Studienzentren wurden Patienten aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika: 19 Zentren • Europa: 20 Zentren • Großbritannien: 3 Zentren <p>Erhebungszeitraum: 04/2019 - heute (keine Rekrutierung)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der RP2D zur Anwendung in Teil 2 und Teil 3 der Studie <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen der Krankheitslast von Baseline gegenüber C4D1, gemessen anhand folgender Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum-Tryptasekonzentration ○ KIT-D816V-Mutationslast im Blut ○ Anteil der Mastzellen im Knochenmark • Veränderung im Gebrauch von BSC • Veränderung in den GI- und Haut-Domänen, im neurokognitivem Symptomcluster

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<p>(Gehirnnebel, Kopfschmerz und Schwindel) sowie einzelner Symptom-Scores des ISM-SAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der schwersten „Leit-Symptom“ und „Leit-Domäne/Symptom-cluster“ des ISM-SAF • Veränderung der PRO und der Lebensqualität, erhoben mittels: <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D-5L ○ MC-QoL ○ SF-12 ○ PGIC/PGIS • UE <p><u>Exploratorische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen der Mastozytose auf der Haut

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Teil 2:	randomisierte, doppelblinde, zweiarmige, parallele, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie (Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit)	erwachsene Studienteilnehmer (≥ 18 Jahre) mit diagnostizierter ISM und mittelschweren bis schweren Symptomen (minimaler TSS ≥ 28) und einem ECOG PS von 0 bis 2 sowie einer unzureichenden Symptomkontrolle mit mind. 2 symptom-orientierten BSC-Therapien ^b für ≥ 1 Symptom(e)	ITT-Population (n = 212): <ul style="list-style-type: none"> • Avapritinib 25 mg + BSC (n = 141) • Pbo + BSC (n = 71) PP-Population (n = 190) <ul style="list-style-type: none"> • Avapritinib 25 mg + BSC (n = 123) • Pbo + BSC (n = 67) 	<p><u>Screeningphase:</u> bis zu 14 Wochen</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> kontinuierliche 28-Tage-Zyklen über 6 Zyklen (24 Wochen) bevor die Patienten in Teil 3 der Studie überwechseln konnten</p> <p><u>Safety Follow-Up:</u> 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Dosis</p> <p>Datenschnitt: 23.06.2022 Im Dossier wird einzig der Datenschnitt 2022 der RCT-Part (Teil 2) der Studie zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogen.</p>	<p>Insgesamt wurde die Studie in 44 Studienzentren durchgeführt. Zwei Zentren haben keine Patienten eingeschlossen. In 42 Studienzentren wurden Patienten aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika: 19 Zentren • Europa: 20 Zentren • Großbritannien: 3 Zentren <p>Erhebungszeitraum: 04/2019 - heute (keine Rekrutierung)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des ISM-SAF TSS von Baseline bis C7D1 <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen der Krankheitslast von Baseline gegenüber C7D1, gemessen anhand folgender Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum-Tryptasekonzentration ○ KIT-D816V-Mutationslast im Blut ○ Anteil der Mastzellen im Knochenmark • Veränderung im Gebrauch von BSC • Veränderung in den GI- und Haut-Domänen, im neurokognitivem Symptomcluster (Gehirnnebel, Kopfschmerz und Schwindel)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<p>sowie einzelner Symptom-Scores des ISM-SAF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der schwersten „Leit-Symptom“ und „Leit-Domäne/Symptom-cluster“ des ISM-SAF • Veränderung der PRO und der Lebensqualität, erhoben mittels: <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D-5L ○ MC-QoL ○ SF-12 ○ PGIC/PGIS • UE <p><u>Exploratorische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen der Mastozytose auf der Haut

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Teil 3 ^a :	einarmige, (roll-over), open label, Langzeitextensionsphase	Studienteilnehmer, die entweder Teil 1 oder Teil 2 der Studie PIONEER abgeschlossen haben	Teil 3: ITT-Population Avapritinib 25 mg + BSC (n = 235)	<p><u>Behandlungsphase:</u> kontinuierliche 28 Tage Zyklen bis zu 5 Jahre (inkl. Teil 1 und Teil 2)</p> <p><u>Safety Follow-Up:</u> 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Dosis</p> <p><u>Datenschnitte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt 2022: Interimsanalyse, präspezifiziert: 23.06.2022 • Datenschnitt 2023: 07.04.2023 <p>Im Dossier nicht dargestellt</p>	<p>Insgesamt wurde die Studie in 44 Studienzentren durchgeführt. Zwei Zentren haben keine Patienten eingeschlossen. In 42 Studienzentren wurden Patienten aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika: 19 Zentren • Europa: 20 Zentren • Großbritannien: 3 Zentren <p>Erhebungszeitraum: 04/2019 - heute (keine Rekrutierung)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Avapritinib <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen der Krankheitslast, gemessen anhand folgender Parameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum-Tryptasekonzentration ○ KIT-D816V-Mutationslast im Blut ○ Anteil der Mastzellen im Knochenmark (optionale Biopsien ca. 1 Jahr nach Ende von Teil 1 bzw. Teil 2) • Veränderung im Gebrauch von BSC • Veränderung des TSS im Symptomcluster, den Domänen und einzelner Symptom-Scores des ISM-SAF von Teil 3-Baseline

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<p>(und von Teil 1- Baseline bzw. Teil 2- Baseline für Studienteilnehmer, die in beiden Teilen der Studie dieselbe Dosis Avapritinib erhalten haben) bis C4D1, C7D1, C11D1 und C13D1 von Teil 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der schwersten „Leit- Symptom“ und „Leit- Domäne/Symptom- cluster“ des ISM-SAF • Veränderung der PRO und der Lebensqualität, erhoben mittels: <ul style="list-style-type: none"> ○ EQ-5D-5L ○ MC-QoL ○ SF-12 ○ PGIC/PGIS • UE <p><u>Exploratorische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderungen der Mastozytose auf der Haut

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>a: Teil 1 und Teil 3 der Studie PIONEER werden hier der Vollständigkeit wegen dargestellt. Beide Studienteile werden nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: Unter den symptomorientierten BSC-Therapien fielen: H1-Blocker, H2-Blocker, Protonenpumpenhemmer, Leukotrienhemmer, Cromolyn-Natrium, Kortikosteroide oder Omalizumab.</p> <p>Quelle: [5, 7]</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
PIONEER (BLU-285-2203)			
Teil 1 ^a	25 mg, 50 mg oder 100 mg Avapritinib, oral, täglich in kontinuierlichen 28 Tage Zyklen + BSC für mindestens 12 Wochen	Pbo, oral, täglich in kontinuierlichen 28 Tage Zyklen + BSC	Alle Patienten erhielten während der gesamten Studie weiterhin BSC. Dazu gehörten H1- und H2-Blocker, PPIs,
Teil 2	25 mg Avapritinib, oral, täglich ^b in kontinuierlichen 28 Tage Zyklen + BSC über mindestens 6 Zyklen (24 Wochen)	Pbo, oral, täglich in kontinuierlichen 28 Tage Zyklen + BSC	Osteoklastenhemmer, Leukotrienhemmer, Kortikosteroide (in einer Dosis von höchstens 20 mg Prednison oder einem Äquivalent), Cromolyn-Natrium und andere Mastzellenstabilisatoren sowie der
Teil 3 ^a	25 mg Avapritinib oral, täglich ^{b,c} in kontinuierlichen 28 Tage Zyklen + BSC, bis zu 5 Jahre lang (einschließlich Teil 1 oder Teil 2)	keine	Antiimmunglobulin-E-Antikörper Omalizumab. Dosierungen und Zeitpläne der BSC zur Behandlung der SM-Symptome mussten vor der Initiierung der ISM-SAF-TSS-Eignung mindestens 14 Tage lang stabil sein (dies konnte schon vor der Unterzeichnung des ICF erreicht worden sein). Anzahl, Häufigkeit und Dosierung der BSC konnte jedoch im Verlauf der Studie nach dem Ermessen des behandelnden Arztes geändert werden.

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
<p>a: Teil 1 und Teil 3 der Studie PIONEER werden hier der Vollständigkeit wegen dargestellt. Beide Studienteile werden nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: In Teil 2 und Teil 3 der Studie durften die Patienten die Dosis von 25 mg, QD auf 25 mg, QOD reduzieren.</p> <p>c: In Teil 3 der Studie wird Avapritinib mit der gleichen Dosierungshäufigkeit wie im letzten Zyklus in Teil 1 oder Teil 2 verabreicht. Ebenfalls ist in Teil 3 eine Dosisescalation von 25 mg Avapritinib auf 50 mg täglich zulässig, wenn die Patienten zuvor mindestens 24 Wochen lang mit Avapritinib behandelt worden waren.</p> <p>Quelle: [5, 7]</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Charakterisierung der Studienpopulation (PP-Population)

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (PP-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	Avapritinib + BSC N = 123	Pbo + BSC N = 67
Demographische Angaben		
Alter (Jahre)^a		
n	123	67
Mittelwert (SD)	48,1 (11,48)	52,3 (12,83)
Median (Min; Max)	49,0 (18; 73)	54,0 (26; 79)
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65 Jahre	117 (95,1)	56 (83,6)
≥ 65 Jahre	6 (4,9)	11 (16,4)
Geschlecht, n (%)		
männlich	35 (28,5)	15 (22,4)
weiblich	88 (71,5)	52 (77,6)
Ethnizität, n (%)		
hispanisch oder lateinamerikanisch	5 (4,1)	1 (1,5)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	86 (69,9)	55 (82,1)
fehlend	20 (16,3)	9 (13,4)
unbekannt	12 (9,8)	2 (3,0)
Herkunft, n (%)		
asiatisch	0 (0)	0 (0)
weiß	95 (77,2)	58 (86,6)
andere	4 (3,3)	2 (3,0)
unbekannt	24 (19,5)	7 (10,4)
Region, n (%)		
Nordamerika	52 (42,3)	32 (47,8)
Europa	71 (57,7)	35 (52,2)

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

Parameter	Avapritinib + BSC N = 123	Pbo + BSC N = 67
Land, n (%)		
Belgien	2 (1,6)	1 (1,5)
Kanada	8 (6,5)	5 (7,5)
Schweiz	2 (1,6)	1 (1,5)
Deutschland	17 (13,8)	14 (20,9)
Dänemark	1 (0,8)	0
Spanien	13 (10,6)	3 (4,5)
Frankreich	10 (8,1)	5 (7,5)
Vereinigtes Königreich	10 (8,1)	5 (7,5)
Italien	3 (2,4)	0
Niederlande	7 (5,7)	3 (4,5)
Norwegen	5 (4,1)	2 (3,0)
Schweden	1 (0,8)	1 (1,5)
USA	44 (35,8)	27 (40,3)
Größe (cm)		
n	120	66
Mittelwert (SD)	169,07 (9,812)	166,21 (9,031)
Median (Min; Max)	166,95 (152,4; 194,0)	164,50 (150,2; 195,0)
Gewicht (kg)		
n	123	67
Mittelwert (SD)	81,69 (18,467)	82,17 (18,033)
Median (Min; Max)	82,20 (45,0; 126,4)	80,70 (44,4; 134,8)
BMI (kg/m²)^b		
n	120	66
Mittelwert (SD)	28,46 (5,528)	29,57 (5,370)
Median (Min; Max)	28,15 (17,6; 42,0)	28,99 (19,7; 43,7)
Erkrankungsbezogene Charakteristika		
Baseline ISM-SAF TSS^c, (0 - 110)		
n	123	67
Mittelwert (SD)	53,32 (17,403)	54,36 (18,690)
Median (Min; Max)	49,31 (28,6; 102,7)	48,43 (28,9; 104,4)
ISM Schwere zur Baseline anhand ISM-SAF-TSS^c n (%)		
≥ 42 (schwer)	86 (69,9)	45 (67,2)
< 42 (mittelschwer)	37 (30,1)	22 (32,8)
Serum-Tryptasekonzentration (ng/ml) zur Baseline		
n	123	67
Mittelwert (SD)	56,96 (53,216)	67,85 (74,636)
Median (Min; Max)	38,40 (3,6; 256,0)	43,70 (5,7; 501,6)

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

Parameter	Avapritinib + BSC N = 123	Pbo + BSC N = 67
Mastzellen im KM zur Baseline (zentrale Pathologieuntersuchung), (% MC im KM)		
n	123	67
Mittelwert (SD)	11,09 (11,020)	12,04 (12,420)
Median (Min; Max)	7,00 (1,0; 50,0)	7,00 (1,0; 70,0)
KIT-D816V-Mutationslast im Blut zur Baseline bestimmt anhand der MAF mittels ddPCR (zentraler Test)		
n	123	67
Mittelwert (SD)	2,464 (6,0010)	3,754 (7,7542)
Median (Min; Max)	0,400 (0,00; 41,29)	0,260 (0,01; 36,74)
GI-Domäne des ISM-SAF zur Baseline^d (0 - 30)		
n	123	67
Mittelwert (SD)	10,43 (6,046)	10,89 (6,745)
Median (Min; Max)	9,50 (0,1; 26,8)	10,07 (0,0; 28,0)
Haut-Domäne Score des ISM-SAF zur Baseline^d (0 - 30)		
n	123	67
Mittelwert (SD)	16,39 (6,721)	17,94 (7,142)
Median (Min; Max)	16,43 (1,9; 30,0)	18,36 (0,0; 30,0)
neurokognitives Symptomcluster des ISM-SAF zur Baseline^d (0 - 30)		
n	123	67
Mittelwert (SD)	13,95 (6,470)	13,19 (6,847)
Median (Min; Max)	13,86 (1,9; 29,6)	12,50 (0,4; 29,1)
Leit- (schwerstes) Symptom des ISM-SAF^e zur Baseline		
n	123	67
Mittelwert (SD)	7,92 (1,534)	8,04 (1,579)
Median (Min; Max)	7,93 (4,4; 10,0)	8,00 (4,8; 10,0)
Leit- (schwerste) Domäne/neurokognitives Symptomcluster des ISM-SAF^e zur Baseline		
n	123	67
Mittelwert (SD)	18,42 (5,537)	19,28 (5,871)
Median (Min; Max)	18,08 (8,6; 30,0)	19,07 (8,1; 30,0)
Begleitender BSC-Gebrauch zur Baseline		
n	123	67
Mittelwert (SD)	3,7 (1,84)	3,9 (1,87)
Median (Min; Max)	3,0 (0; 9)	4,0 (1; 8)
Mastzellen in der Haut (Anzahl/mm²) (zentraler Test) – läsional		
n	94	58
Mittelwert (SD)	566,0 (414,82)	631,0 (495,30)
Median (Min; Max)	451,5 (109; 2870)	573,0 (83; 2609)

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

Parameter	Avapritinib + BSC N = 123	Pbo + BSC N = 67
Mastzellen in der Haut (Anzahl/mm²) (zentraler Test) – nicht-läsional		
n	93	58
Mittelwert (SD)	149,2 (78,55)	167,8 (168,58)
Median (Min; Max)	130,0 (35; 659)	131,5 (59; 1337)
Vorherige Therapie		
Vorherige Mastozytose-Therapie, n (%)		
Interferon alpha	8 (6,5)	7 (10,4)
Midostaurin	8 (6,5)	2 (3,0)
Cladribin (2-CdA)	7 (5,7)	2 (3,0)
Imatinib	7 (5,7)	1 (1,5)
Hydroxyurea	4 (3,3)	0
Dasatinib	3 (2,4)	1 (1,5)
Andere	2 (1,6)	1 (1,5)
Brentuximab-Vedotin	1 (0,8)	0
Andere TKI-Therapie	1 (0,8)	0
Strahlentherapie	1 (0,8)	0
Masitinib	0	1 (1,5)
Nilotinib	0	1 (1,5)
PUVA	0	10 (14,9)
<p>a: Alter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung.</p> <p>b: Der BMI zur Baseline wurde berechnet als Gewicht (kg)/(Größe (m))².</p> <p>c: Der Baseline-Score ist definiert, als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS von C1D-14 bis C1D-1. Der CxD1-Score ist definiert als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS vor der CxD1-Visite. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores zwischen C1D-14 und C1D-1 fehlen, gilt der Baseline-Score dieses Patienten als fehlend. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage zwischen dem 14. und dem 1. Tag vor XcD1 fehlen, gilt der CxD1 Score dieses Patienten als fehlend.</p> <p>d: Der Baseline-Score ist definiert, als der 14-Tage-Durchschnitt des Domänenscore von C1D-14 bis C1D-1. Der CxD1-Score ist definiert als der 14-Tage-Durchschnitt des Domänenscore vor der CxD1-Visite. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores zwischen C1D-14 und C1D-1 fehlen, gilt der Baseline-Score dieses Patienten als fehlend. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores von dem 14 Tagezeitraum für die Berechnung des C7D1-Scores fehlen, wird der C7D1-Score als fehlend betrachtet.</p> <p>e: Der "Leitsymptom" bzw. der "Leit-Domänen/Symptomcluster" Score beziehen sich auf das individuelle Symptom bzw. die Domänen/Symptomcluster mit dem höchsten Score zur Baseline bei jedem Patienten. Wenn ein Patient mehrere Leit- (schwerste) Symptome bzw. Leitdomäne/Symptomcluster aufweist, wird für die Zusammenfassung der Durchschnitt der Veränderung zur Baseline verwendet.</p> <p>Quelle: Studienbericht [5]; Tabelle 14.1.3.1.3a, Tabelle 14.2.1.2.2a; Tabelle 14.1.3.1.3a; Tabelle 14.2.2.2.2a; Tabelle 14.2.2.4.2.2a und Tabelle 14.2.2.4.4.2a; Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.1.4.7.2a</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

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

Studiendesign

Bei der PIONEER-Studie (BLU-285-2203) handelt es sich um eine dreigeteilte, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib in Kombination mit BSC (Avapritinib + BSC) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC (Pbo + BSC) bei Patienten mit ISM zu untersuchen [5].

Im Rahmen des ersten Teils der Studie wurde die RP2D von Avapritinib bei Patienten mit ISM auf 25 mg festgelegt. Hierbei wurden etwa 40 Patienten in eine von drei Avapritinib-Dosisgruppen (25 mg, 50 mg, 100 mg) oder in die Placebo-Gruppe in einem Verhältnis von 1:1:1:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem zur Baseline Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Mastozytose in der Haut (ja vs. nein) sowie nach der Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml). Die drei Dosisstufen von Avapritinib wurden parallel getestet. Die voraussichtliche Dauer der Teilnahme der Patienten an Teil 1 betrug etwa 26 Wochen, einschließlich eines Screening-Zeitraums von bis zu 14 Wochen und eines Behandlungszeitraums von mindestens 12 Wochen. Zur Bestimmung der RP2D von Avapritinib wurden die Daten für Teil 1 der präspezifizierten Interimsanalyse vom 27. Dezember 2019 verwendet.

Auf Grundlage der Ergebnisse von Teil 1 sollten für Teil 2 der Studie etwa 204 Patienten im Verhältnis 2:1 auf die RP2D-Dosis von Avapritinib + BSC oder Pbo + BSC randomisiert werden. Die Randomisierung wurde anhand der Serum-Tryptasekonzentration beim Screening (< 20 ng/mL vs. ≥ 20 ng/mL) stratifiziert. Die voraussichtliche Dauer der Teilnahme der Patienten an Teil 2 betrug etwa 38 Wochen, einschließlich eines Screening-Zeitraums von bis zu 14 Wochen und eines Behandlungszeitraums von mindestens 24 Wochen. Für Patienten, die die Behandlung in Teil 1 oder Teil 2 der Studie abgeschlossen haben, bestand die Möglichkeit, in Teil 3 der Studie, der open-label Phase, überzuwechseln und Avapritinib in der in Teil 1 ermittelten RP2D in Kombination mit BSC zu beginnen oder fortzusetzen.

Teil 3 der Studie umfasst einen Behandlungszeitraum von bis zu fünf Jahren einschließlich der Studiendauer in Teil 1 oder Teil 2. Das Ende der Studie ist definiert als der Zeitpunkt, an dem der letzte Patient seine letzte Visite absolviert hat, einschließlich der im Rahmen der Sicherheitsnachbeobachtung durchgeführten Bewertungen, wenn der Patient in die Sicherheitsnachbeobachtungsphase der Studie eingetreten ist. Teil 3 der Studie läuft noch.

Da die Datenschnitte zu Teil 1 und Teil 3 der Studie PIONEER nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, wird auf die Darstellung dieser Datenschnitte im Rahmen des zugrundeliegenden Dossiers verzichtet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt einzig anhand des präspezifizierten Datenschnittes vom 23. Juni 2022 für den RCT-Part (Teil 2) der Studie PIONEER.

Der erste Patient wurde am 16. April 2019 und der letzte Patient am 06. Januar 2022 in die PIONEER-Studie aufgenommen.

Studienpopulation

Für die PIONEER-Studie wurden im 1. Teil der Studie 39 Patienten randomisiert. Von diesen haben neun Patienten Placebo und jeweils zehn Patienten 25 mg, 50 mg oder 100 mg Avapritinib erhalten. Fünf Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Die Abbruchgründe in der 25 mg und 50 mg Gruppe waren bei jeweils einem Patienten mangelnde Compliance bzw. das Auftreten von UE. In der 100 mg Gruppe beendete ein Patient auf eigenen Wunsch die Studie. Die restlichen 34 Patienten wechselten nach Beendigung von Teil 1 zu Teil 3 [5].

Im Rahmen des zugrundeliegenden Dossiers werden einzig die Ergebnisse zur PP-Population für den RCT-Part (Teil 2) der Studie PIONEER (Datenschnitt: 23. Juni 2022) dargestellt.

In der PP-Population in Teil 2 der Studie wurden 190 Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 in die Behandlungsarme Avapritinib 25 mg (n = 123) und Placebo (n = 67) eingeteilt. In der Avapritinib 25 mg Gruppe beendeten vier Patienten aus den folgenden Gründen die Studie: Widerruf der Einverständniserklärung (n = 2), UE (n = 1) und Entscheidung des Prüfarztes (n = 1). In der Placebo-Gruppe widerriefen drei Patienten die Einverständniserklärung und zwei Patienten brachen aus anderen Gründen die Studie ab. Von den Patienten, die Teil 2 abgeschlossen hatten (119 Patienten der Avapritinib 25 mg Gruppe und 62 Patienten der Placebo-Gruppe) wechselten insgesamt 180 Patienten in die open-label Phase (Teil 3 der Studie) über. Ein Patient aus der Avapritinib 25 mg Gruppe beendete Teil 2, wechselte aber nicht zu Teil 3 über [5].

Insgesamt wechselten 196 Patienten aus der PP-Population aus Teil 1 und Teil 2 zu Teil 3 der Studie über. Zum Datenschnitt vom 23. Juni 2022 hatten 8 Patienten in Teil 3 die Studie vorzeitig beendet. Abbruchgründe waren: Auftreten von UE (n = 4), klinische Progression der SM (n = 2), Widerruf der Einverständniserklärung (n = 2). Weiterhin nehmen 188 Patienten der PP-Population an der Studie teil [5].

Intervention

Im 1. Teil der Studie wurde Avapritinib (in einer Dosis von 25, 50 oder 100 mg täglich) oder ein entsprechendes Placebo oral in 28-tägigen Zyklen für mindestens 12 Wochen verabreicht. Die in Teil 1 ermittelte RP2D von 25 mg Avapritinib (oder ein entsprechendes Placebo) wurde in Teil 2 in 28-tägigen Zyklen für 6 Zyklen täglich oral eingenommen. In Teil 3 der Studie wird Avapritinib mit einer Dosis von 25 mg bis zu 5 Jahre lang, einschließlich Teil 1 und Teil 2, in 28-tägigen Zyklen täglich oral verabreicht [5]. Patienten, die anfänglich eine Symptomreduktion von $\geq 30\%$ auf eine beliebige Dosis Avapritinib und dann anschließend klinische und objektive Hinweise auf eine Verschlechterung der ISM-Symptome während 25 mg in Teil 3 erhielten, hatten die Möglichkeit, die 50 mg Dosis zu erhalten. Die Verwendung von 50 mg ist nur bei Patienten zulässig, die nachweislich bereits mindestens 6 Monate lang eine Avapritinib-Behandlung im Rahmen der Studie erhalten haben. Bei Patienten, die in Teil 3 Avapritinib in einer Dosis von 50 mg QD erhalten, sind maximal zwei aufeinanderfolgende Dosisreduktionen erlaubt (von 50 mg Avapritinib QD auf 25 mg Avapritinib QD sowie von 25 mg Avapritinib QD auf 25 mg Avapritinib QOD) [5].

Laut Fachinformation ist Avapritinib zur Behandlung der ISM ausschließlich mit einer Wirkstärke von 25 mg einmal täglich zugelassen [1].

Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan Drug Status von Avapritinib müssen Nachweise über den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V nicht erbracht werden.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib ist in der oben genannten Indikation auf Basis der Zulassungsstudie PIONEER zu bewerten.

Endpunkte

In Teil 1 der PIONEER-Studie wurde als primärer Endpunkt die RP2D von Avapritinib für Patienten mit ISM erhoben. Der primäre Endpunkt des Teil 2 der Studie war die mittlere Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß ISM-SAF-TSS von Baseline bis C7D1. Für Teil 3 der Studie war als primärer Endpunkt die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Avapritinib definiert.

Als sekundäre Endpunkte wurden für Teil 2 der Studie die krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF, die Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration, der KIT-D816V-MAF im Blut sowie des Anteils der Mastzellen im Knochenmark, die EQ-5D-5L VAS, die Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS, die Veränderung im Gebrauch von BSC, die Mastozytose auf der Haut, der MC-QoL und SF-12 sowie die Sicherheit erhoben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die PIONEER-Studie wurde in insgesamt 42 Studienzentren zum Datenschnitt von Teil 2 am 23.06.22 durchgeführt. Davon befanden sich 19 Zentren in Nordamerika, 20 Zentren in Europa (davon fünf Zentren in Deutschland) und drei Zentren in Großbritannien. Von den insgesamt 212 Patienten aus Teil 2 wurden 93 Patienten in Nordamerika, 135 Patienten in Europa (davon 34 Patienten in Deutschland in Aachen, Berlin, Mannheim, Hamburg und Lübeck) und 16 Patienten in Großbritannien behandelt [5].

Die BSC-Medikamente, welche die Patienten in der PIONEER-Studie in beiden Behandlungsarmen zusätzlich zu Avapritinib oder Placebo erhalten haben, entsprechen dem Therapiestandard für Patienten mit ISM in Deutschland [9].

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen deutlich auf die Studienergebnisse auswirken. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PIONEER (BLU-285-2203)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der PIONEER Studie handelt es sich um eine dreigeteilte, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie. Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels interactive response technology (IRT) im Verhältnis 2:1 und wurde auf Basis der Baseline Serum-Tryptasekonzentration (< 20 vs. ≥ 20 ng/ml) stratifiziert. Eine adäquate Verdeckung der Gruppenzuteilung war gegeben. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Es konnten in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte auf Studienebene identifiziert werden, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzials zur Folge haben könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität (Gesamt- überleben)	Morbidität								Gesundheits- bezogene Lebensqualität		Sicher- heit
		ISM- SAF	Serum- Tryptase	KIT-D816V Mutations- last	Anteil der MC im KM	EQ-5D- 5L VAS	PGIC/ PGIS	BSC- Gebrauch	Mastozytose auf der Haut	MC- QoL	SF-12	
PIONEER (BLU-285- 2203)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.												

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Die Erhebung des Endpunkts *Mortalität* erfolgte in der zugrundeliegenden Studie PIONEER im Rahmen der Nutzendimension Sicherheit (Abschnitt 4.3.1.3.1.4) und wurde nicht als primärer oder als sekundärer Endpunkt definiert.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF – RCT**

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PIONEER (BLU-285-2203)	<p><u>Definition:</u></p> <p>Der ISM-SAF (Tabelle 4-5) ist ein 12-Item umfassender patientenberichteter Fragebogen, der den Schweregrad von elf ISM-Symptomen innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden und einer 11-stufigen numerischen Bewertungsskala beurteilt. Dabei geht die Skala von 0 = kein Anzeichen/Symptom bis zu 10 = schlimmstes vorstellbares Anzeichen/Symptom. In einem zusätzlichen Item werden die Patienten gebeten die Häufigkeit von Durchfall in den letzten 24 Stunden anzugeben. Die folgenden elf krankheitsspezifischen ISM-Symptome werden im Fragebogen von den Patienten bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Knochenschmerzen ○ Bauchschmerzen ○ Übelkeit ○ Flecken auf der Haut ○ Juckreiz ○ Hitzewallungen ○ Erschöpfung ○ Schwindelgefühl ○ Gehirnnebel ○ Kopfschmerzen ○ Diarrhoe <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u></p> <p>Mit dem ISM-SAF werden Scores für jedes Item erzeugt, für die GI, neurokognitive und Haut-Domäne, sowie einen TSS. Die Haut-Domäne umfasst die Items für Flecken auf der Haut, Juckreiz und Hitzewallungen und reicht von 0 bis 30. Die GI-Domäne schließt die Items für Bauchschmerzen, Übelkeit und Diarrhoe mit ein und reicht von 0 bis 30. Die Gruppe der neurokognitiven Symptome umfasst die Items für Gehirnnebel, Kopfschmerzen und Schwindelgefühl mit einem Punktebereich zwischen 0 und 30. Der TSS wird aus allen elf Symptomen bzw. Items errechnet und hat einen Punktebereich zwischen 0 und 110. Wenn ein Item-Score fehlt, wird an dem Tag die dazugehörige Domäne und der TSS als „fehlend“ eingetragen. Eine höhere Punktzahl bei den Scores zeigt eine schwerere Symptomatik an [5, 8, 21]. Zusätzlich wird das Leit- (schwerste) Symptom und die Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster erhoben. Dabei bezieht sich der Score für das Leit- (schwerste) Symptom auf das einzelne Symptom mit dem höchsten Score zur Baseline bei jedem Patienten. Der C7D1-Score für Teil 2 des Leit- (schwersten) Symptoms bezieht sich auf den C7D1-Score für dieses Symptom. Wenn zwei oder mehr Symptome zur Baseline die gleiche Punktzahl haben, kann ein Patient zu mehreren Leit- (schwersten) Symptomen gezählt werden. Für Patienten mit mehreren Leit- (schwersten) Symptomen oder Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster wird der Durchschnitt der Veränderung zur Baseline verwendet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der Patient füllte den ISM-SAF täglich über ein mobiles Endgerät für 4 Wochen aus, beginnend mit dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung [8]. Während dieser Zeit wurde die BSC-Medikation optimiert und stabilisiert. Der ISM-SAF wurde für weitere 14 Tage täglich ausgefüllt, um den TSS-Score für die Eignung zur Teilnahme an der Studie zu berechnen, welche auf Grundlage der ISM-SAF-Symptomschwelle von ≥ 28 vs. < 28 ermittelt wurde. Nachdem die Eignung für die ISM-SAF-Symptome bestätigt wurde, konnte die Screening-Bewertung und die zentrale Überprüfung, die bis zu acht Wochen dauern kann, beginnen [5, 8].</p> <p>Die Baseline-Symptome wurden 14 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments oder Placebos gesammelt und verwendet, um den Baseline-TSS zu errechnen. Der TSS an jedem Tag wurde als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS vor diesem Tag berechnet. Zum Beispiel war der Baseline-TSS der 14-Tage-Durchschnitt des TSS von C1D-14 bis C1D-1 [8]. Für die Berechnung des 14-Tage-Durchschnitts mussten mindestens sieben Tages-Scores vorhanden sein [5, 8, 21].</p> <p>Der ISM-SAF wurde von den Patienten täglich bis zum Abschluss von Teil 2 ausgefüllt [8].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mittlere Veränderung des ISM-SAF zur Baseline ○ TSS-Score ○ GI-Domäne ○ Haut-Domäne ○ Neurokognitives Symptomcluster ○ sowie für die elf Einzel-Items ○ Mittlere Veränderung der Leit-(schwerstes) Symptom ○ Mittlere Veränderung der Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster ○ Anteil der Patienten mit einer Reduktion der „Krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß ISM-SAF“ um: <ul style="list-style-type: none"> ○ $\geq 50\%$ des ISM-SAF-TSS ○ $\geq 30\%$ des ISM-SAF-TSS ○ $\geq 15\%$ der Skalenspannweite des ISM-SAF-TSS sowie der Domänen/Cluster
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER (BLU-285-2203)	niedrig	ja	ja	ja	Ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der ISM-SAF ist ein validierter Fragebogen, der in der PIONEER-Studie von den Studienteilnehmern selbstständig ausgefüllt wurde und daher keiner subjektiven Interpretation der behandelnden Personen unterliegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ISM-SAF ist somit als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Die Tabelle 4-20 zeigt die Rücklaufquoten des ISM-SAF. Die Rücklaufquoten lagen für die Domänen sowie die Einzel-Items bis C7D1 konstant über 96 %.

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

Tabelle 4-20: Rücklaufquoten für „Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Avapritinib + BSC N ^a = 123							Pbo + BSC N ^a = 67						
	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2D1 ^e n ^b /N ^c (%)	C3D1 n ^b /N ^c (%)	C4D1 n ^b /N ^c (%)	C5D1 n ^b /N ^c (%)	C6D1 n ^b /N ^c (%)	C7D1 n ^b /N ^c (%)	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2D1 ^e n ^b /N ^c (%)	C3D1 n ^b /N ^c (%)	C4D1 n ^b /N ^c (%)	C5D1 n ^b /N ^c (%)	C6D1 n ^b /N ^c (%)	C7D1 n ^b /N ^c (%)
TSS	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
GI-Domäne	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
Haut-Domäne	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
neurokognitives Symptomcluster	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
Knochen- schmerzen	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
Bauch- schmerzen	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
Übelkeit	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
Flecken auf der Haut	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
Juckreiz	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
Hitzewallungen	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
Erschöpfung	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)

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

	Avapritinib + BSC N ^a = 123							Pbo + BSC N ^a = 67						
	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2D1 ^e n ^b /N ^c (%)	C3D1 n ^b /N ^c (%)	C4D1 n ^b /N ^c (%)	C5D1 n ^b /N ^c (%)	C6D1 n ^b /N ^c (%)	C7D1 n ^b /N ^c (%)	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2D1 ^e n ^b /N ^c (%)	C3D1 n ^b /N ^c (%)	C4D1 n ^b /N ^c (%)	C5D1 n ^b /N ^c (%)	C6D1 n ^b /N ^c (%)	C7D1 n ^b /N ^c (%)
Schwindel- gefühl	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
Gehirnnebel	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
Kopfschmerzen	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
Diarrhoe Anzahl	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)
Diarrhoe	123/123 (100)	119/121 (98,3)	117/120 (97,5)	117/120 (97,5)	119/120 (99,2)	118/120 (98,3)	115/119 (96,6)	67/67 (100)	67/67 (100)	67/67 (100)	64/65 (98,5)	63/65 (96,9)	62/63 (98,4)	62/62 (100)

Die Rücklaufquote ergibt sich aus dem Anteil der Patienten mit einem 14-Tage-Durchschnittswert für den TSS zu einem bestimmten Zeitpunkt, geteilt durch die Anzahl an Patienten, die zu dem Zeitpunkt oder danach die Intervention (oder Placebo) erhalten haben.

a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.

b: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen zu dem Zeitpunkt ausgefüllt haben.

c: Anzahl der Patienten, die zu dem Zeitpunkt noch an der Studie teilgenommen haben.

d: Baseline für Teil 2 (oder Teil 2 Baseline) ist definiert als die letzte Erhebung vor Teil 2 D1 inkl. Untersuchungen am Tag der ersten Dosis vor dessen Verabreichung.

e: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.1.6.2a

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

Mittlere Veränderung der „Krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß ISM-SAF“

Tabelle 4-21: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Domänen und Einzel-Items der „Krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß ISM-SAF“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
TSS^f								
Baseline	123/123	53,32 (17,403)	-	67/67	54,36 (18,690)	-	-	-
C2D1 ^e	115/123	45,20 (18,126)	-8,03 (0,963)	66/67	48,32 (18,870)	-6,01 (1,170)	-2,02 [-4,60; 0,57] 0,125	-
C3D1	116/123	41,01 (18,820)	-11,60 (1,284)	67/67	45,75 (19,128)	-7,75 (1,579)	-3,85 [-7,33; -0,36] 0,031	-
C4D1	115/123	39,17 (19,629)	-13,53 (1,503)	64/67	45,65 (19,707)	-8,14 (1,879)	-5,39 [-9,50; -1,29] 0,010	-
C5D1	118/123	37,45 (19,654)	-14,72 (1,575)	62/67	45,55 (20,028)	-8,21 (2,033)	-6,52 [-10,95; -2,08] 0,004	-
C6D1	115/123	35,77 (20,151)	-16,11 (1,691)	60/67	42,82 (18,867)	-9,52 (2,140)	-6,60 [-11,28; -1,92] 0,006	-
C7D1	112/123	34,96 (20,232)	-16,80 (1,722)	61/67	44,14 (20,374)	-9,27 (2,198)	-7,53 [-12,36; -2,70] 0,002	-0,42 [-0,74; -0,11]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
GI-Domäne^e								
Baseline	123/123	10,43 (6,046)	-	67/67	10,89 (6,745)	-	-	-
C2D1	119/123	8,49 (5,848)	-1,72 (0,322)	67/67	8,84 (6,339)	-1,82 (0,399)	0,09 [-0,78; 0,97] 0,831	-
C3D1	117/123	7,54 (5,595)	-2,55 (0,418)	67/67	8,17 (6,309)	-2,46 (0,516)	-0,09 [-1,23; 1,04] 0,871	-
C4D1	117/123	6,92 (5,694)	-3,23 (0,478)	64/67	8,43 (6,197)	-2,45 (0,603)	-0,78 [-2,09; 0,54] 0,244	-
C5D1	119/123	6,70 (5,870)	-3,42 (0,510)	63/67	8,50 (5,947)	-2,44 (0,658)	-0,98 [-2,41; 0,45] 0,179	-
C6D1	118/123	6,26 (5,674)	-3,73 (0,502)	62/67	7,45 (5,919)	-3,06 (0,650)	-0,67 [-2,09; 0,75] 0,356	-
C7D1	115/123	6,26 (5,661)	-3,67 (0,533)	62/67	7,72 (6,270)	-2,87 (0,685)	-0,80 [-2,30; 0,69] 0,292	-0,14 [-0,46; 0,17]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Haut-Domäne^g								
Baseline	123/123	16,39 (6,721)	-	67/67	17,94 (7,142)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	13,70 (5,998)	-2,73 (0,386)	67/67	16,30 (7,128)	-1,64 (0,477)	-1,09 [-2,14; -0,04] 0,042	-
C3D1	117/123	12,04 (6,074)	-4,05 (0,489)	67/67	15,78 (7,343)	-1,79 (0,603)	-2,26 [-3,59; -0,93] < 0,001	-
C4D1	117/123	11,35 (6,188)	-4,74 (0,537)	64/67	15,57 (7,470)	-1,99 (0,678)	-2,75 [-4,22; -1,27] < 0,001	-
C5D1	119/123	10,68 (6,093)	-5,31 (0,569)	63/67	15,62 (7,432)	-1,97 (0,734)	-3,34 [-4,94; -1,75] < 0,0001	-
C6D1	118/123	10,30 (6,316)	-5,69 (0,617)	62/67	15,46 (7,431)	-2,16 (0,799)	-3,53 [-5,28; -1,79] < 0,0001	-
C7D1	115/123	9,96 (6,338)	-5,93 (0,642)	62/67	15,68 (7,085)	-2,17 (0,824)	-3,76 [-5,56; -1,96] < 0,0001	-0,56 [-0,88; -0,25]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
neurokognitives Symptomcluster^g								
Baseline	123/123	13,95 (6,470)	-	67/67	13,19 (6,847)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	12,05 (6,593)	-1,90 (0,338)	67/67	11,82 (6,682)	-1,33 (0,418)	-0,57 [-1,49; 0,35] 0,220	-
C3D1	117/123	10,94 (6,607)	-2,85 (0,427)	67/67	10,93 (6,516)	-2,05 (0,527)	-0,80 [-1,96; 0,36] 0,176	-
C4D1	117/123	10,52 (6,709)	-3,28 (0,502)	64/67	10,97 (6,480)	-2,13 (0,633)	-1,16 [-2,54; 0,22] 0,099	-
C5D1	119/123	10,19 (6,626)	-3,45 (0,502)	63/67	10,71 (6,658)	-2,32 (0,648)	-1,14 [-2,55; 0,27] 0,113	-
C6D1	118/123	9,47 (6,765)	-4,09 (0,520)	62/67	10,31 (6,259)	-2,55 (0,673)	-1,55 [-3,02; -0,08] 0,039	-
C7D1	115/123	9,39 (6,760)	-4,12 (0,535)	62/67	10,39 (6,523)	-2,53 (0,686)	-1,59 [-3,09; -0,09] 0,038	-0,28 [-0,60; 0,03]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Knochenschmerzen^f								
Baseline	123/123	5,61 (2,402)	-	67/67	5,54 (2,418)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	4,85 (2,572)	-0,71 (0,139)	67/67	4,94 (2,579)	-0,55 (0,172)	-0,16 [-0,54; 0,22] 0,406	-
C3D1	117/123	4,53 (2,679)	-1,05 (0,165)	67/67	4,84 (2,650)	-0,69 (0,203)	-0,36 [-0,81; 0,09] 0,112	-
C4D1	117/123	4,52 (2,792)	-0,98 (0,197)	64/67	4,85 (2,738)	-0,64 (0,248)	-0,34 [-0,88; 0,20] 0,215	-
C5D1	119/123	4,25 (2,808)	-1,15 (0,204)	63/67	4,85 (2,730)	-0,58 (0,264)	-0,57 [-1,14; 0,01] 0,052	-
C6D1	118/123	4,10 (2,742)	-1,25 (0,207)	62/67	4,81 (2,709)	-0,48 (0,268)	-0,77 [-1,36; -0,19] 0,010	-
C7D1	115/123	4,02 (2,809)	-1,29 (0,217)	62/67	4,75 (2,714)	-0,60 (0,279)	-0,70 [-1,31; -0,09] 0,025	-0,30 [-0,62; 0,00]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Bauchschmerzen^f								
Baseline	123/123	4,16 (2,187)	-	67/67	4,17 (2,414)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	3,37 (2,158)	-0,73 (0,128)	67/67	3,38 (2,186)	-0,73 (0,158)	-0,00 [-0,35; 0,35] > 0,999	-
C3D1	117/123	2,94 (2,180)	-1,08 (0,162)	67/67	3,18 (2,228)	-0,89 (0,200)	-0,19 [-0,63; 0,25] 0,388	-
C4D1	117/123	2,67 (2,198)	-1,36 (0,191)	64/67	3,15 (2,178)	-0,98 (0,241)	-0,38 [-0,91; 0,14] 0,150	-
C5D1	119/123	2,57 (2,288)	-1,42 (0,207)	63/67	3,24 (2,196)	-0,88 (0,267)	-0,54 [-1,12; 0,04] 0,067	-
C6D1	118/123	2,43 (2,270)	-1,52 (0,209)	62/67	2,71 (2,094)	-1,24 (0,271)	-0,28 [-0,88; 0,31] 0,345	-
C7D1	115/123	2,46 (2,226)	-1,50 (0,207)	62/67	2,89 (2,310)	-1,13 (0,266)	-0,37 [-0,96; 0,21] 0,207	-0,17 [-0,48; 0,14]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Übelkeit^f								
Baseline	123/123	3,21 (2,521)	-	67/67	3,53 (2,467)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	2,73 (2,359)	-0,39 (0,138)	67/67	2,99 (2,360)	-0,47 (0,171)	0,07 [-0,30; 0,45] 0,697	-
C3D1	117/123	2,42 (2,283)	-0,70 (0,166)	67/67	2,65 (2,303)	-0,83 (0,205)	0,14 [-0,31; 0,59] 0,548	-
C4D1	117/123	2,15 (2,248)	-1,01 (0,188)	64/67	2,74 (2,229)	-0,86 (0,238)	-0,15 [-0,66; 0,37] 0,579	-
C5D1	119/123	2,12 (2,250)	-0,99 (0,201)	63/67	2,80 (2,210)	-0,80 (0,259)	-0,18 [-0,75; 0,38] 0,521	-
C6D1	118/123	1,90 (2,183)	-1,20 (0,199)	62/67	2,45 (2,107)	-1,11 (0,258)	-0,09 [-0,66; 0,47] 0,742	-
C7D1	115/123	1,94 (2,183)	-1,12 (0,217)	62/67	2,56 (2,268)	-0,98 (0,279)	-0,14 [-0,75; 0,47] 0,653	-0,06 [-0,37; 0,25]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Flecken auf der Haut^f								
Baseline	123/123	5,54 (3,016)	-	67/67	6,04 (3,017)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	4,64 (2,759)	-0,85 (0,136)	67/67	5,63 (2,859)	-0,35 (0,168)	-0,51 [-0,87; -0,14] 0,008	-
C3D1	117/123	4,21 (2,604)	-1,20 (0,169)	67/67	5,58 (2,913)	-0,29 (0,209)	-0,91 [-1,37; -0,45] < 0,001	-
C4D1	117/123	3,99 (2,596)	-1,31 (0,176)	64/67	5,50 (2,924)	-0,19 (0,222)	-1,11 [-1,59; -0,63] < 0,0001	-
C5D1	119/123	3,76 (2,571)	-1,55 (0,187)	63/67	5,40 (2,913)	-0,33 (0,241)	-1,21 [-1,74; -0,69] < 0,0001	-
C6D1	118/123	3,59 (2,578)	-1,61 (0,217)	62/67	5,48 (2,917)	-0,20 (0,280)	-1,41 [-2,03; -0,80] < 0,0001	-
C7D1	115/123	3,56 (2,664)	-1,70 (0,225)	62/67	5,51 (2,849)	-0,31 (0,289)	-1,39 [-2,03; -0,76] < 0,0001	-0,59 [-0,91; -0,28]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Juckreiz^f								
Baseline	123/123	5,45 (2,677)	-	67/67	5,97 (2,642)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	4,37 (2,368)	-1,15 (0,176)	67/67	5,28 (2,739)	-0,74 (0,217)	-0,41 [-0,89; 0,06] 0,090	-
C3D1	117/123	3,68 (2,441)	-1,66 (0,215)	67/67	5,00 (2,738)	-0,86 (0,266)	-0,80 [-1,39; -0,22] 0,007	-
C4D1	117/123	3,44 (2,543)	-1,94 (0,252)	64/67	4,91 (2,801)	-1,02 (0,317)	-0,92 [-1,61; -0,23] 0,009	-
C5D1	119/123	3,18 (2,516)	-2,09 (0,255)	63/67	5,02 (2,655)	-0,87 (0,329)	-1,22 [-1,93; -0,50] < 0,001	-
C6D1	118/123	3,11 (2,543)	-2,25 (0,259)	62/67	4,94 (2,672)	-1,00 (0,335)	-1,25 [-1,98; -0,51] < 0,001	-
C7D1	115/123	3,04 (2,506)	-2,29 (0,274)	62/67	5,05 (2,552)	-0,97 (0,352)	-1,32 [-2,09; -0,55] < 0,001	-0,46 [-0,78; -0,15]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Hitzewallungen^f								
Baseline	123/123	5,39 (2,408)	-	67/67	5,94 (2,551)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	4,69 (2,461)	-0,72 (0,162)	67/67	5,39 (2,632)	-0,55 (0,200)	-0,17 [-0,61; 0,27] 0,444	-
C3D1	117/123	4,14 (2,506)	-1,19 (0,196)	67/67	5,20 (2,795)	-0,65 (0,242)	-0,54 [-1,07; -0,01] 0,047	-
C4D1	117/123	3,92 (2,526)	-1,49 (0,222)	64/67	5,16 (2,850)	-0,77 (0,280)	-0,71 [-1,32; -0,10] 0,022	-
C5D1	119/123	3,73 (2,542)	-1,68 (0,240)	63/67	5,20 (2,844)	-0,77 (0,310)	-0,91 [-1,58; -0,24] 0,008	-
C6D1	118/123	3,60 (2,580)	-1,83 (0,249)	62/67	5,05 (2,882)	-0,96 (0,322)	-0,88 [-1,58; -0,17] 0,015	-
C7D1	115/123	3,36 (2,548)	-1,94 (0,261)	62/67	5,12 (2,828)	-0,90 (0,335)	-1,04 [-1,78; -0,31] 0,005	-0,38 [-0,70; -0,07]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Erschöpfung^f								
Baseline	123/123	6,94 (1,987)	-	67/67	6,79 (2,002)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	6,27 (2,202)	-0,72 (0,135)	67/67	6,37 (1,932)	-0,44 (0,167)	-0,28 [-0,65; 0,09] 0,137	-
C3D1	117/123	5,82 (2,305)	-1,13 (0,175)	67/67	6,03 (2,262)	-0,76 (0,216)	-0,36 [-0,84; 0,11] 0,135	-
C4D1	117/123	5,52 (2,477)	-1,43 (0,212)	64/67	5,83 (2,384)	-0,95 (0,268)	-0,48 [-1,06; 0,11] 0,109	-
C5D1	119/123	5,47 (2,448)	-1,41 (0,215)	63/67	5,71 (2,422)	-1,02 (0,278)	-0,39 [-1,00; 0,21] 0,201	-
C6D1	118/123	5,20 (2,717)	-1,64 (0,230)	62/67	5,80 (2,386)	-0,86 (0,297)	-0,77 [-1,42; -0,12] 0,020	-
C7D1	115/123	5,05 (2,633)	-1,75 (0,234)	62/67	5,76 (2,490)	-0,90 (0,300)	-0,84 [-1,50; -0,19] 0,012	-0,34 [-0,66; -0,03]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Schwindelgefühl^f								
Baseline	123/123	3,96 (2,816)	-	67/67	3,71 (2,776)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	3,37 (2,667)	-0,60 (0,154)	67/67	3,21 (2,677)	-0,48 (0,191)	-0,12 [-0,54; 0,30] 0,581	-
C3D1	117/123	2,97 (2,701)	-0,93 (0,180)	67/67	2,89 (2,576)	-0,74 (0,222)	-0,19 [-0,68; 0,30] 0,452	-
C4D1	117/123	2,89 (2,747)	-1,00 (0,214)	64/67	3,05 (2,650)	-0,59 (0,270)	-0,41 [-1,00; 0,18] 0,172	-
C5D1	119/123	2,73 (2,663)	-1,07 (0,206)	63/67	3,06 (2,606)	-0,53 (0,266)	-0,54 [-1,12; 0,04] 0,067	-
C6D1	118/123	2,45 (2,565)	-1,32 (0,219)	62/67	2,86 (2,598)	-0,76 (0,284)	-0,56 [-1,18; 0,06] 0,077	-
C7D1	115/123	2,47 (2,581)	-1,29 (0,230)	62/67	2,87 (2,658)	-0,77 (0,296)	-0,51 [-1,16; 0,13] 0,118	-0,21 [-0,53; 0,10]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Gehirnnebel^f								
Baseline	123/123	5,67 (2,434)	-	67/67	5,23 (2,677)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	4,96 (2,688)	-0,69 (0,125)	67/67	4,69 (2,637)	-0,51 (0,154)	-0,19 [-0,53; 0,15] 0,278	-
C3D1	117/123	4,62 (2,762)	-1,03 (0,155)	67/67	4,49 (2,680)	-0,68 (0,191)	-0,35 [-0,78; 0,07] 0,099	-
C4D1	117/123	4,41 (2,862)	-1,21 (0,191)	64/67	4,29 (2,750)	-0,88 (0,240)	-0,33 [-0,86; 0,19] 0,212	-
C5D1	119/123	4,36 (2,881)	-1,15 (0,203)	63/67	4,08 (2,773)	-0,99 (0,263)	-0,16 [-0,73; 0,41] 0,578	-
C6D1	118/123	4,18 (2,940)	-1,31 (0,199)	62/67	4,17 (2,715)	-0,83 (0,258)	-0,47 [-1,04; 0,09] 0,098	-
C7D1	115/123	4,12 (2,972)	-1,37 (0,210)	62/67	4,19 (2,829)	-0,85 (0,269)	-0,52 [-1,11; 0,07] 0,082	-0,24 [-0,55; 0,07]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Kopfschmerzen^f								
Baseline	123/123	4,32 (2,475)	-	67/67	4,25 (2,706)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	3,72 (2,418)	-0,61 (0,139)	67/67	3,92 (2,588)	-0,34 (0,172)	-0,27 [-0,65; 0,11] 0,165	-
C3D1	117/123	3,36 (2,391)	-0,89 (0,180)	67/67	3,56 (2,564)	-0,63 (0,222)	-0,26 [-0,75; 0,23] 0,299	-
C4D1	117/123	3,21 (2,356)	-1,07 (0,198)	64/67	3,63 (2,469)	-0,66 (0,250)	-0,42 [-0,96; 0,13] 0,132	-
C5D1	119/123	3,10 (2,345)	-1,23 (0,194)	63/67	3,56 (2,476)	-0,79 (0,250)	-0,44 [-0,98; 0,11] 0,115	-
C6D1	118/123	2,83 (2,426)	-1,47 (0,200)	62/67	3,28 (2,474)	-0,95 (0,259)	-0,51 [-1,08; 0,05] 0,075	-
C7D1	115/123	2,80 (2,388)	-1,46 (0,199)	62/67	3,33 (2,612)	-0,91 (0,256)	-0,55 [-1,11; 0,01] 0,053	-0,26 [-0,58; 0,05]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Diarrhoe Anzahl^f								
Baseline	123/123	1,53 (1,708)	-	67/67	1,54 (1,500)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	1,17 (1,473)	-0,45 (0,096)	67/67	1,27 (1,289)	-0,35 (0,118)	-0,10 [-0,36; 0,16] 0,453	-
C3D1	117/123	1,04 (1,220)	-0,59 (0,126)	67/67	1,18 (1,173)	-0,47 (0,155)	-0,12 [-0,46; 0,22] 0,483	-
C4D1	117/123	1,05 (1,425)	-0,55 (0,119)	64/67	1,18 (1,144)	-0,47 (0,151)	-0,07 [-0,40; 0,25] 0,654	-
C5D1	119/123	1,03 (1,498)	-0,61 (0,132)	63/67	1,16 (1,197)	-0,53 (0,171)	-0,09 [-0,46; 0,29] 0,649	-
C6D1	118/123	0,98 (1,319)	-0,61 (0,113)	62/67	1,09 (1,294)	-0,50 (0,147)	-0,11 [-0,43; 0,21] 0,494	-
C7D1	115/123	0,87 (1,110)	-0,63 (0,124)	62/67	1,08 (1,262)	-0,48 (0,159)	-0,15 [-0,50; 0,20] 0,397	-0,11 [-0,43; 0,20]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Diarrhoe^f								
Baseline	123/123	3,05 (2,422)	-	67/67	3,19 (2,630)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	2,39 (2,363)	-0,60 (0,158)	67/67	2,47 (2,413)	-0,62 (0,195)	0,02 [-0,41; 0,45] 0,925	-
C3D1	117/123	2,17 (2,234)	-0,77 (0,194)	67/67	2,34 (2,296)	-0,74 (0,240)	-0,04 [-0,57; 0,49] 0,887	-
C4D1	117/123	2,09 (2,314)	-0,86 (0,189)	64/67	2,54 (2,360)	-0,61 (0,238)	-0,25 [-0,77; 0,27] 0,349	-
C5D1	119/123	2,00 (2,251)	-1,01 (0,207)	63/67	2,47 (2,382)	-0,76 (0,268)	-0,25 [-0,83; 0,33] 0,395	-
C6D1	118/123	1,93 (2,231)	-1,00 (0,196)	62/67	2,29 (2,370)	-0,71 (0,254)	-0,29 [-0,84; 0,27] 0,307	-
C7D1	115/123	1,86 (2,260)	-1,05 (0,214)	62/67	2,27 (2,476)	-0,76 (0,275)	-0,29 [-0,89; 0,31] 0,346	-0,13 [-0,44; 0,18]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
<p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse. b: Anzahl der Patienten in der PP-Population. c: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde. d: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. e: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht. f: Der Baseline-Score ist definiert, als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS von C1D-14 bis C1D-1. Der CxD1-Score ist definiert als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS vor der CxD1-Visite. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores zwischen C1D-14 und C1D-1 fehlen, gilt der Baseline-Score dieses Patienten als fehlend. Wenn bei einem Patienten 14 Tage vor der CxD1-Visite mehr als 7 Tage fehlen, wird der CxD1-Score für den Patienten als fehlend betrachtet. Bei Patienten mit hochdosierter Steroideinnahme (> 20 mg/d Prednison oder äquivalent) innerhalb von 7 Tagen vor CxD1 oder an mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen C1D1 und C7D1 wird der CxD1-Score als fehlend betrachtet und von der ANCOVA-Analyse ausgeschlossen. g: Der Baseline-Score ist definiert, als der 14-Tage-Durchschnitt des Domänenscore von C1D-14 bis C1D-1. Der CxD1-Score ist definiert als der 14-Tage-Durchschnitt des Domänenscore vor der CxD1-Visite. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores zwischen C1D-14 und C1D-1 fehlen, gilt der Baseline-Score dieses Patienten als fehlend. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores von dem 14 Tagezeitraum für die Berechnung des CxD1-Scores fehlen, wird der CxD1-Score als fehlend betrachtet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.1.2.2a, Tabelle 35.2.2.2.2a und Tabelle 35.2.2.3.2a</p>								

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Leit- (schwerstes) Symptom und Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster der „Krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß ISM-SAF“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Leit- (schwerstes) Symptom								
Baseline	123/123	7,92 (1,534)	-	67/67	8,04 (1,579)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	6,96 (1,884)	-1,05 (0,139)	67/67	7,13 (2,062)	-0,97 (0,172)	-0,07 [-0,45; 0,30] 0,720	-
C3D1	117/123	6,29 (2,158)	-1,65 (0,186)	67/67	7,01 (2,356)	-1,02 (0,230)	-0,63 [-1,14; -0,12] 0,015	-
C4D1	117/123	5,92 (2,483)	-2,01 (0,218)	64/67	6,96 (2,357)	-1,05 (0,275)	-0,96 [-1,55; -0,36] 0,002	-
C5D1	119/123	5,81 (2,393)	-2,02 (0,220)	63/67	6,82 (2,523)	-1,14 (0,284)	-0,88 [-1,50; -0,27] 0,005	-
C6D1	118/123	5,64 (2,599)	-2,23 (0,232)	62/67	6,82 (2,547)	-1,15 (0,301)	-1,08 [-1,74; -0,43] 0,001	-
C7D1	115/123	5,58 (2,589)	-2,28 (0,245)	62/67	6,76 (2,618)	-1,25 (0,314)	-1,03 [-1,72; -0,34] 0,003	-0,40 [-0,72; -0,09]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster								
Baseline	123/123	18,42 (5,537)	-	67/67	19,28 (5,871)	-	-	-
C2D1 ^e	119/123	15,21 (5,797)	-3,29 (0,400)	67/67	17,10 (6,577)	-2,20 (0,494)	-1,09 [-2,17; 0,00] 0,050	-
C3D1	117/123	13,52 (6,177)	-4,70 (0,491)	67/67	16,61 (7,046)	-2,35 (0,606)	-2,35 [-3,68; -1,01] < 0,001	-
C4D1	117/123	12,57 (6,571)	-5,66 (0,558)	64/67	16,31 (7,080)	-2,78 (0,704)	-2,88 [-4,41; -1,35] < 0,001	-
C5D1	119/123	12,14 (6,570)	-6,02 (0,588)	63/67	16,16 (7,331)	-2,98 (0,759)	-3,04 [-4,69; -1,39] < 0,001	-
C6D1	118/123	11,60 (6,712)	-6,55 (0,620)	62/67	15,82 (7,405)	-3,15 (0,803)	-3,40 [-5,15; -1,64] < 0,001	-
C7D1	115/123	11,36 (6,628)	-6,65 (0,631)	62/67	16,04 (7,289)	-2,94 (0,809)	-3,71 [-5,48; -1,94] < 0,0001	-0,56 [-0,88; -0,25]

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

Endpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]
Zeitpunkt							p-Wert ^d	
<p>Der "Leitsymptom" bzw. der "Leit-Domänen/Symptomcluster" Score beziehen sich auf das individuelle Symptom bzw. die Domänen/Symptomcluster mit dem höchsten Score zur Baseline bei jedem Patienten. Wenn ein Patient mehrere Leit- (schwerste) Symptome bzw. Leitdomäne/Symptomcluster aufweist, wird für die Zusammenfassung der Durchschnitt der Veränderung zur Baseline verwendet.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse. b: Anzahl der Patienten in der PP-Population. c: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde. d: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. e: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.2.4.2.2a und Tabelle 35.2.2.4.4.2a</p>								

Für den Endpunkt ISM-SAF zeigte sich für die folgenden Scores ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (siehe Tabelle 4-21 und Tabelle 4-22):

- TSS
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -7,53 [-12,36; -2,70]; $p = 0,002$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,42 [-0,74; -0,11])
- Haut-Domäne
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -3,76 [-5,56; -1,96]; $p < 0,0001$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,56 [-0,88; -0,25])
- neurokognitive Symptomcluster
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,59 [-3,09; -0,09]; $p = 0,038$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,28 [-0,60; 0,03])
- Knochenschmerzen
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,70 [-1,31; -0,09]; $p = 0,025$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,30 [-0,62; 0,00])
- Flecken auf der Haut
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,39 [-2,03; -0,76]; $p < 0,0001$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,59 [-0,91; -0,28])
- Juckreiz
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,32 [-2,09; -0,55]; $p < 0,001$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,46 [-0,78; -0,15])
- Hitzewallungen
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,04 [-1,78; -0,31]; $p = 0,005$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,38 [-0,70; -0,07])
- Erschöpfung
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,84 [-1,50; -0,19]; $p = 0,012$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,34 [-0,66; -0,03])
- Leit- (schwerstes) Symptom
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,03 [-1,72; -0,34]; $p = 0,003$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,40 [-0,72; -0,09])
- Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -3,71 [-5,48; -1,94], $p < 0,0001$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,56 [-0,88; -0,25])

Für die Items Haut-Domäne, Flecken auf der Haut und Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster zeigten sich zudem klinische relevante Behandlungseffekte.

Für die GI-Domäne sowie die Items Bauchschmerzen, Übelkeit, Schwindelgefühl, Gehirnnebel, Kopfschmerzen, Diarrhoe Anzahl sowie Diarrhoe lagen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor (siehe Tabelle 4-21).

Abbildung 4-3 bis Abbildung 4-20 zeigen den graphischen Verlauf der mittleren Veränderung des ISM-SAF für den TSS, die Domänen und die Einzelitems zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten der Studie.

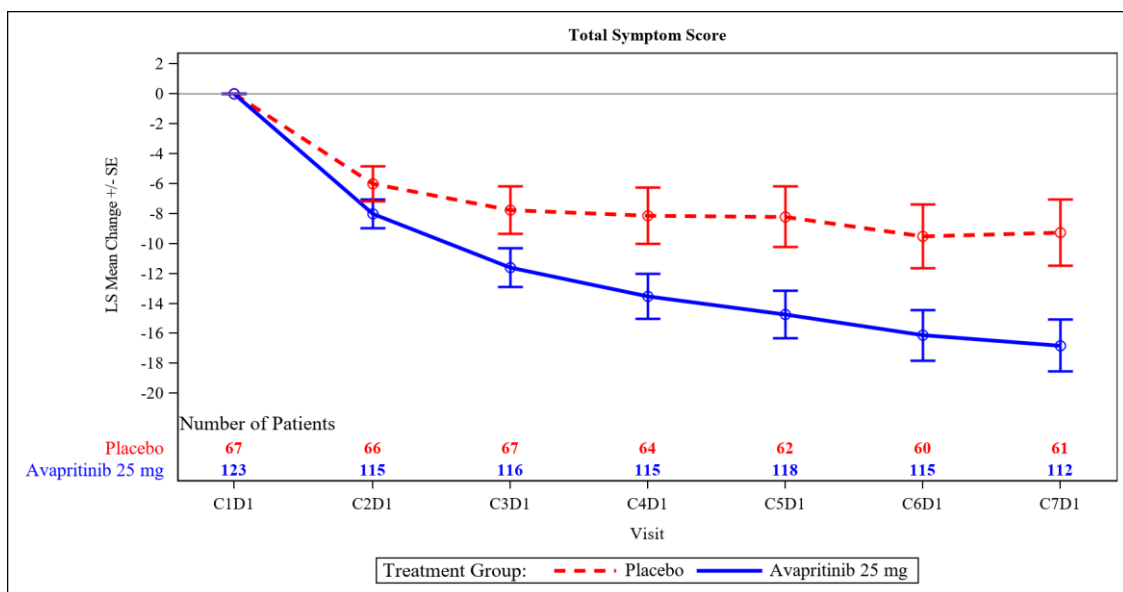


Abbildung 4-3: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – TSS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.1.2.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

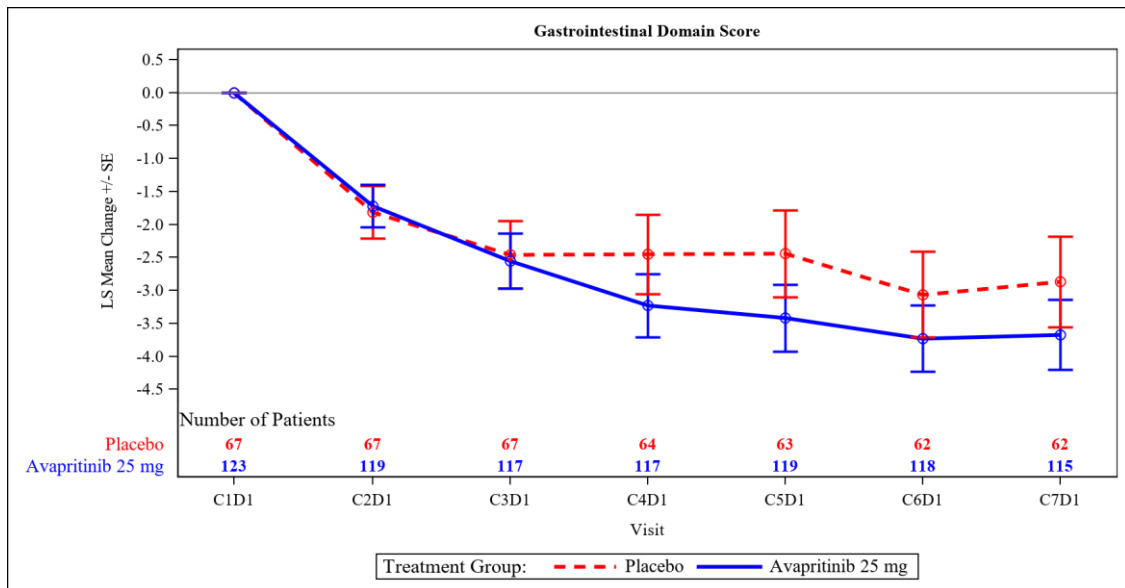


Abbildung 4-4: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – GI-Domäne“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.2.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

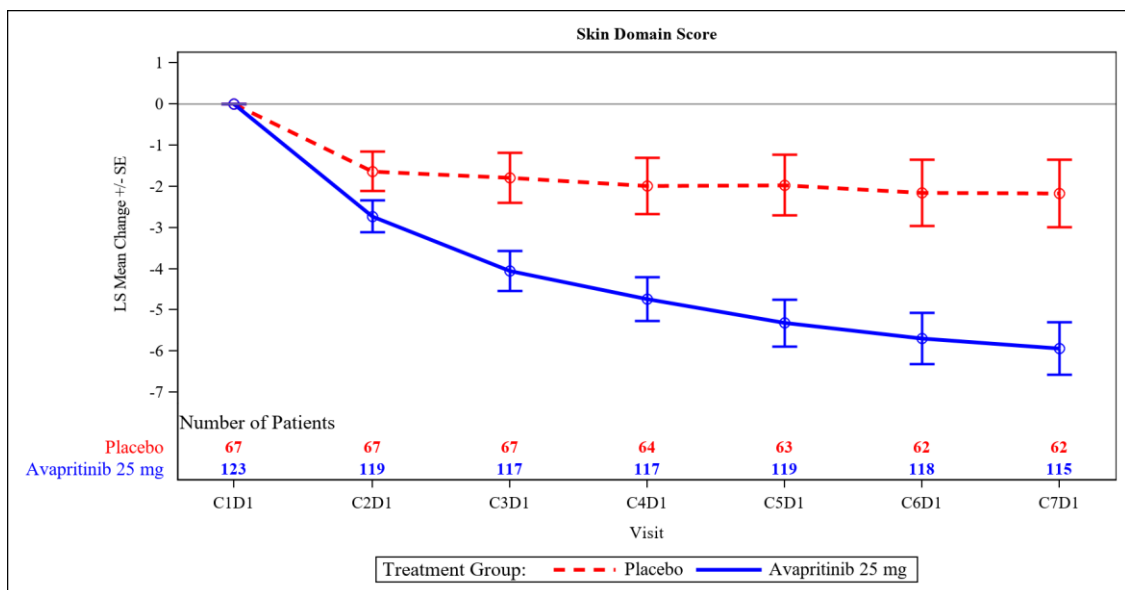


Abbildung 4-5: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Haut-Domäne“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.2.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

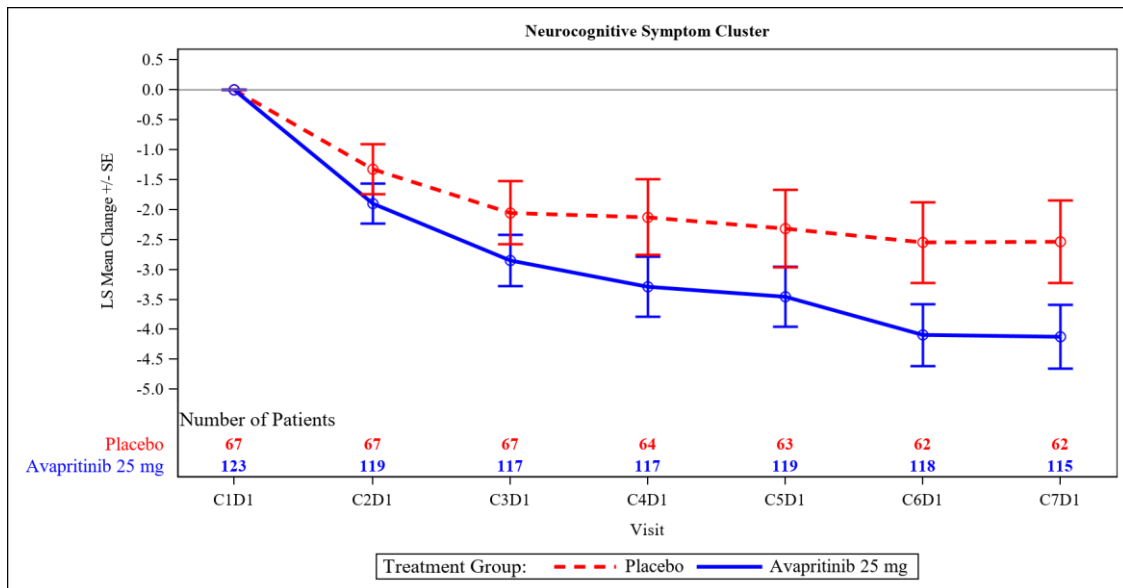


Abbildung 4-6: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Neurokognitives Symptomcluster“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.2.a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

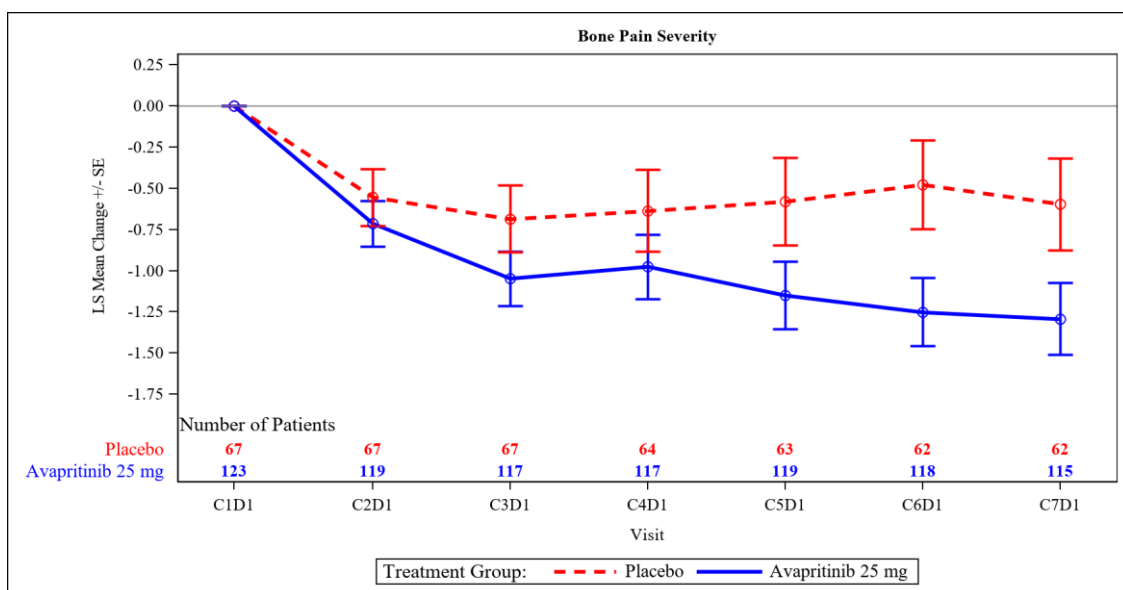


Abbildung 4-7: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Knochenschmerzen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.3.2.a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

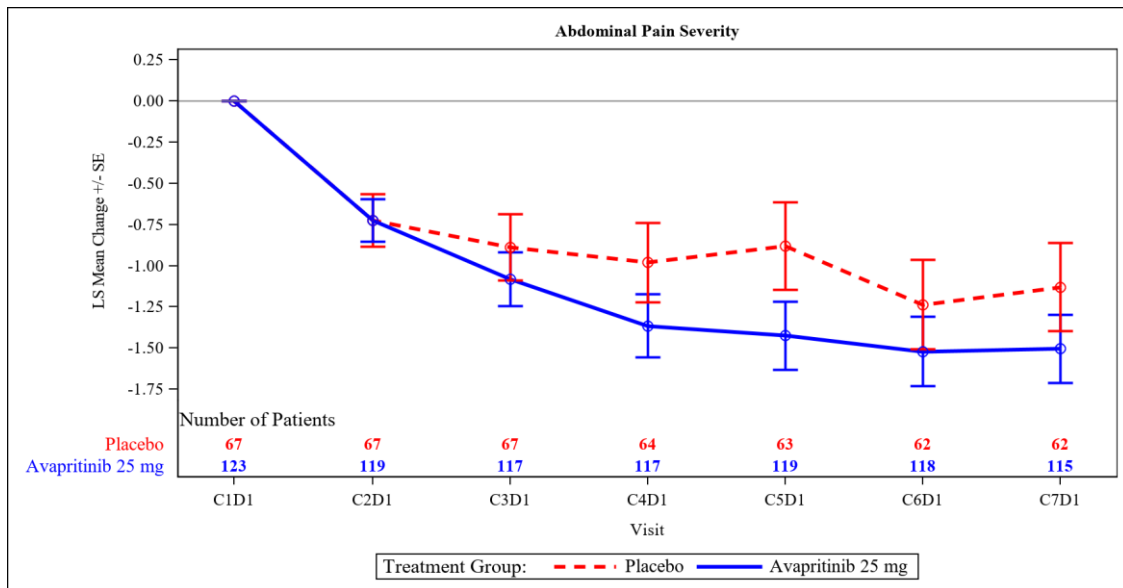


Abbildung 4-8: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Bauchschmerzen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.3.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

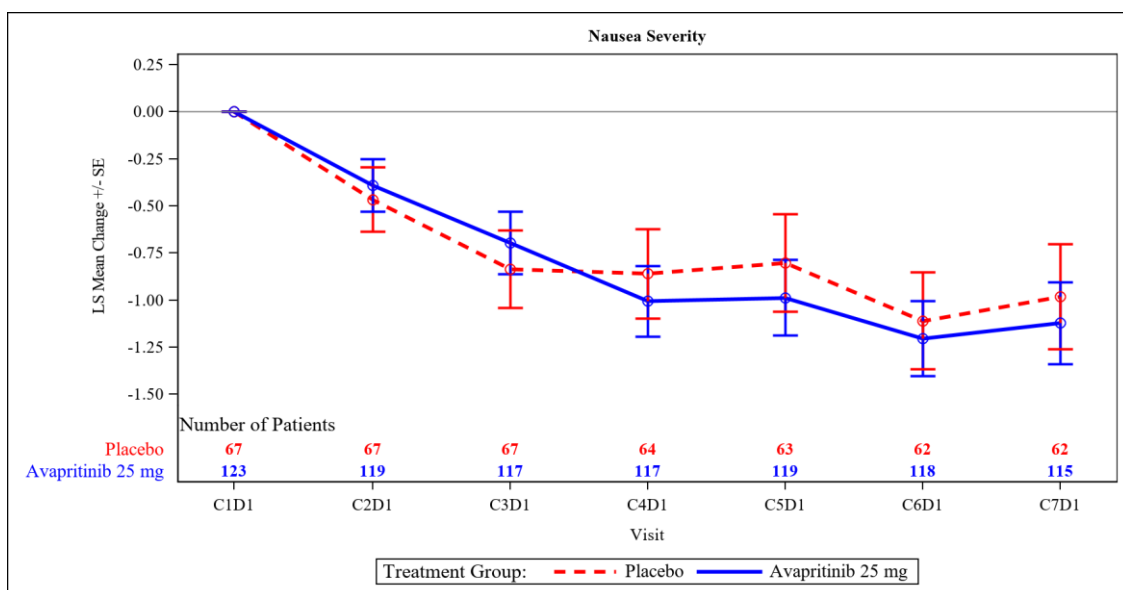


Abbildung 4-9: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Übelkeit“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.3.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

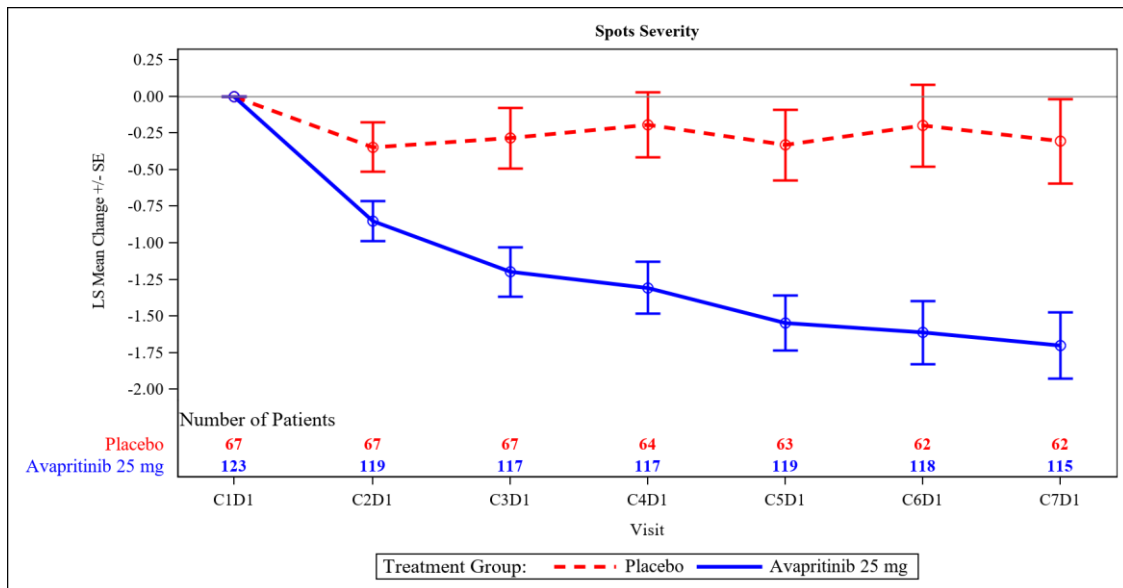


Abbildung 4-10: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Flecken auf der Haut“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.3.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

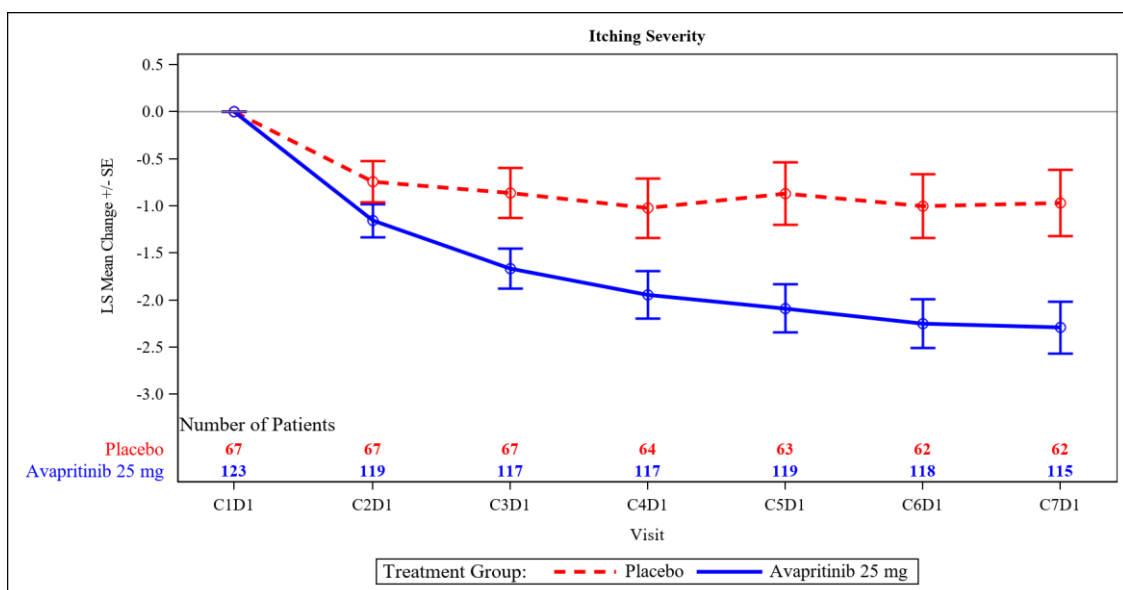


Abbildung 4-11: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Juckreiz“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.3.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

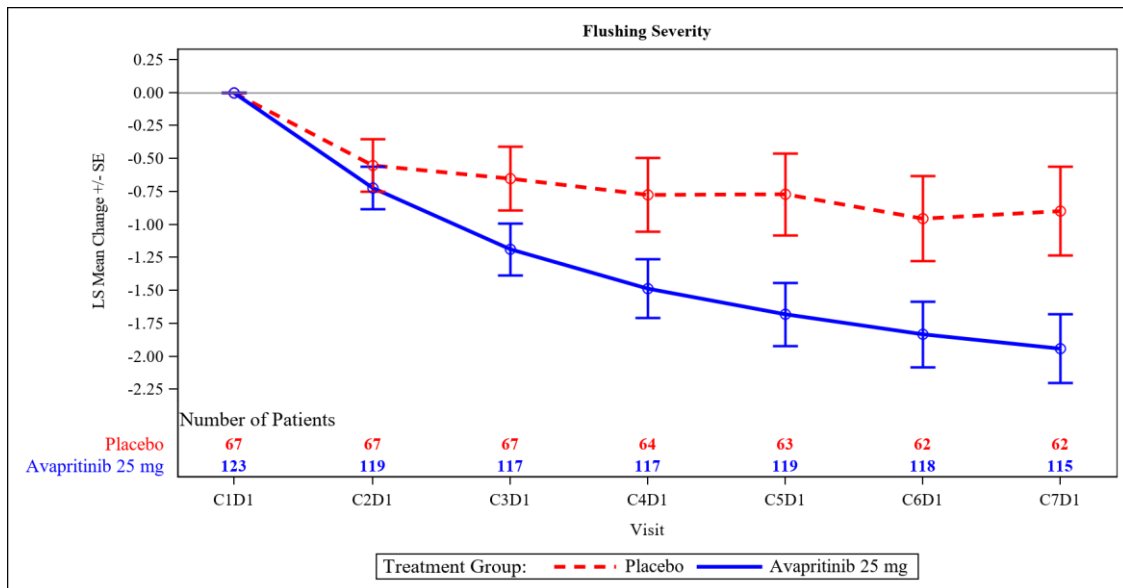


Abbildung 4-12: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Hitzewallungen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.3.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

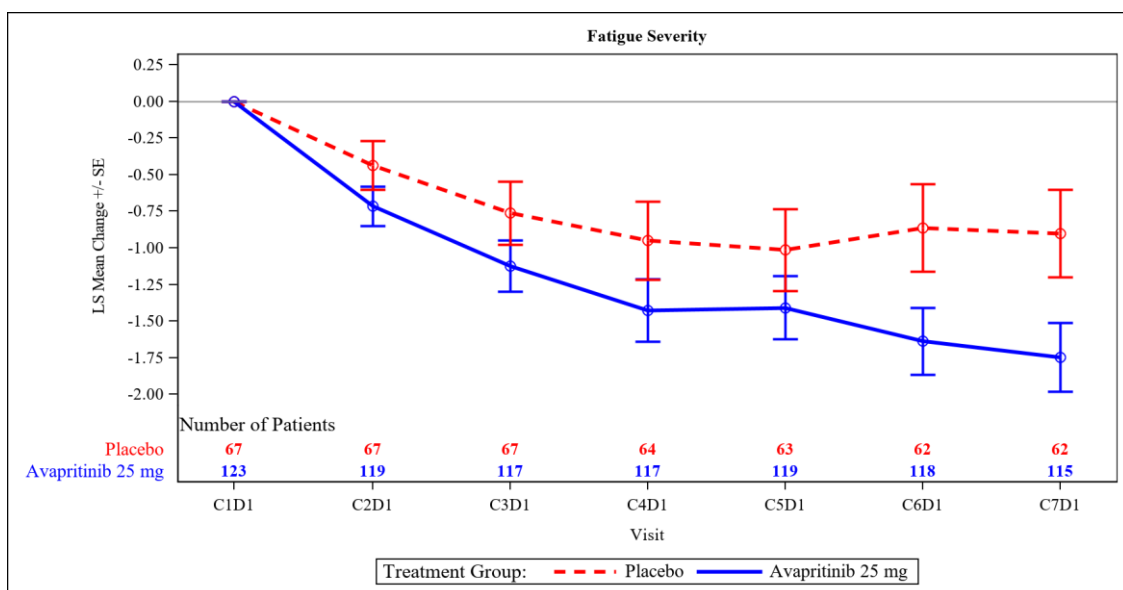


Abbildung 4-13: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Erschöpfung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.3.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

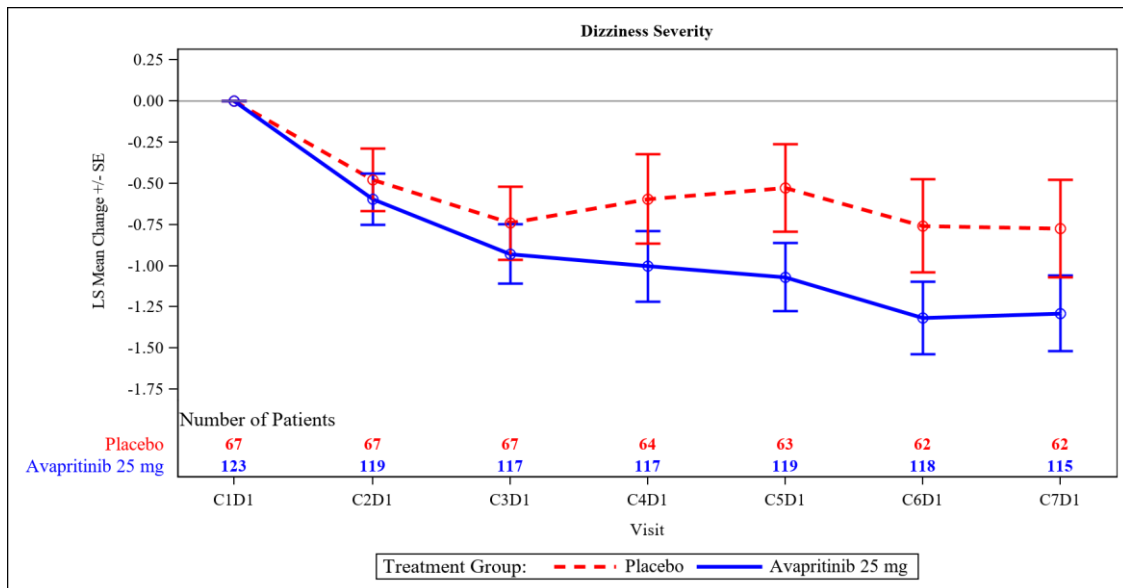


Abbildung 4-14: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Schwindelgefühl“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.3.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

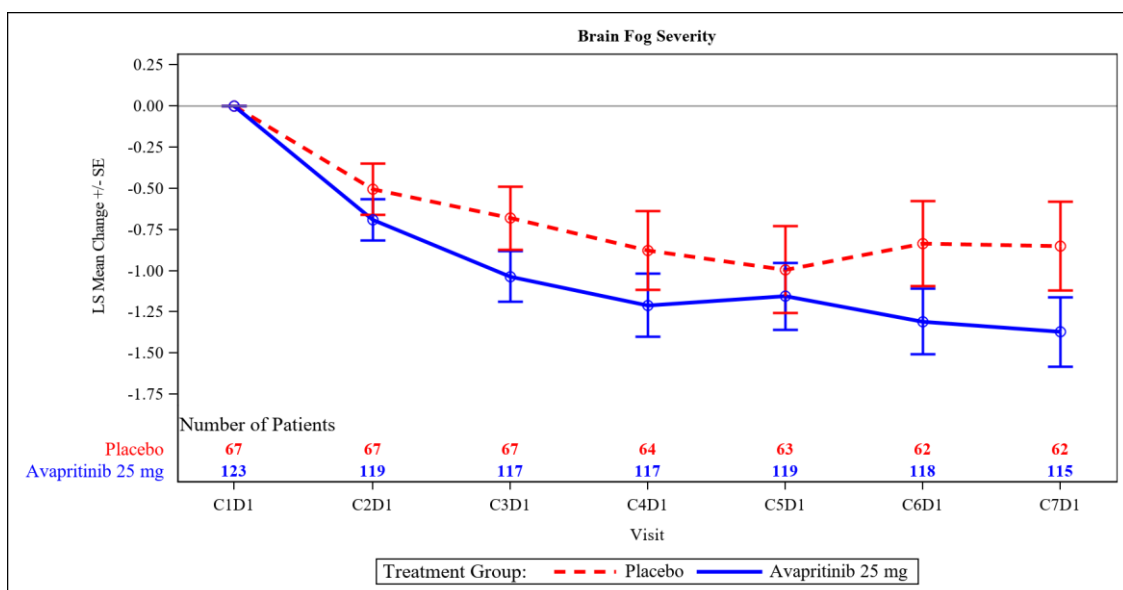


Abbildung 4-15: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Gehirnnebel“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.3.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

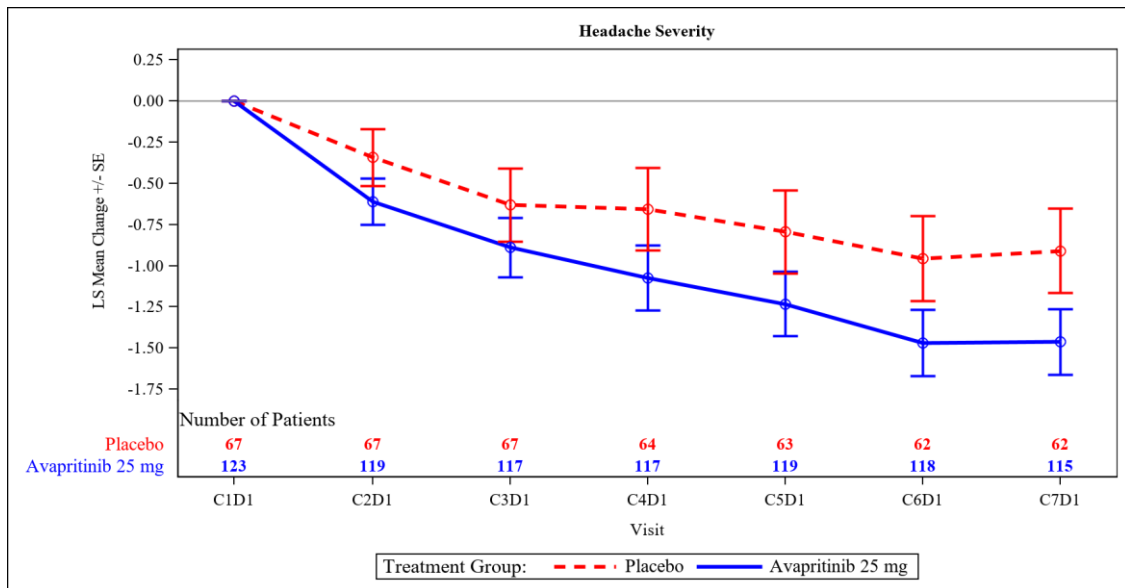


Abbildung 4-16: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Kopfschmerzen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.3.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

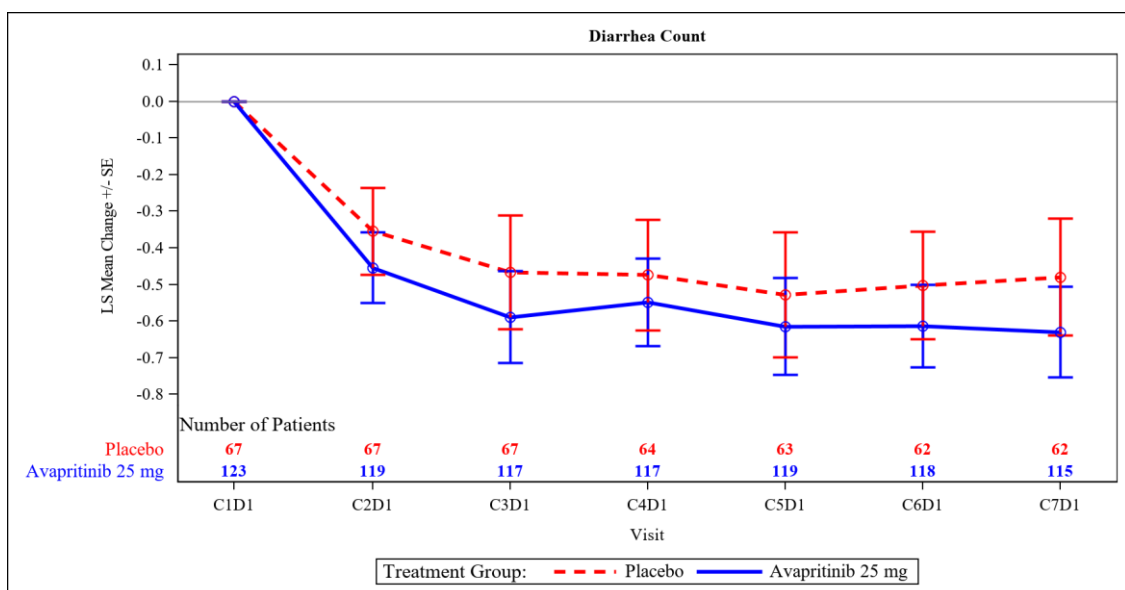


Abbildung 4-17: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Diarrhoe Anzahl“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.3.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

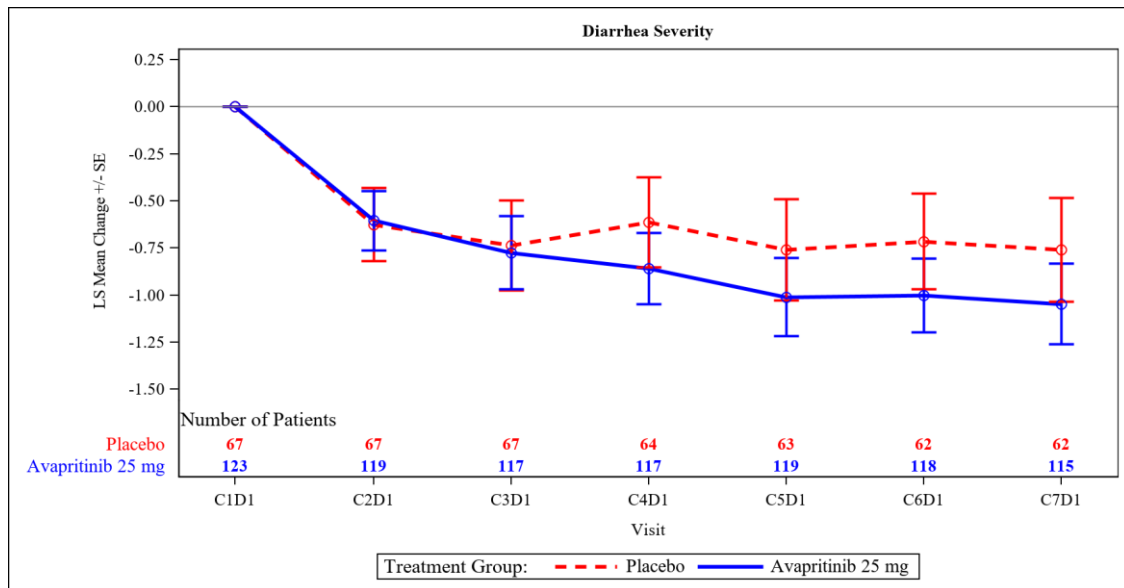


Abbildung 4-18: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Diarrhoe“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.3.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

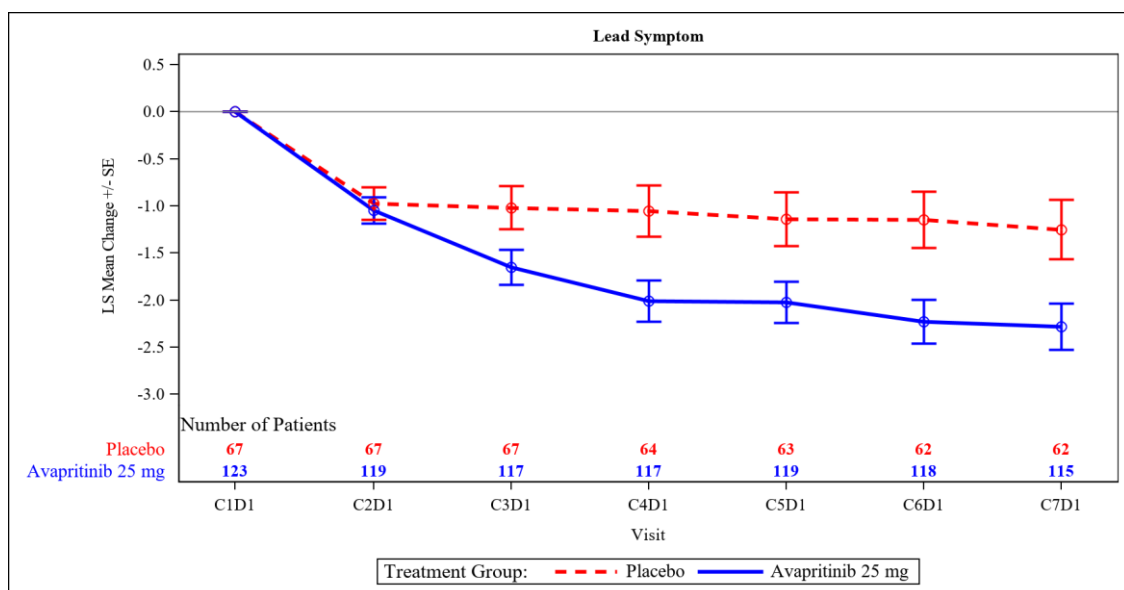


Abbildung 4-19: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Leit- (schwerstes) Symptom“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.4.2.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

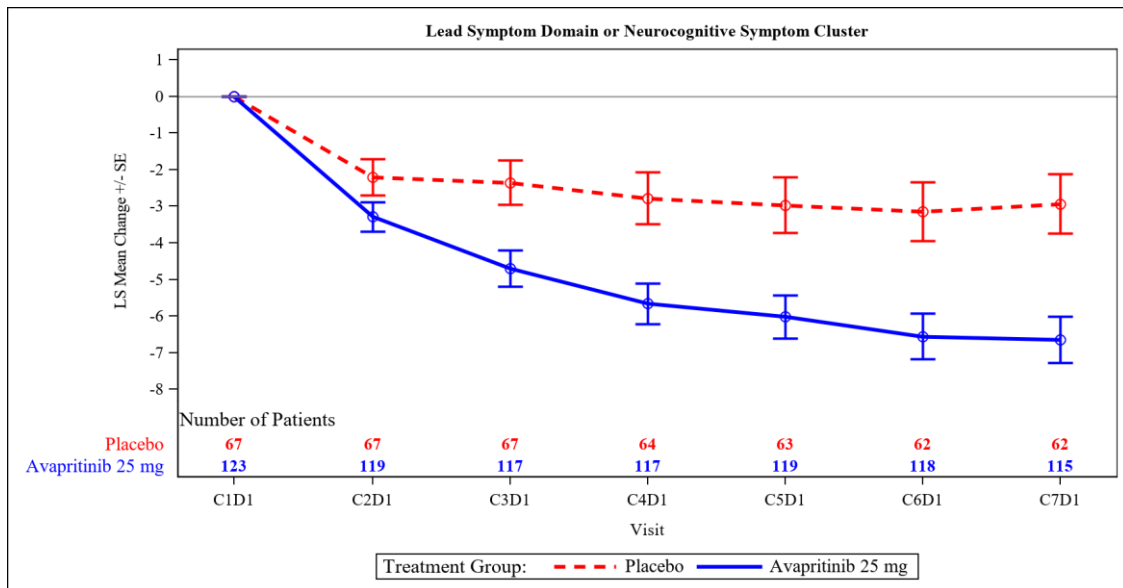


Abbildung 4-20: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „ISM-SAF – Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.2.4.4.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen und ≥ 30 %igen Reduktion der „Krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß ISM-SAF“-TSS

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen und ≥ 30 %igen Reduktion der „Krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß ISM-SAF“-TSS bis C7D1 in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis bis C7D1 n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert		
≥ 50 %ige Reduktion^d					
Avapritinib + BSC	123	34 (27,6)	4,53 [1,72; 16,75]	3,67 [1,52; 8,82]	0,21 [0,10; 0,31]
Pbo + BSC	67	5 (7,5)	< 0,001	0,004	< 0,001
≥ 30 %ige Reduktion^d					
Avapritinib + BSC	123	59 (48,0)	2,28 [1,16; 4,61]	1,67 [1,10; 2,55]	0,19 [0,05; 0,34]
Pbo + BSC	67	19 (28,4)	0,011	0,017	0,008

a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo. Der zweiseitige p-Wert basiert für das OR auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für das RR auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen relativen Risikos und für das RD auf dem Mantel-Haenszel-Test. Alle drei Tests wurden für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.
d: Der Baseline-Score ist definiert, als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS von C1D-14 bis C1D-1. Der C7D1-Score ist der 14-Tage-Durchschnitt des TSS vor der C7D1-Visite. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores zwischen C1D-14 und C1D-1 fehlen, gilt der Baseline-Score dieses Patienten als fehlend. Wenn bei einem Patienten 14 Tage vor der C7D1-Visite mehr als 7 Tage fehlen, wird der C7D1-Score für den Patienten als fehlend betrachtet. Patienten mit fehlendem Baseline- oder C7D1-Score, die C7D1 oder EOT vor C7D1 erreicht haben, werden im Nenner gezählt.
Patienten mit hochdosierter Steroideinnahme (> 20 mg/d Prednison oder äquivalent) innerhalb von 7 Tagen vor C7D1 oder an mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen C1D1 und C7D1, werden im Nenner, aber nicht im Zähler gezählt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.1.3.1.2a und Tabelle 35.2.1.3.2.2a

Die Reduktion des ISM-SAF TSS-Scores spiegelt sich in einer Verbesserung der Symptomatik des Patienten wider (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1.1).

Eine ≥ 50 %ige Reduktion des ISM-SAF-TSS trat bei 27,6 % (34/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 7,5 % (5/67) der Patienten im Pbo + BSC-Arm auf. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 3,67 [1,52; 8,82]; p = 0,004).

Auch zeigte sich mittels der ≥ 30 %ige Reduktion des ISM-SAF-TSS welche bei 48,0 % (59/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 28,4 % (19/67) der Patienten im Pbo + BSC-Arm auftrat zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 1,67 [1,10; 2,55]; $p = 0,017$).

Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der „Krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß ISM-SAF“-Domänen

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der Skalenspannweite des ISM-SAF bis C7D1 in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis bis C7D1 n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert		
TSS ≥ 15 %ige Reduktion der Skalenspannweite ($\geq 16,5$ Punkte)^d					
Avapritinib + BSC	123	54 (43,9)	1,88 [0,96; 3,99]	1,50 [0,98; 2,31]	0,14 [0,00; 0,29]
Pbo + BSC	67	19 (28,4)	0,047	0,065	0,045
GI-Domäne ($\geq 4,5$ Punkte)^e					
Avapritinib + BSC	123	45 (36,6)	0,96 [0,48; 1,94]	0,98 [0,67; 1,42]	-0,01 [-0,15; 0,14]
Pbo + BSC	67	25 (37,3)	0,906	> 0,999	0,908
Haut-Domäne ($\geq 4,5$ Punkte)^e					
Avapritinib + BSC	123	70 (56,9)	3,17 [1,62; 6,47]	1,97 [1,30; 2,98]	0,28 [0,13; 0,42]
Pbo + BSC	67	19 (28,4)	< 0,001	0,001	< 0,001
neurokognitives Symptomcluster ($\geq 4,5$ Punkte)^e					
Avapritinib + BSC	123	47 (38,2)	1,42 [0,71; 2,91]	1,25 [0,82; 1,91]	0,08 [-0,06; 0,22]
Pbo + BSC	67	20 (29,9)	0,286	0,296	0,279

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis bis C7D1 n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert		
<p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population. b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo. Der zweiseitige p-Wert basiert für das OR auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für das RR auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen relativen Risikos und für das RD auf dem Mantel-Haenszel-Test. Alle drei Tests wurden für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. d: Der Baseline-Score ist definiert, als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS von C1D-14 bis C1D-1. Der C7D1-Score ist der 14-Tage-Durchschnitt des TSS vor der C7D1-Visite. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores zwischen C1D-14 und C1D-1 fehlen, gilt der Baseline-Score dieses Patienten als fehlend. Wenn bei einem Patienten 14 Tage vor der C7D1-Visite mehr als 7 Tage fehlen, wird der C7D1-Score für den Patienten als fehlend betrachtet. Patienten mit fehlendem Baseline- oder C7D1-Score, die C7D1 oder EOT vor C7D1 erreicht haben, werden im Nenner gezählt. Patienten mit hochdosierter Steroideinnahme (> 20 mg/d Prednison oder äquivalent) innerhalb von 7 Tagen vor C7D1 oder an mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen C1D1 und C7D1, werden im Nenner, aber nicht im Zähler gezählt. e: Der Baseline-Score ist definiert, als der 14-Tage-Durchschnitt des Domänen-Score von C1D-14 bis C1D-1. Der C7D1-Score ist der 14-Tage-Durchschnitt des Domänen-Score vor der C7D1-Visite. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores zwischen C1D-14 und C1D-1 fehlen, gilt der Baseline-Score dieses Patienten als fehlend. Wenn einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores aus dem 14 Tagezeitraum für die Berechnung des C7D1 fehlen, wird der C7D1-Score für den Patienten als fehlend betrachtet. Patienten mit fehlendem Baseline- oder C7D1-Score, die C7D1 oder EOT vor C7D1 erreicht haben, werden im Nenner gezählt. Patienten mit hochdosierter Steroideinnahme (> 20 mg/d Prednison oder äquivalent) innerhalb von 7 Tagen vor C7D1 oder an mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen C1D1 und C7D1, werden im Nenner, aber nicht im Zähler gezählt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.1.3.3.2a und Tabelle 35.2.2.2.3.2a</p>					

Die Analyse der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der Skalenspannweite des TTS und der Domänen des ISM-SAF zeigte für die Haut-Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 1,97 [1,30; 2,98]; p = 0,001). Bei 56,9 % (70/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und 28,4 % (19/67) im Pbo + BSC-Arm trat für die Haut-Domäne eine Verbesserung um ≥ 4,5 Punkte (≥ 15 %) auf. Für den TSS, die GI-Domäne und das neurokognitive Symptomcluster konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.1.2.2 Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PIONEER (BLU-285- 2203)	<p><u>Definition:</u> Blutproben wurden entnommen, um die SM Diagnose zu bestätigen und die Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration im Vergleich zur Baseline während der Behandlung mit dem Studienmedikament zu bestimmen [5, 7].</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Die Serum-Tryptase wurde beim Screening (für die Randomisierung), bei C1D1 und D1 jedes Zyklus bis zu C7D1 in Teil 2 gemessen [8]. Für Teil 2 wurden mit Ausnahme der Screening-Tryptase, die zu Zwecken der Stratifizierung entblindet wurde, alle anderen zentralen Tryptase-Ergebnisse für die Prüfer und den Sponsor verblindet. Die Tryptase-Ergebnisse wurden für Patienten in Teil 1, die in Teil 3 übergegangen sind, entblindet. Für Patienten aus Teil 2 wurden die Tryptase-Ergebnisse verblindet, bis alle Patienten in Teil 3 übergegangen sind. Zu diesem Zeitpunkt konnten die Tryptase-Ergebnisse entblindet werden [5, 7].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline • Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER (BLU-285-2203)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Die Serum-Tryptase wurde unabhängig von einem zentralen Labor untersucht und ist daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration ist somit als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Mittlere „Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration“

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die „Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Baseline	123/123	56,96 (53,216)	-	67/67	67,85 (74,636)	-	-	-
C2D1 ^e	115/123	29,95 (33,451)	-21,75 (2,964)	62/67	69,15 (85,198)	8,32 (3,747)	-30,07 [-38,36; -21,78] < 0,0001	-
C3D1	118/123	26,84 (30,975)	-23,49 (2,974)	58/67	70,34 (83,537)	10,13 (3,939)	-33,62 [-42,22; -25,03] < 0,0001	-
C4D1	114/123	27,95 (35,021)	-21,40 (2,744)	57/67	69,25 (85,673)	9,05 (3,585)	-30,44 [-38,20; -22,69] < 0,0001	-
C5D1	115/123	27,24 (35,305)	-20,10 (3,227)	56/67	70,34 (90,993)	11,65 (4,286)	-31,75 [-41,16; -22,34] < 0,0001	-
C6D1	110/123	28,58 (36,879)	-20,66 (3,484)	58/67	73,70 (90,497)	11,33 (4,449)	-32,00 [-41,83; -22,17] < 0,0001	-
C7D1	116/123	30,12 (41,028)	-21,24 (4,306)	60/67	75,66 (101,134)	15,34 (5,563)	-36,58 [-48,73; -24,44] < 0,0001	-0,80 [-1,14; -0,49]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
<p>Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an C1D1 in Teil 2 der Studie.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse. b: Anzahl der Patienten in der PP-Population. c: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde. d: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. e: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.3.2.2a</p>								

Für den Endpunkt Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration zeigte sich ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -36,58 [-48,73; -24,44]; $p < 0,0001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,80 [-1,14; -0,49]; siehe Tabelle 4-27).

Die Abbildung 4-21 zeigt den graphischen Verlauf der mittleren Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten der Studie.

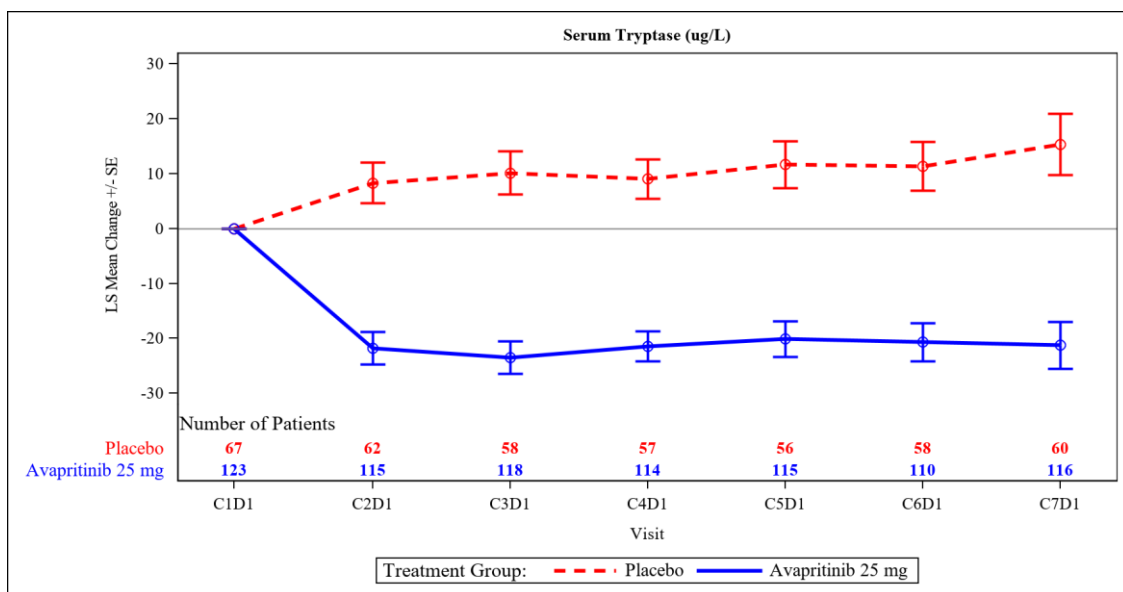


Abbildung 4-21: Graphische Darstellung der mittleren „Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.3.2.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der „Serum-Tryptasekonzentration“

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der „Serum-Tryptasekonzentration“ bis C7D1 in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis bis C7D1 n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert		
Avapritinib + BSC	123	66 (53,7)	n.e. [30,39; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	0,56 [0,48; 0,65]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	< 0,0001	n.e.	< 0,0001

Patienten mit fehlender Baseline- oder C7D1-Messung, die C7D1 oder EOT vor C7D1 erreichten, werden im Nenner gezählt.
a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo. Der zweiseitige p-Wert basiert für das OR auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für das RR auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen relativen Risikos und für das RD auf dem Mantel-Haenszel-Test. Alle drei Tests wurden für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.3.3.2a

Eine ≥ 50 %ige Reduktion der „Serum-Tryptasekonzentration“ trat bei 53,7 % (66/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm auf. Im Gegensatz dazu konnte in diesem Zeitraum bei keinem Patienten im Pbo + BSC-Arm die Serum-Tryptasekonzentration um ≥ 50 % reduziert werden. Eine Auswertung über das RR konnte nicht erfolgen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.3 Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung für „Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PIONEER (BLU-285- 2203)	<p><u>Definition:</u> Es werden Blutproben entnommen, um die KIT-D816V MAF (%) im Blut beim Screening (Baseline), bei C1D1 und D1 jedes Zyklus bis zu C7D1 in Teil 2 zu ermitteln.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Die Blutproben werden beim Screening (Baseline), bei C1D1 und D1 jedes Zyklus bis zu C7D1 in Teil 2 entnommen, um die KIT-D816V MAF in einem zentralen Labor mittels ddPCR zu ermitteln [8]. Beim Screening muss eine KIT-D816V-Blutprobe entnommen und vor Ort bis Zyklus 1 Tag 28 analysiert werden, um eine Evaluation der ISM-Diagnose durch die zentrale Pathologie zu gewährleisten. Alle Post-Baseline Proben werden in einem zentralen Labor analysiert [5, 7]. Die Ergebnisse der KIT-D816V-Allellast nach dem Screening werden für Patienten in Teil 2 verblindet, bis alle Patienten in Teil 3 übergegangen sind [5, 7].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut zur Baseline • Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der KIT-D816V-MAF im Blut
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER (BLU-285-2203)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Die KIT-D816V-Mutationslast im Blut wurde unabhängig von einem zentralen Labor mittels ddPCR bestimmt und ist daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast im Blut ist somit als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Mittlere „Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut“

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die „Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Baseline	123/123	2,464 (6,0010)	-	67/67	3,754 (7,7542)	-	-	-
C2D1 ^e	114/123	1,753 (4,8982)	-0,42 (0,105)	61/67	3,883 (7,9608)	0,01 (0,133)	-0,44 [-0,73; -0,14] 0,004	-
C3D1	118/123	1,664 (4,9427)	-0,70 (0,156)	58/67	3,766 (7,9117)	0,24 (0,205)	-0,94 [-1,39; -0,48] < 0,0001	-
C4D1	113/123	1,529 (4,6748)	-0,92 (0,204)	56/67	3,353 (7,1817)	0,19 (0,269)	-1,11 [-1,69; -0,53] < 0,001	-
C5D1	111/123	1,428 (4,6213)	-0,94 (0,222)	54/67	2,446 (5,4806)	0,26 (0,294)	-1,20 [-1,85; -0,56] < 0,001	-
C6D1	109/123	1,356 (4,6577)	-0,83 (0,206)	57/67	3,854 (7,9845)	0,12 (0,265)	-0,95 [-1,53; -0,37] 0,002	-
C7D1	114/123	1,561 (4,7608)	-0,92 (0,216)	58/67	3,284 (6,7966)	0,29 (0,280)	-1,22 [-1,83; -0,60] < 0,001	-0,54 [-0,87; -0,22]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
<p>Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an C1D1 in Teil 2 der Studie.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse. b: Anzahl der Patienten in der PP-Population. c: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde. d: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. e: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.4.1.2a</p>								

Für den Endpunkt Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut zeigte sich ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,22 [-1,83; -0,60]; $p < 0,001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,54 [-0,87; -0,22]; siehe Tabelle 4-31).

Die Abbildung 4-22 zeigt den graphischen Verlauf der mittleren Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten der Studie.

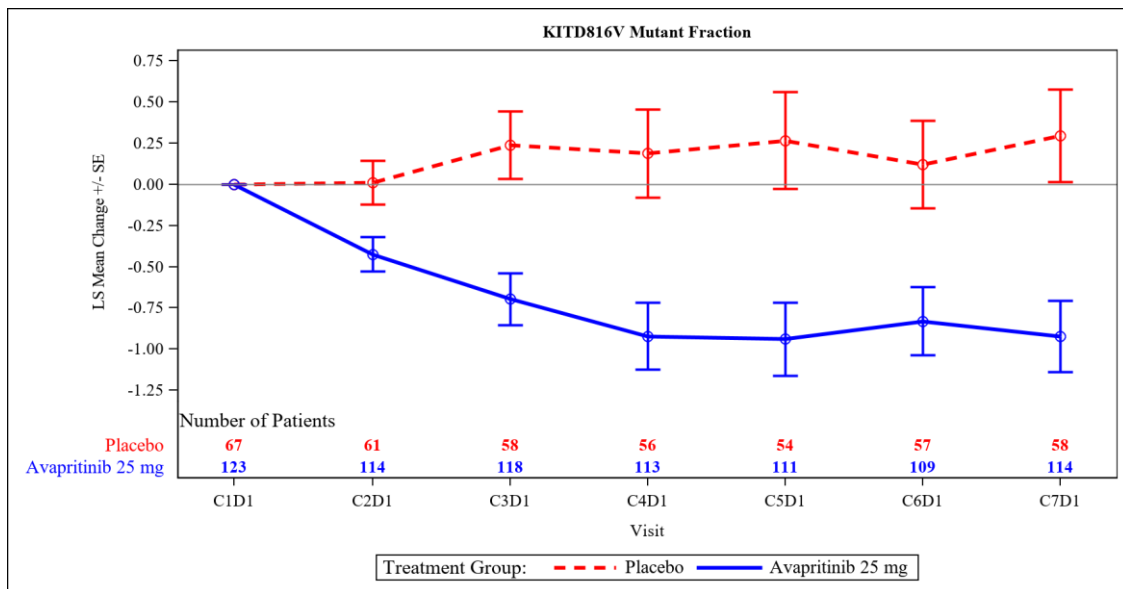


Abbildung 4-22: Graphische Darstellung der „Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.4.1.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der „KIT-D816V-MAF im Blut“

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion der KIT-D816V-MAF im Blut bis C7D1 in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis bis C7D1 n ^{b/c} (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^d [95 %-KI]	RR ^d [95 %-KI]	RD ^d [95 %-KI]
			p-Wert		
Avapritinib + BSC	103	70 (68,0)	41,06 [10,46; 146,26]	11,42 [4,15; 31,43]	0,62 [0,51; 0,73]
Pbo + BSC	61	4 (6,6)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Patienten mit detektierbarer Mutation zur Baseline, die C7D1 oder EOT vor C7D1 erreichten, werden im Nenner gezählt.

a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.

b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.

c: Patienten mit Mutation zur Baseline wurden als Responder gewertet, wenn die Mutation nicht mehr detektierbar war (< 0,02 %).

d: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo. Der zweiseitige p-Wert basiert für das OR auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für das RR auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen relativen Risikos und für das RD auf dem Mantel-Haenszel-Test. Alle drei Tests wurden für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.4.3.2a

Zur Baseline wurden bei 103 der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 61 der Patienten im Pbo + BSC-Arm KIT-D816V-Mutationen detektiert. Die KIT-D816V-MAF im Blut konnte in 68,0 % (70/103) der Patienten, die mit Avapritinib + BSC behandelt wurden und nur in 6,6 % (4/61) der Patienten, die mit Pbo + BSC behandelt wurden, um ≥ 50 % von Baseline bis C7D1 reduziert werden. Hierbei lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Avapritinib + BSC vor (RR [KI-95 %]: 11,42 [4,15; 31,43]; p < 0,0001).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.4 Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung für „Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PIONEER (BLU-285- 2203)	<p><u>Definition:</u> Die Knochenmarksbiopsie und ein Knochenmarkaspirat wurden beim Screening (Baseline) entnommen, um die Diagnose der ISM zu bestätigen und die prozentuale Mastzell-Infiltration vor der Behandlung zu quantifizieren [5, 7, 8].</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Da die Anzahl der Mastzellen im KM bei ISM im Allgemeinen niedrig ist und sich im Laufe der Zeit ohne zytoreduktive Therapie nicht wesentlich verändert, konnte eine Archivprobe sowohl zur Bestätigung der Diagnose als auch zur Quantifizierung der MC verwendet werden, wenn sie innerhalb von 24 Wochen vor dem voraussichtlichen CID1 entnommen und bei der zentralen Pathologieuntersuchung als zufriedenstellend beurteilt wurde [5, 7]. Die Biopsien wurden wiederholt und zur Überprüfung an das zentrale Pathologielabor geschickt, um das Ansprechen der Mastzellen im Knochenmark (d. h. die Verringerung der MC-Infiltrate) zu beurteilen [5, 7, 8]. Ein zentrales Pathologielabor mit Fachkenntnissen auf dem Gebiet der Mastzell-Erkrankungen bearbeitete alle histopathologischen Proben und bestätigte die ISM-Diagnose vor der Aufnahme des Patienten in die Studie. Es war keine lokale Beurteilung der Diagnose erforderlich, da alle Beurteilungen im zentralen Pathologielabor durchgeführt wurden. Die zentrale Untersuchung war verblindet [5]. Die Knochenmark-Mastzell-Ergebnisse wurden für die Patienten in Teil 2 verblindet, bis alle Patienten in Teil 3 übergegangen sind [5, 7]. Die Biopsien wurden beim Screening (Baseline) und C7D1 (Teil 2) entnommen [5, 7, 8].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark zur Baseline • Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion „des Anteils der Mastzellen im Knochenmark oder keine Aggregate“
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER (BLU-285-2203)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der Anteil der Mastzellen im Knochenmark wurde von einem unabhängigen, zentralen Labor untersucht und ist daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark ist somit als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Mittlere „Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die „Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Baseline	123/123	11,1 (11,02)	-	67/67	12,0 (12,42)	-	-	-
C7D1 ^e	104/123	7,3 (11,12)	-1,81 (1,118)	57/67	10,1 (9,98)	-0,34 (1,468)	-1,47 [-4,66; 1,73] 0,366	-0,13 [-0,46; 0;19]

Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an C1D1 in Teil 2 der Studie.
 a: Anzahl der Patienten in der Analyse.
 b: Anzahl der Patienten in der PP-Population.
 c: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde.
 d: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.
 e: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.5.1.2a

Für den Endpunkt Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,47 [-4,66; 1,73]; $p = 0,366$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,13 [-0,46; 0,19]; siehe Tabelle 4-35).

Die Abbildung 4-23 zeigt den graphischen Verlauf der mittleren Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten der Studie.

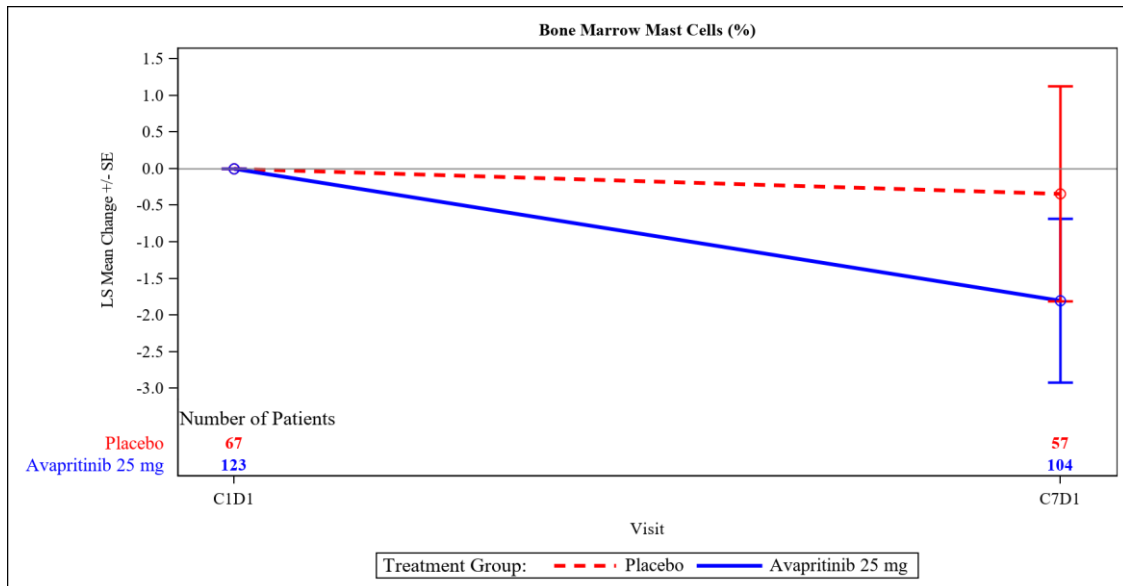


Abbildung 4-23: Graphische Darstellung der „Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.5.1.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion des Anteils der Mastzellen im Knochenmark oder keine Aggregate

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %igen Reduktion des Anteils der Mastzellen im Knochenmark oder keine Aggregate bis C7D1 in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis bis C7D1 n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert		
Avapritinib + BSC	91	47 (51,6)	4,01 [1,69; 9,75]	2,36 [1,37; 4,06]	0,30 [0,15; 0,45]
Pbo + BSC	54	13 (24,1)	< 0,001	0,002	< 0,0001

Patienten mit Aggregaten zur Baseline, die C7D1 oder EOT vor C7D1 erreichten, werden im Nenner gezählt.
a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo. Der zweiseitige p-Wert basiert für das OR auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für das RR auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen relativen Risikos und für das RD auf dem Mantel-Haenszel-Test. Alle drei Tests wurden für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.5.2.2a, 14.04.2023

Im Avapritinib + BSC-Arm wurden zur Baseline bei 91 Patienten und im Pbo + BSC-Arm bei 54 Patienten Mastzell-Aggregate im Knochenmark festgestellt. Eine ≥ 50 %ige Reduktion der Aggregate konnte im Avapritinib + BSC-Arm für 51,6 % (47/91) der Patienten und im Pbo + BSC-Arm für 24,1 % (13/54) der Patienten erreicht werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 2,36 [1,37; 4,06]; p = 0,002).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.5 EQ-5D-5L VAS – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des „EQ-5D-5L VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PIONEER (BLU-285- 2203)	<p><u>Definition:</u> Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des patientenberichteten Gesundheitszustandes [5, 8].</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Der EQ-5D-5L besteht aus zwei Komponenten: der Beschreibung des Gesundheitszustandes und der Bewertung. Die erste Komponente des EQ-5D-5L beinhaltet Fragen zu den fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Unwohlsein und Angst/Depression [8]. Der Schweregrad für jede Dimension wird auf einer 5-Punkte-Skala (1-5) bewertet, entweder in Bezug auf die Fähigkeit (von „keine Probleme“ bis „unfähig“, eine Aktivität auszuführen) oder Schweregrad (von „keine“ bis „extrem“). Die zweite Komponente des EQ-5D-5L, EQ-5D-5L VAS ist eine visuelle, vertikale Skala, auf der der Patient seinen Gesundheitszustand selbst von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) einstuft [32]. Niedrigere Punktzahlen auf der EQ-5D-5L VAS deuten auf einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand hin [5, 8].</p> <p>Der EQ-5D-5L wurde von den Patienten in Teil 2 der Studie bei jeder Visite bis C7D1 ausgefüllt [7].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des EQ-5D-5L VAS zur Baseline • Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung der Skalenspannweite des EQ-5D-5L VAS
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials des „EQ-5D-5L VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER (BLU-285-2203)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der EQ-5D-5L VAS ist ein validierter Fragebogen und wurde selbst von den Patienten ausgefüllt und ist daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts EQ-5D-5L VAS ist somit als niedrig zu bewerten.

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

Rücklaufquote

Die Tabelle 4-39 zeigt die Rücklaufquote des EQ-5D-5L VAS. Die Rücklaufquote lagen bis C7D1 konstant über 86 %.

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

Tabelle 4-39: Rücklaufquote des „EQ-5D-5L VAS“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Avapritinib + BSC N ^a = 123							Pbo + BSC N ^a = 67						
	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2D1 ^e n ^b /N ^c (%)	C3D1 n ^b /N ^c (%)	C4D1 n ^b /N ^c (%)	C5D1 n ^b /N ^c (%)	C6D1 n ^b /N ^c (%)	C7D1 n ^b /N ^c (%)	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2D1 ^e n ^b /N ^c (%)	C3D1 n ^b /N ^c (%)	C4D1 n ^b /N ^c (%)	C5D1 n ^b /N ^c (%)	C6D1 n ^b /N ^c (%)	C7D1 n ^b /N ^c (%)
EQ-5D-5L VAS	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	113/120 (94,2)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	64/67 (95,5)	64/67 (95,5)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)

Die Rücklaufquote ergibt sich aus dem Anteil der Patienten mit einer EQ-5D-5L VAS-Bewertung zu einem bestimmten Zeitpunkt, geteilt durch die Anzahl an Patienten, die zu dem Zeitpunkt oder danach die Intervention (oder Placebo) erhalten haben.

a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.
 b: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen zu dem Zeitpunkt ausgefüllt haben.
 c: Anzahl der Patienten, die zu dem Zeitpunkt noch an der Studie teilgenommen haben.
 d: Baseline für Teil 2 (oder Teil 2 Baseline) ist definiert als die letzte Erhebung vor Teil 2 D1 inkl. Untersuchungen am Tag der ersten Dosis vor dessen Verabreichung.
 e: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.9.5.2a

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

Mittlere Veränderung der „EQ-5D-5L VAS“

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung des „EQ-5D-5L VAS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Baseline	119/123	55,6 (17,28)	-	64/67	55,6 (17,84)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	58,3 (18,06)	2,38 (1,539)	62/67	57,2 (17,14)	1,27 (1,957)	1,12 [-3,08; 5,31] 0,599	-
C3D1	109/123	62,9 (17,91)	8,31 (1,756)	60/67	57,6 (19,27)	1,89 (2,264)	6,42 [1,57; 11,26] 0,010	-
C4D1	111/123	63,0 (18,43)	8,25 (1,943)	53/67	54,7 (17,94)	1,10 (2,569)	7,15 [1,79; 12,52] 0,009	-
C5D1	105/123	61,1 (18,65)	4,98 (1,920)	58/67	55,9 (18,54)	0,19 (2,460)	4,80 [-0,48; 10,07] 0,074	-
C6D1	107/123	62,5 (19,05)	6,79 (1,895)	56/67	53,6 (19,29)	-0,78 (2,458)	7,57 [2,30; 12,85] 0,005	-
C7D1	107/123	63,6 (18,94)	7,86 (1,979)	56/67	55,4 (20,02)	0,14 (2,608)	7,72 [2,22; 13,21] 0,006	0,38 [0,06; 0,71]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
<p>Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an C1D1 in Teil 2 der Studie.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse.</p> <p>b: Angegeben ist die Anzahl der Patienten in der Analyse, bei denen sowohl ein Wert zur Baseline als auch ein Wert zum jeweiligen Zyklus vorliegt. Patienten ohne Wert zur Baseline werden in dieser Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>c: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>d: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde.</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.</p> <p>f: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.9.2.2a</p>								

Für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 %-KI]: 7,72 [2,22; 13,21]; $p = 0,006$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,38 [0,06; 0,71]; siehe Tabelle 4-40).

Die Abbildung 4-24 zeigt den graphischen Verlauf der mittleren Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten der Studie.

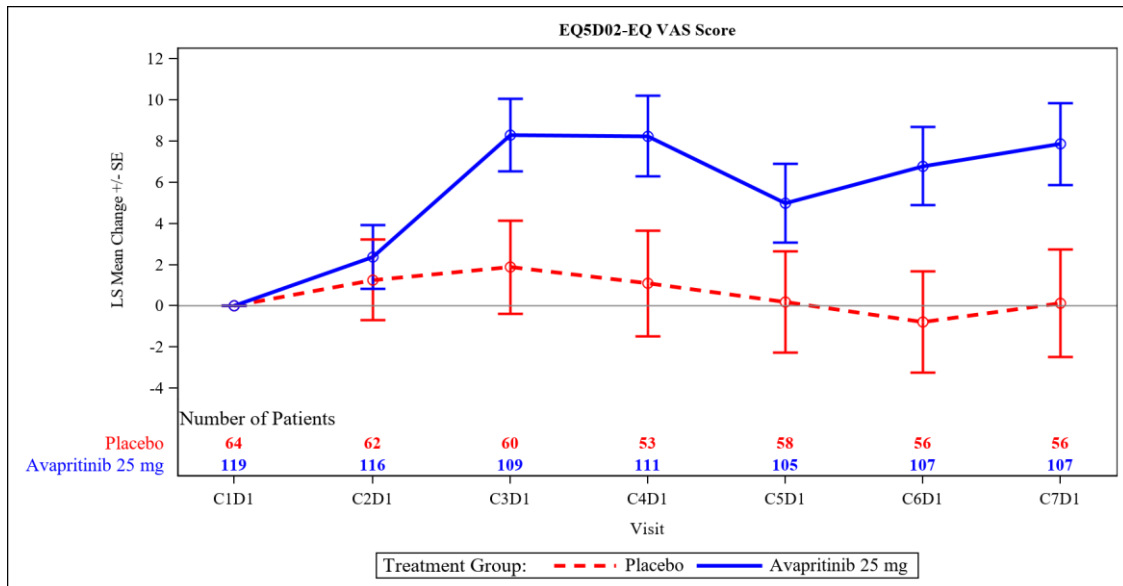


Abbildung 4-24: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung der „EQ-5D-5L VAS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.9.2.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung der Skalenspannweite des „EQ-5D-5L VAS“

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung der Skalenspannweite des „EQ-5D-5L VAS“ bis C7D1 in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Verbesserung bis C7D1 n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert		
Avapritinib + BSC	123	37 (30,1)	4,44 [1,73; 13,91]	3,42 [1,53; 7,63]	0,22 [0,11; 0,33]
Pbo + BSC	67	6 (9,0)	< 0,001	0,003	< 0,0001

Patienten mit fehlendem Baseline- oder C7D1-Score, die C7D1 oder EOT vor C7D1 erreichten, wurden im Nenner gezählt.

a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo. Der zweiseitige p-Wert basiert für das OR auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für das RR auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen relativen Risikos und für das RD auf dem Mantel-Haenszel-Test. Alle drei Tests wurden für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.9.4.2a

Bei 30,1 % (37/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 9,0 % (6/67) der Patienten im Pbo + BSC-Arm kam es zu einer ≥ 15 %igen Verbesserung der EQ-5D-5L VAS von Baseline bis zu C7D1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 3,42 [1,53; 7,63]; p = 0,003).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.6 Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung für „Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PIONEER (BLU-285- 2203)	<p><u>Definition:</u></p> <p>PGIC</p> <p>Der PGIC ist eine Zwei-Item-Skala, mit der die Wahrnehmung der Krankheitssymptome (Aktivitätseinschränkungen, Symptome, Gefühle und allgemeine Lebensqualität) durch den Patienten bewertet wird [5]. Der PGIC wird häufig verwendet, um die Gesamtwahrnehmung des Patienten zu bewerten, ob eine Behandlung von Nutzen war.</p> <p>PGIS</p> <p>Das PGIS-Instrument ist eine Ein-Item-Skala, die die Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt bewertet.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u></p> <p>PGIC</p> <p>Bei dem ersten Item handelt es sich um eine 7-Punkte-Skala, die die Einschätzung des Patienten zur allgemeinen Verbesserung darstellt. Mit dem zweiten Item wird der Patient gebeten, den Grad der Veränderung seit Beginn der Behandlung auf einer Skala von 0 bis 10 zu bewerten. Hierbei zeigen höhere (7-Punkte Skala) bzw. niedrigere (10-Punkte Skala) Werte eine stärkere Verbesserung der Wahrnehmung der Krankheitssymptome durch die Patienten [5].</p> <p>"Wie würden Sie die Veränderungen (falls vorhanden) seit Beginn der Behandlung in dieser Klinik in Bezug auf Aktivitätseinschränkungen, Symptome, Emotionen und allgemeine Lebensqualität im Zusammenhang mit Ihrer schmerzhaften Erkrankung beschreiben?"</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 = keine Veränderung (oder der Gesundheitszustand hat sich verschlechtert) • 2 = fast gleichgeblieben, kaum Veränderungen • 3 = ein wenig besser, aber keine spürbare Veränderung • 4 = etwas besser, aber die Veränderung hat keinen wirklichen Unterschied gemacht • 5 = moderat besser, und eine leichte, aber spürbare Veränderung • 6 = besser und eine eindeutige Verbesserung, die einen echten und wertvollen Unterschied gemacht hat • 7 = sehr viel besser und eine erhebliche Verbesserung, die den wesentlichen Unterschied ausgemacht hat <p>Das PGIC-Instrument wurde von den Patienten in Teil 2 der Studie bei jeder Visite bis C7D1 ausgefüllt. Da der PGIC ausschließlich Änderungen bewertet, wurde er nicht zur Baseline erhoben [8].</p> <p>PGIS</p> <p>Das PGIS-Instrument ist eine Ein-Item-Skala, die die Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt anhand der folgenden Skala bewertet. Eine Reduktion der Werte stellt eine Verbesserung der Wahrnehmung der Krankheitssymptome durch den Patienten dar [5].</p> <p>„Die Symptome meiner systemischen Mastozytose sind im Moment“:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 = nicht vorhanden: Keine Symptome • 1 = minimal: Symptome lassen sich leicht ignorieren • 2 = mäßig: Symptome lassen sich schwer ignorieren • 3 = stark: Symptome lassen sich schwer ignorieren • 4 = sehr stark: Symptome lassen sich nicht ignorieren

Studie	Operationalisierung
	Das PGIS-Instrument wurde von den Patienten in Teil 2 der Studie bei jeder Visite bis und C7D1 ausgefüllt [8]. <u>Ergebnisdarstellung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des PGIC zu C2D1 und des PGIS zur Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC/PGIS
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER (BLU-285-2203)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der PGIC und PGIS sind validierte, generische Fragebögen und wurden selbst von den Patienten ausgefüllt und sind daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts PGIC/PGIS ist somit als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

PGIC

Rücklaufquoten

Die Tabelle 4-44 zeigt die Rücklaufquoten des PGIC. Die Rücklaufquoten lagen für die Einzel-Items des PGIC bis C7D1 konstant über 86 %.

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

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten des „PGIC“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Avapritinib + BSC N ^a = 123						Pbo + BSC N ^a = 67					
	C2DI ^d n ^b /N ^c (%)	C3DI n ^b /N ^c (%)	C4DI n ^b /N ^c (%)	C5DI n ^b /N ^c (%)	C6DI n ^b /N ^c (%)	C7DI n ^b /N ^c (%)	C2DI ^e n ^b /N ^c (%)	C3DI n ^b /N ^c (%)	C4DI n ^b /N ^c (%)	C5DI n ^b /N ^c (%)	C6DI n ^b /N ^c (%)	C7DI n ^b /N ^c (%)
Gesamtein- schätzung der Veränderung- en durch den Patienten	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	112/120 (93,3)	108/120 (90,0)	110/120 (91,7)	111/118 (94,1)	63/67 (94,0)	62/66 (93,9)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)
Grad der Veränderung	119/123 (96,7)	109/121 (90,1)	112/120 (93,3)	108/120 (90,0)	110/120 (91,7)	111/118 (94,1)	63/67 (94,0)	62/66 (93,9)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)

Der PGIC bewertet die von den Patienten wahrgenommene Veränderung der Krankheitssymptome seit Beginn der Studienbehandlung.
 Die Rücklaufquote ergibt sich aus dem Anteil der Patienten mit einer PGIC-Bewertung zu einem bestimmten Zeitpunkt, geteilt durch die Anzahl an Patienten, die zu dem Zeitpunkt oder danach die Intervention (oder Placebo) erhalten haben.
 a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.
 b: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen zu dem Zeitpunkt ausgefüllt haben.
 c: Anzahl der Patienten, die zu dem Zeitpunkt noch an der Studie teilgenommen haben.
 d: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
 Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.7.1.2a

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

Mittlere Veränderung der „Schwere der Erkrankung gemäß PGIC“

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Veränderung der „Schwere der Erkrankung gemäß PGIC“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten								
C2D1 ^e	119/123	3,3 (1,65)	3,27 (0,178)	63/67	2,6 (1,48)	2,62 (0,226)	0,65 [0,16; 1,14] 0,010	-
C3D1	110/123	4,0 (1,73)	3,88 (0,193)	62/67	2,9 (1,62)	2,82 (0,241)	1,06 [0,53; 1,59] < 0,001	-
C4D1	112/123	4,2 (1,71)	3,99 (0,201)	56/67	2,7 (1,73)	2,56 (0,257)	1,43 [0,87; 1,98] < 0,0001	-
C5D1	108/123	4,2 (1,74)	4,20 (0,197)	60/67	2,6 (1,69)	2,54 (0,250)	1,66 [1,11; 2,21] < 0,0001	-
C6D1	110/123	4,3 (1,83)	4,21 (0,201)	58/67	2,6 (1,67)	2,50 (0,258)	1,71 [1,14; 2,28] < 0,0001	-
C7D1	111/123	4,3 (1,72)	4,20 (0,201)	58/67	2,8 (1,86)	2,70 (0,262)	1,49 [0,92; 2,06] < 0,0001	0,72 [0,40; 1,05]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Grad der Veränderung								
C2D1 ^e	119/123	4,3 (1,57)	4,31 (0,161)	63/67	4,5 (1,16)	4,49 (0,205)	-0,17 [-0,62; 0,27] 0,447	-
C3D1	109/123	3,7 (1,63)	3,68 (0,176)	62/67	4,4 (1,37)	4,44 (0,221)	-0,76 [-1,25; -0,27] 0,002	-
C4D1	112/123	3,8 (1,60)	3,76 (0,189)	56/67	4,7 (1,64)	4,72 (0,243)	-0,96 [-1,48; -0,43] < 0,001	-
C5D1	108/123	3,7 (1,70)	3,75 (0,185)	60/67	4,8 (1,45)	4,85 (0,234)	-1,10 [-1,62; -0,58] < 0,0001	-
C6D1	110/123	3,8 (1,83)	3,78 (0,200)	58/67	4,8 (1,61)	4,80 (0,256)	-1,02 [-1,59; -0,46] < 0,001	-
C7D1	111/123	3,7 (1,86)	3,63 (0,202)	58/67	4,9 (1,59)	4,86 (0,262)	-1,23 [-1,80; -0,66] < 0,0001	-0,59 [-0,92; -0,27]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
<p>Der PGIC weist per se keine Baselinewerte auf, er bewertet ausschließlich Änderungen.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse.</p> <p>b: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>c: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde.</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.</p> <p>e: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.7.2a</p>								

Für den Endpunkt Schwere der Erkrankung gemäß PGIC zeigte sich für die Domäne Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (Δ LS-MWD [95 %-KI]: 1,49 [0,92; 2,06]; $p < 0,0001$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,72 [0,40; 1,05]), als auch für die Domäne Grad der Veränderung (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,23 [-1,80; -0,66]; $p < 0,0001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,59 [-0,92; -0,27]) ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (siehe Tabelle 4-45).

Die Abbildung 4-25 und die Abbildung 4-26 zeigen die graphischen Verläufe der mittleren Veränderung des PGIC für die jeweilige Domäne zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten der Studie.

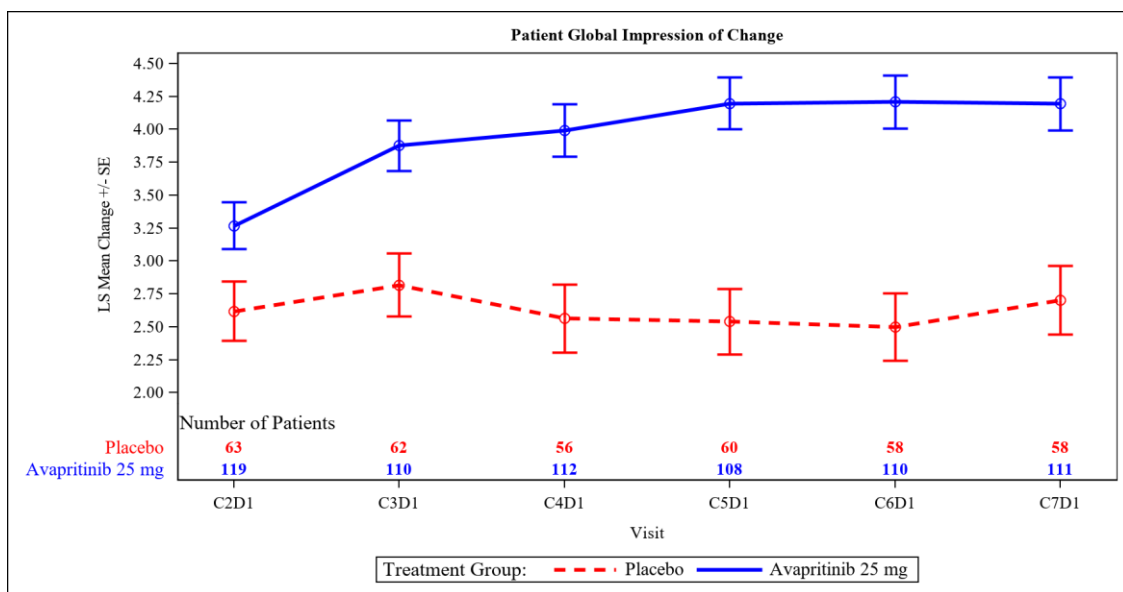


Abbildung 4-25: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „PGIC – Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.7.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

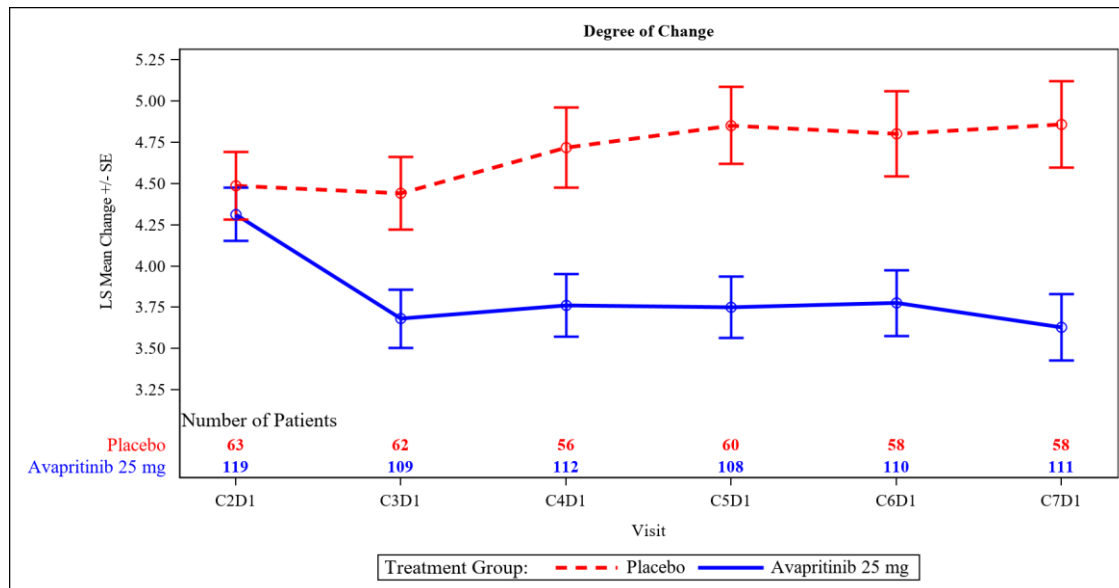


Abbildung 4-26: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „PGIC – Grad der Veränderung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.7.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der „Schwere der Erkrankung gemäß PGIC“

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der „Schwere der Erkrankung gemäß PGIC“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Verbesserung bis C7D1 n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert		
Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (≥ 5)					
Avapritinib + BSC	123	57 (46,3)	3,50 [1,67; 7,72]	2,35 [1,40; 3,94]	0,27 [0,14; 0,40]
Pbo + BSC	67	13 (19,4)	< 0,001	0,001	< 0,0001
Grad der Veränderung (≤ 1,5)					
Avapritinib + BSC	123	9 (7,3)	4,69 [0,59; 205,24]	4,69 [0,50; 43,81]	0,05 [-0,00; 0,11]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,124	0,175	0,060
<p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population. b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo. Der zweiseitige p-Wert basiert für das OR auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für das RR auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen relativen Risikos und für das RD auf dem Mantel-Haenszel-Test. Alle drei Tests wurden für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.7.3.2a und Tabelle 35.2.7.3.4a</p>					

Bei 46,3 % (57/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 19,4 % (13/67) der Patienten im Pbo + BSC-Arm kam es bei der Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten zu einer mindestens moderaten Verbesserung (≥ 5) bis zu C7D1. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 2,35 [1,40; 3,94]; p = 0,001). Für den Grad der Veränderung trat bei 7,3 % (9/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 1,5 % (1/67) der Patienten im Pbo + BSC-Arm eine ≥ 15 %ige Verbesserung von Baseline bis C7D1 auf. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

PGIS**Rücklaufquote**

Die Tabelle 4-47 zeigt die Rücklaufquote für den PGIS. Die Rücklaufquote des PGIS lag bis C7D1 konstant über 86 %.

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

Tabelle 4-47: Rücklaufquote des „PGIS“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Avapritinib + BSC N ^a = 123							Pbo + BSC N ^a = 67						
	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2D1 ^e n ^b /N ^c (%)	C3D1 n ^b /N ^c (%)	C4D1 n ^b /N ^c (%)	C5D1 n ^b /N ^c (%)	C6D1 n ^b /N ^c (%)	C7D1 n ^b /N ^c (%)	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2D1 ^e n ^b /N ^c (%)	C3D1 n ^b /N ^c (%)	C4D1 n ^b /N ^c (%)	C5D1 n ^b /N ^c (%)	C6D1 n ^b /N ^c (%)	C7D1 n ^b /N ^c (%)
PGIS	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	112/120 (93,3)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	65/67 (97,0)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)

Die Rücklaufquote ergibt sich aus dem Anteil der Patienten mit einer PGIS-Bewertung zu einem bestimmten Zeitpunkt, geteilt durch die Anzahl an Patienten, die zu dem Zeitpunkt oder danach die Intervention (oder Placebo) erhalten haben.

a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.
 b: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen zu dem Zeitpunkt ausgefüllt haben.
 c: Anzahl der Patienten, die zu dem Zeitpunkt noch an der Studie teilgenommen haben.
 d: Baseline für Teil 2 (oder Teil 2 Baseline) ist definiert als die letzte Erhebung vor Teil 2 D1 inkl. Untersuchungen am Tag der ersten Dosis vor dessen Verabreichung.
 e: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.6.1.2a

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

Mittlere Veränderung der „Schwere der Erkrankung gemäß PGIS“

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Veränderung der „Schwere der Erkrankung gemäß PGIS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Baseline	119/123	2,7 (0,91)	-	65/67	2,8 (0,92)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	2,2 (0,91)	-0,54 (0,111)	63/67	2,3 (0,75)	-0,33 (0,140)	-0,21 [-0,52; 0,09] 0,169	-
C3D1	109/123	2,0 (0,86)	-0,73 (0,122)	61/67	2,4 (0,84)	-0,18 (0,155)	-0,56 [-0,89; -0,22] 0,001	-
C4D1	110/123	1,9 (0,83)	-0,71 (0,123)	54/67	2,4 (0,88)	-0,26 (0,160)	-0,45 [-0,79; -0,11] 0,010	-
C5D1	105/123	1,9 (0,81)	-0,75 (0,124)	59/67	2,3 (0,87)	-0,24 (0,156)	-0,51 [-0,85; -0,17] 0,004	-
C6D1	107/123	1,9 (0,90)	-0,72 (0,120)	57/67	2,3 (0,85)	-0,27 (0,153)	-0,45 [-0,79; -0,12] 0,008	-
C7D1	107/123	1,9 (0,93)	-0,66 (0,123)	57/67	2,3 (0,88)	-0,19 (0,160)	-0,47 [-0,82; -0,13] 0,007	-0,38 [-0,71; -0,06]

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

Endpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Zeitpunkt								
<p>Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an C1D1 in Teil 2 der Studie.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse.</p> <p>b: Angegeben ist die Anzahl der Patienten in der Analyse, bei denen sowohl ein Wert zur Baseline als auch ein Wert zum jeweiligen Zyklus vorliegt. Patienten ohne Wert zur Baseline werden in dieser Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>c: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>d: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde.</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.</p> <p>f: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.6.2a</p>								

Für den Endpunkt Schwere der Erkrankung gemäß PGIS zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,47 [-0,82; -0,13]; $p = 0,007$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,38 [-0,71; -0,06]) (siehe Tabelle 4-48).

Die Abbildung 4-27 zeigt den graphischen Verlauf der mittleren Veränderung des PGIS zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten der Studie.

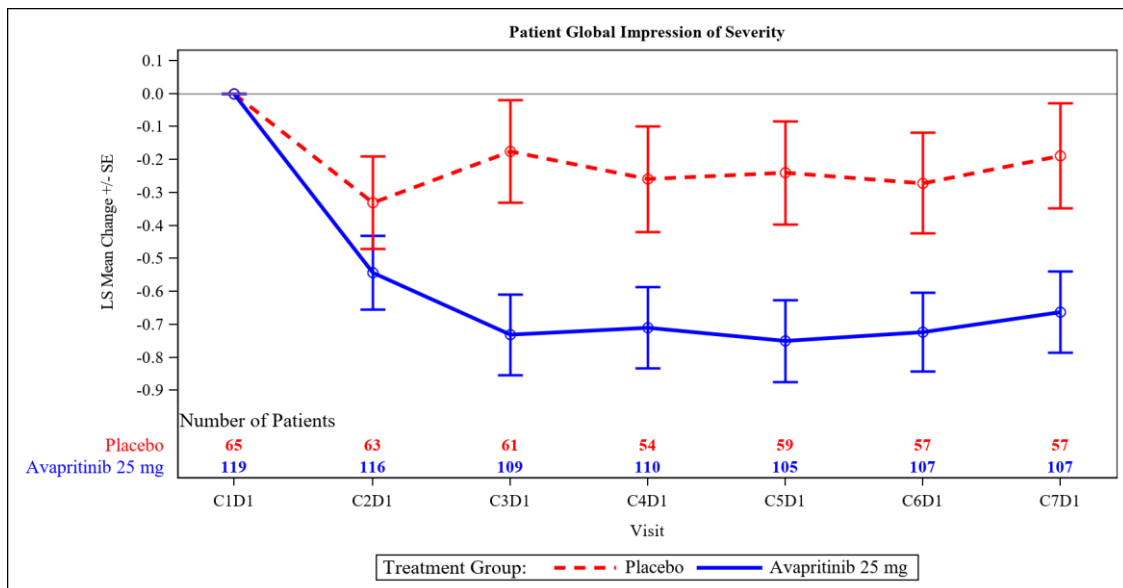


Abbildung 4-27: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „PGIS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.6.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung der Skalenspannweite der „Schwere der Erkrankung gemäß PGIS“

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung der Skalenspannweite der „Schwere der Erkrankung gemäß PGIS“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Verbesserung bis C7D1 n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert		
PGIS (≤ -1)					
Avapritinib + BSC	123	65 (52,8)	2,41 [1,23; 4,78]	1,61 [1,12; 2,33]	0,21 [0,07; 0,35]
Pbo + BSC	67	23 (34,3)	0,006	0,011	0,004

a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo. Der zweiseitige p-Wert basiert für das OR auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für das RR auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen relativen Risikos und für das RD auf dem Mantel-Haenszel-Test. Alle drei Tests wurden für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.6.3.2a

Bei 52,8 % (65/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 34,3 % (23/67) der Patienten im Pbo + BSC-Arm kam es zu einer ≥ 15 %igen Verbesserung des PGIS von Baseline bis zu C7D1. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 1,61 [1,12; 2,33]; p = 0,011) (siehe Tabelle 4-49).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.7 Veränderung im Gebrauch von BSC – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung für „Veränderung im Gebrauch von BSC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PIONEER (BLU-285- 2203)	<p><u>Definition:</u></p> <p>Die in der PIONEER-Studie eingesetzte BSC-Medikation entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen der DGHO und NCCN Leitlinie sowie dem aktuellen Wissenstand zur Symptombehandlung der ISM [9, 40, 41]. Des Weiteren wurde zu jeder Studienvsiste vom Prüfarzt die Symptomlast eines Studienteilnehmers erneut bewertet und Dosis und Einnahmeschema der BSC-Medikation entsprechend angepasst, falls dies notwendig war.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u></p> <p>Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung durchliefen die Patienten zu Beginn der Screeningphase einen maximal vier Wochen dauernden Zeitraum zur Optimierung und Stabilisierung der Dosierung und des Einnahmeschemas der zur Behandlung der SM-Symptome eingesetzten BSC-Medikation, falls dies erforderlich war. Sobald die BSC-Medikation optimiert und die Dosis für ≥ 14 Tage stabil war, erfolgte für weitere 14 Tage eine tägliche Bewertung der Symptomlast des Patienten mittels ISM-SAF, anhand derer im Anschluss die Eignung des Patienten zur Studienteilnahme beurteilt wurde [5, 7].</p> <p>Sowohl jede Dosis als auch jedes Einnahmeschema der einzelnen Präparate, die in der PIONEER-Studie zur BSC eingesetzt wurden, inklusive solche zur Behandlung einer Osteoporose, mussten über die gesamte Dauer der Studie, beginnend ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis einschließlich dem Sicherheits-Follow-up im eCRF dokumentiert werden. Darin ebenso eingenommen waren die Anzahl an Epinephrinbehandlungen zur Therapie von Anaphylaxie-Episoden [5, 7].</p> <p>Zur BSC wurden in der PIONEER-Studie H1- und H2-Blocker, Protonenpumpenhemmer, Leukotrien-Inhibitoren, Kortikosteroide (in einer Dosis von höchstens 20 mg Prednison oder äquivalent), Cromolyn-Natrium, Omalizumab und Osteoklasten-Inhibitoren verabreicht, die alle ausschließlich der Symptomlinderung dienten [7]. Eine vollständige Auflistung der in der PIONEER-Studie zur BSC eingesetzten Wirkstoffe ist in Tabelle 4-6 zu finden.</p> <p>Während der Behandlung mit dem Studienmedikament konnte, auf Basis der vom Prüfarzt beurteilten Patientensymptome, die Dosis und das Einnahmeschema der einzelnen BSC-Medikamente schrittweise reduziert werden. Für jeden Wirkstoff, der zur BSC zur Baseline verabreicht worden war, erfolgte post-Baseline zu jeder Visite eine wiederkehrende Beurteilung im Hinblick auf eine Anpassung der Dosierung oder des Einnahmeschemas [5, 7].</p> <p>Zur Analyse werden die Anzahl und der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die BSC-Medikamente einnahmen, zusammengefasst und nach therapeutischem Gebiet (ATC-Text Level 3) und bevorzugtem Medikamentennamen gelistet. Wurde ein BSC-Präparat von einem Studienteilnehmer mehrfach eingenommen, wird dies nur einmal unter dem bevorzugten Medikamentennamen gewertet [8].</p> <p>Die Anzahl der eingenommenen BSC-Medikamente wurde von Baseline bis D1 jedes Zyklus bis Zyklus 7 in Teil 2 der Studie aufsummiert.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Reduktion oder Absetzen der BSC-Medikamente

Studie	Operationalisierung
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung im Gebrauch von BSC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER (BLU-285-2203)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der Gebrauch von BSC wurde unabhängig von der Intervention dokumentiert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Veränderungen im Gebrauch von BSC ist somit als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung im Gebrauch von BSC“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Anteil der Patienten mit einer Reduktion oder Absetzen der BSC-Medikamente

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion oder Absetzen der BSC-Medikamente in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Verbesserung bis C7D1 n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert		
Avapritinib + BSC	123	29 (23,6)	2,22 [0,90; 6,01]	1,92 [0,94; 3,94]	0,11 [0,00; 0,22]
Pbo + BSC	67	8 (11,9)	0,063	0,074	0,043

a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo. Der zweiseitige p-Wert basiert für das OR auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für das RR auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen relativen Risikos und für das RD auf dem Mantel-Haenszel-Test. Alle drei Tests wurden für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.1.4.4.2a

Der Gebrauch von BSC wurde bei 23,6 % (29/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und nur bei 11,9 % (8/67) der Patienten im Pbo + BSC-Arm während der Studie reduziert oder vollständig abgesetzt. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-52).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.8 Mastozytose auf der Haut – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung für „Mastozytose auf der Haut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PIONEER (BLU-285- 2203)	<p><u>Definition:</u></p> <p>Beim Screening und im Verlauf der Studie konnten bei Patienten mit einer Mastozytose auf der Haut standardisierte Hautfotografien genommen werden, um eine mögliche Verbesserung ihrer Hauterkrankung zu beurteilen.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u></p> <p>Bei Patienten, die beim Screening eine Mastozytose auf der Haut aufwiesen, konnten standardisierte Hautfotografien zur Baseline und ungefähr alle 12 Wochen während der Behandlung bis ungefähr 1 Jahr nach C4D1 (Teil 1) oder C7D1 (Teil 2) genommen werden, um eine mögliche Verbesserung ihrer Hauterkrankung zu beurteilen. Die Fotos sollten vor den Hautbiopsien zur Baseline und C4D1 und C7D1 in Teil 2 gemacht werden [7, 8]. Die während der Studie aufgenommenen Fotos sollten die gleichen Regionen und Winkel wie bei Baseline abdecken. Die Fotos wurden mit der gleichen Kameraausrüstung aufgenommen, die Canfield Scientific den Standorten zur Verfügung gestellt hatte. Die Mitarbeiter vor Ort wurden in der ordnungsgemäßen Verwendung der Ausrüstung und der Erstellung standardisierter Fotos geschult. Jedes Bild einer Körperregion (vorderer Torso, vorderer Oberschenkel, hinterer Torso, hinterer Oberschenkel) wurde von einem Algorithmus zur Erkennung von Läsionen auf die Anzahl der Läsionen und den Anteil der Fläche im Bild, die von kutaner Mastozytose betroffen ist, geprüft. Die vom Algorithmus bewerteten Bilder wurden außerdem von einem Bildanalysetechniker visuell bewertet [5]. Fotografien wurden von einem verblindeten Hautbewertungsausschuss hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung beurteilt [5, 7, 8]. Bewertet wurden die am stärksten betroffene Region, die Veränderung der von der Mastozytose betroffenen Fläche und die Veränderung der Pigmentierung der Hautläsionen. Die Patienten konnten sich jederzeit dafür entscheiden, sich keiner Fotobewertung zu unterziehen [7].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der „Mastozytose auf der Haut“ (am stärksten betroffene Körperregion, hinterer Oberschenkel, hinterer Torso, vorderer Oberschenkel und vorderer Torso)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mastozytose auf der Haut“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER (BLU-285-2203)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber sind gegenüber der Intervention verblindet. Die Mastozytose auf der Haut wurde von geschultem Personal dokumentiert und anhand von standardisierten Fotos von einem verblindeten Hautbewertungsausschuss beurteilt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Mastozytose auf der Haut ist somit als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mastozytose auf der Haut“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Mittlere Veränderung der „Mastozytose auf der Haut“

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung der „Mastozytose auf der Haut“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
am stärksten betroffene Region								
Baseline	64/123	8,8 (18,41)	-	35/67	20,5 (31,01)	-	-	-
C4D1 ^e	47/123	6,9 (16,38)	-1,62 (0,710)	25/67	22,0 (33,86)	0,24 (0,888)	-1,86 [-3,83; 0,11] 0,064	-
C7D1	48/123	7,5 (17,47)	-2,71 (1,121)	19/67	21,2 (35,57)	1,11 (1,621)	-3,82 [-7,37; -0,26] 0,036	-0,50 [-1,06; 0,03]
hinterer Oberschenkel								
Baseline	64/123	7,1 (15,62)	-	35/67	16,3 (26,88)	-	-	-
C4D1 ^e	47/123	5,3 (11,92)	-1,53 (1,153)	25/67	18,1 (29,48)	0,09 (1,441)	-1,62 [-4,81; 1,58] 0,317	-
C7D1	48/123	5,2 (12,73)	-2,20 (1,405)	19/67	17,0 (29,05)	-0,30 (2,032)	-1,90 [-6,36; 2,56] 0,397	-0,20 [-0,75; 0,34]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
hinterer Torso								
Baseline	63/123	7,0 (18,32)	-	35/67	14,9 (26,66)	-	-	-
C4D1 ^e	46/123	3,9 (13,16)	-1,96 (1,416)	25/67	14,5 (29,06)	0,67 (1,758)	-2,63 [-6,53; 1,28] 0,184	-
C7D1	48/123	5,4 (16,17)	-2,81 (1,670)	19/67	13,4 (26,66)	-0,55 (2,415)	-2,26 [-7,56; 3,04] 0,397	-0,20 [-0,75; 0,34]
vorderer Oberschenkel								
Baseline	64/123	8,0 (16,01)	-	35/67	19,1 (29,09)	-	-	-
C4D1 ^e	47/123	6,2 (12,57)	-1,29 (0,792)	25/67	19,9 (29,95)	-0,36 (0,991)	-0,93 [-3,12; 1,27] 0,403	-
C7D1	48/123	6,8 (14,84)	-1,66 (1,714)	19/67	17,5 (29,76)	-0,65 (2,478)	-1,02 [-6,46; 4,42] 0,710	-0,09 [-0,63; 0,45]
vorderer Torso								
Baseline	64/123	5,9 (14,63)	-	35/67	11,9 (21,73)	-	-	-
C4D1 ^e	47/123	3,4 (9,19)	-1,85 (0,936)	25/67	13,2 (25,37)	1,87 (1,170)	-3,72 [-6,31; -1,12] 0,006	-
C7D1	48/123	4,2 (12,18)	-3,10 (0,984)	19/67	11,5 (20,86)	1,36 (1,423)	-4,46 [-7,59; -1,34] 0,006	-0,66 [-1,24; -0,13]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
<p>Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an C1D1 in Teil 2 der Studie.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse.</p> <p>b: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>c: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde.</p> <p>d: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.</p> <p>e: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.11.4.2</p>								

Für den Endpunkt Mastozytose auf der Haut zeigte sich für die am stärksten betroffene Region (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -3,82 [-7,37; -0,26]; $p = 0,036$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,50 [-1,06; 0,03]), als auch für vorderer Torso (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -4,46 [-7,59; -1,34]; $p = 0,006$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,66 [-1,24; -0,13]) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (siehe Tabelle 4-55). Für die Bereiche hinterer Oberschenkel, hinterer Torso und vorderer Oberschenkel lagen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor (siehe Tabelle 4-55).

Abbildung 4-28 bis Abbildung 4-32 zeigen die graphischen Verläufe der mittleren Veränderung der Mastozytose auf der Haut für die einzelnen erhobenen Bereiche zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten der Studie.

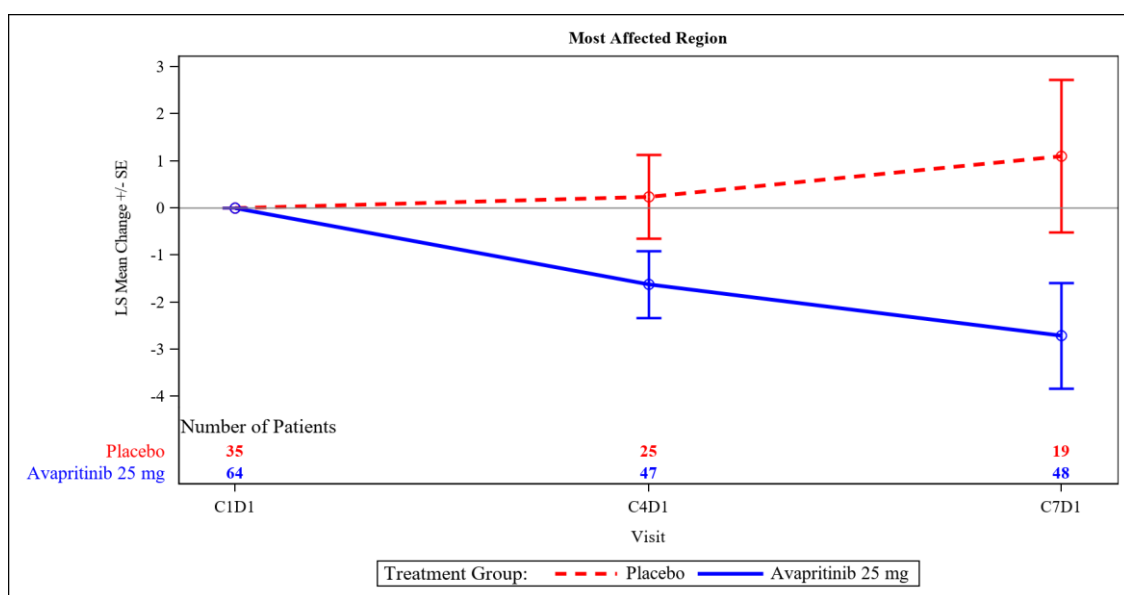


Abbildung 4-28: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung der „Mastozytose auf der Haut – am stärksten betroffene Region“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.11.4.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

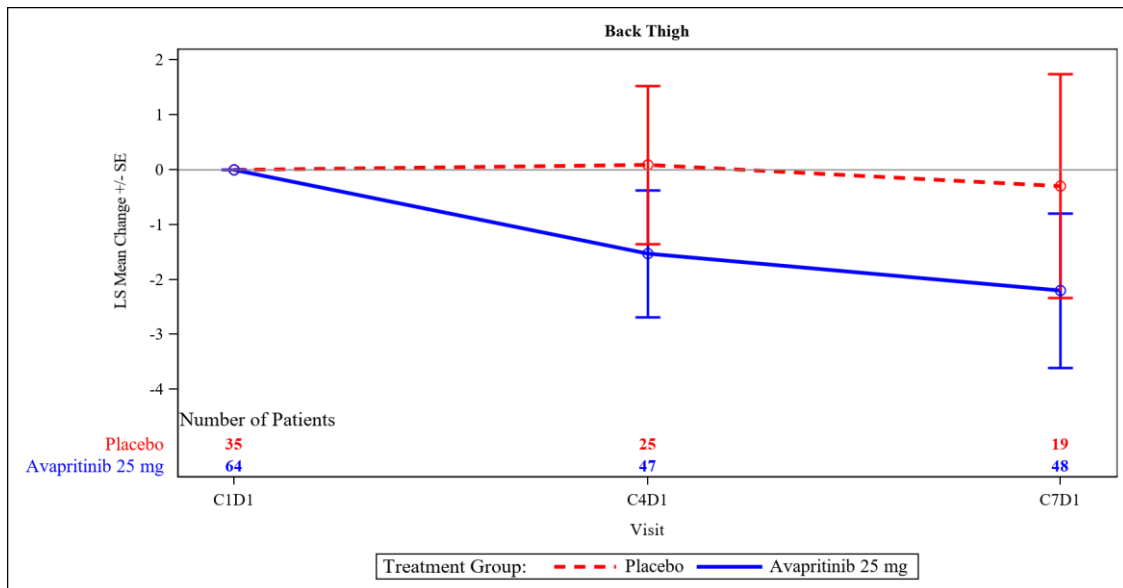


Abbildung 4-29: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung der „Mastozytose auf der Haut – hinterer Oberschenkel“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.11.4.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

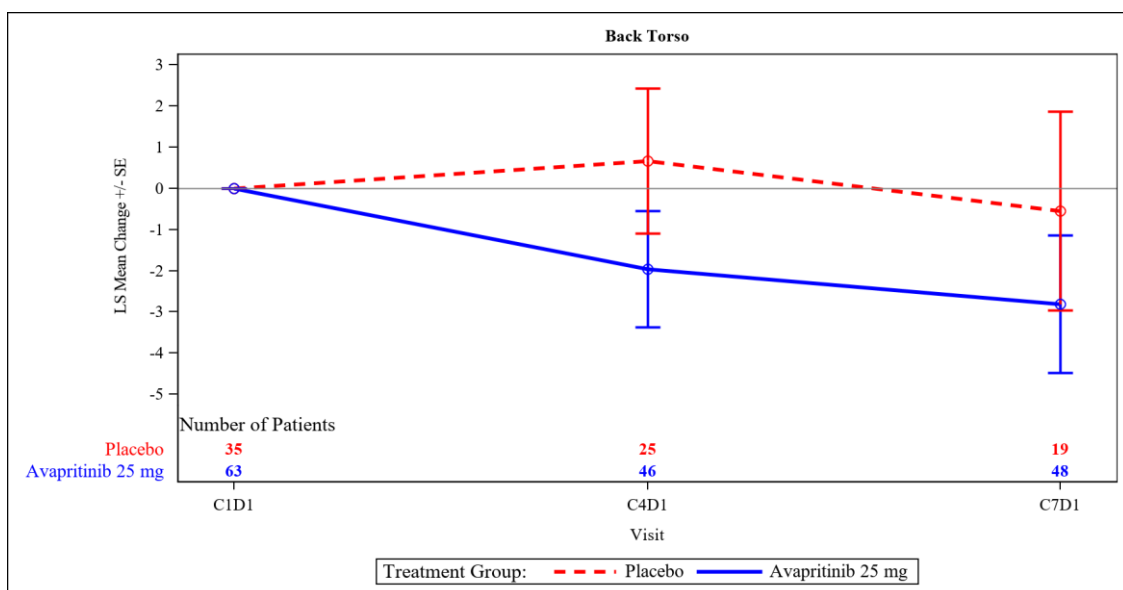


Abbildung 4-30: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung der „Mastozytose auf der Haut – hinterer Torso“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.11.4.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

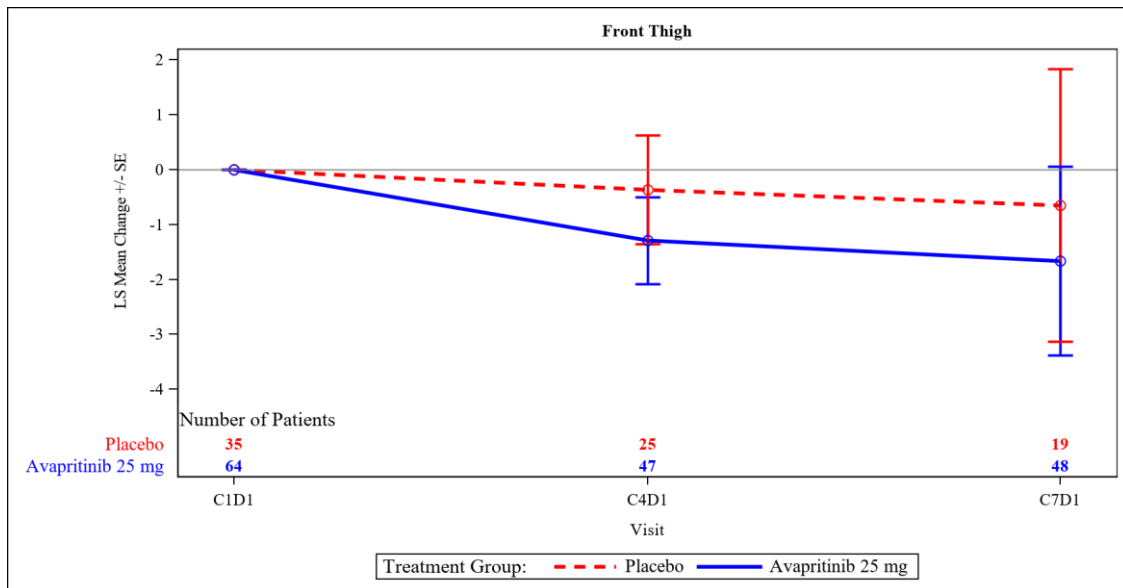


Abbildung 4-31: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung der „Mastozytose auf der Haut – vorderer Oberschenkel“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.11.4.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

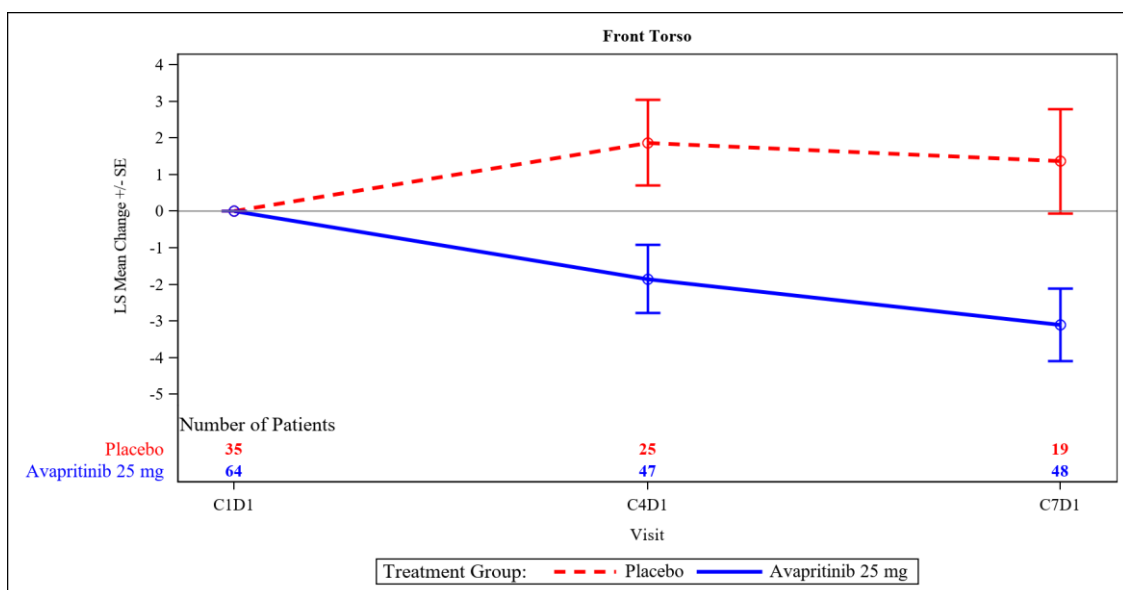


Abbildung 4-32: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung der „Mastozytose auf der Haut – vorderer Torso“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.11.4.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 MC-QoL – RCT

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung für den „MC-QoL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PIONEER (BLU-285- 2203)	<p><u>Definition:</u> Der MC-QoL ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität, das speziell für die Verwendung bei Patienten mit ISM und Mastozytose der Haut entwickelt wurde [42].</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Der MC-QoL enthält 27 Items zur Bewertung von vier Domänen: Symptome, Emotionen, soziales Leben/Funktionieren und Haut. Die Items werden auf einer 5 Punkte-Skala von 0 bis 4 für die Symptombewertung der vorangegangenen zwei Wochen bewertet. Die Gesamt- und Domänenrohwerte werden durch Summierung aller relevanten Itemwerte berechnet. Anschließend werden alle Rohwerte linear in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine höhere Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anzeigen [5, 8]. Der MC-QoL wurde von den Patienten bei jeder Visite bis C7 in Teil 2 der Studie ausgefüllt [8].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des MC-QoL zur Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtscore ○ 4 Domänen ○ sowie die 27 Einzel-Items
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den „MC-QoL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER (BLU-285-2203)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der MC-QoL ist ein validierter Fragebogen und wurde selbst von den Patienten ausgefüllt und ist daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts MC-QoL ist somit als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „MC-QoL“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquote

Die Tabelle 4-58 zeigt die Rücklaufquoten des Gesamtscores und der vier Kategorien des MC-QoL in der PP-Population für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte. In beiden Behandlungsarmen lag die Rücklaufquote für alle Scores konstant über 86 %.

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

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten des „MC-QoL“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Avapritinib + BSC N ^a = 123							Pbo + BSC N ^a = 67						
	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2D1 ^e n ^b /N ^c (%)	C3D1 n ^b /N ^c (%)	C4D1 n ^b /N ^c (%)	C5D1 n ^b /N ^c (%)	C6D1 n ^b /N ^c (%)	C7D1 n ^b /N ^c (%)	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2D1 ^e n ^b /N ^c (%)	C3D1 n ^b /N ^c (%)	C4D1 n ^b /N ^c (%)	C5D1 n ^b /N ^c (%)	C6D1 n ^b /N ^c (%)	C7D1 n ^b /N ^c (%)
Gesamtscore	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	109/121 (90,1)	113/120 (94,2)	108/120 (90,0)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	65/67 (97,0)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)
Symptome	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	110/121 (90,1)	113/120 (94,2)	108/120 (90,0)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	65/67 (97,0)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)
soziales Leben/ Funktionieren	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	109/121 (90,1)	113/120 (94,2)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	65/67 (97,0)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	59/65 (90,8)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)
Emotionen	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	110/121 (90,1)	113/120 (94,2)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	65/67 (97,0)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)
Haut	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	113/120 (94,2)	108/120 (90,0)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	65/67 (97,0)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)

Die Rücklaufquote ergibt sich aus dem Anteil der Patienten mit einer MC-QoL-Bewertung zu einem bestimmten Zeitpunkt, geteilt durch die Anzahl an Patienten, die zu dem Zeitpunkt oder danach die Intervention (oder Placebo) erhalten haben.

a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.
b: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen zu dem Zeitpunkt ausgefüllt haben.
c: Anzahl der Patienten, die zu dem Zeitpunkt noch an der Studie teilgenommen haben.
d: Baseline für Teil 2 (oder Teil 2 Baseline) ist definiert als die letzte Erhebung vor Teil 2 D1 inkl. Untersuchungen am Tag der ersten Dosis vor dessen Verabreichung.
e: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.8.3.2a

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

Mittlere Veränderung des „MC-QoL“

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Veränderung des „MC-QoL“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Gesamtscore								
Baseline	119/123	59,26 (15,457)	-	65/67	58,26 (16,983)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	46,16 (18,068)	-12,17 (1,353)	63/67	50,16 (16,834)	-7,09 (1,695)	-5,09 [-8,78; -1,40] 0,007	-
C3D1	109/123	42,06 (18,813)	-15,78 (1,597)	61/67	49,55 (19,338)	-7,73 (2,027)	-8,05 [-12,46; -3,64] < 0,001	-
C4D1	111/123	42,54 (20,254)	-16,39 (1,750)	54/67	50,13 (18,771)	-8,04 (2,276)	-8,35 [-13,19; -3,52] < 0,001	-
C5D1	104/123	40,75 (20,445)	-18,39 (1,886)	59/67	48,89 (20,078)	-7,99 (2,366)	-10,40 [-15,56; -5,23] < 0,001	-
C6D1	107/123	39,59 (22,035)	-19,09 (1,949)	57/67	50,54 (19,513)	-6,37 (2,488)	-12,72 [-18,15; -7,30] < 0,0001	-
C7D1	107/123	39,03 (22,366)	-17,11 (1,965)	57/67	48,23 (20,744)	-6,31 (2,546)	-10,80 [-16,26; -5,34] < 0,001	-0,54 [-0,88; -0,22]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Symptome								
Baseline	119/123	67,09 (14,746)	-	65/67	64,23 (17,831)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	53,48 (18,335)	-12,96 (1,564)	63/67	55,66 (18,653)	-7,86 (1,960)	-5,10 [-9,36; -0,83] 0,019	-
C3D1	109/123	49,86 (19,995)	-15,94 (1,800)	61/67	55,11 (21,344)	-8,15 (2,284)	-7,79 [-12,75; -2,82] 0,002	-
C4D1	111/123	50,47 (21,050)	-15,28 (1,997)	54/67	56,45 (22,229)	-7,85 (2,597)	-7,43 [-12,95; -1,91] 0,009	-
C5D1	104/123	48,83 (21,187)	-18,01 (2,021)	59/67	56,26 (21,875)	-7,16 (2,535)	-10,84 [-16,38; -5,31] < 0,001	-
C6D1	107/123	46,65 (22,913)	-18,65 (2,102)	57/67	56,61 (21,038)	-6,08 (2,683)	-12,56 [-18,41; -6,72] < 0,0001	-
C7D1	107/123	47,07 (22,921)	-16,92 (2,084)	57/67	54,02 (21,066)	-6,57 (2,701)	-10,35 [-16,14; -4,56] < 0,001	-0,49 [-0,82; -0,17]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
soziales Leben/Funktionieren								
Baseline	119/123	57,33 (21,173)	-	65/67	56,13 (22,794)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	44,63 (24,094)	-11,92 (1,727)	63/67	48,03 (22,603)	-7,13 (2,165)	-4,80 [-9,51; -0,09] 0,046	-
C3D1	109/123	40,49 (24,010)	-15,97 (1,932)	61/67	48,50 (23,580)	-6,97 (2,451)	-9,00 [-14,33; -3,67] 0,001	-
C4D1	111/123	41,08 (24,785)	-16,20 (2,129)	54/67	47,22 (23,174)	-8,43 (2,769)	-7,77 [-13,65; -1,88] 0,010	-
C5D1	105/123	38,98 (25,013)	-18,41 (2,322)	58/67	46,00 (24,201)	-7,80 (2,938)	-10,61 [-17,02; -4,20] 0,001	-
C6D1	107/123	37,96 (26,671)	-19,27 (2,333)	57/67	49,66 (23,513)	-5,32 (2,979)	-13,94 [-20,43; -7,46] < 0,0001	-
C7D1	107/123	36,69 (26,660)	-17,40 (2,391)	57/67	46,74 (25,855)	-5,31 (3,098)	-12,09 [-18,73; -5,44] < 0,001	-0,50 [-0,83; -0,17]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Emotionen								
Baseline	119/123	51,44 (22,921)	-	65/67	50,35 (22,241)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	39,92 (24,749)	-10,86 (1,700)	63/67	42,69 (21,937)	-6,51 (2,132)	-4,35 [-8,99; 0,29] 0,066	-
C3D1	109/123	35,08 (22,877)	-15,61 (1,885)	61/67	41,59 (22,581)	-7,81 (2,392)	-7,80 [-13,00; -2,60] 0,003	-
C4D1	111/123	35,42 (24,522)	-17,71 (2,150)	54/67	42,86 (23,620)	-8,75 (2,796)	-8,96 [-14,90; -3,02] 0,003	-
C5D1	105/123	32,53 (24,457)	-20,21 (2,263)	59/67	40,07 (23,968)	-10,37 (2,854)	-9,84 [-16,06; -3,62] 0,002	-
C6D1	107/123	32,06 (24,417)	-20,77 (2,324)	57/67	42,17 (24,447)	-7,89 (2,967)	-12,88 [-19,34; -6,41] < 0,001	-
C7D1	107/123	31,68 (26,491)	-17,25 (2,363)	57/67	39,51 (25,486)	-7,58 (3,062)	-9,67 [-16,24; -3,11] 0,004	-0,40 [-0,73; -0,08]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Haut								
Baseline	119/123	57,21 (22,019)	-	65/67	62,95 (22,391)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	41,32 (18,583)	-12,97 (2,276)	63/67	55,00 (20,666)	-5,97 (2,853)	-7,00 [-13,20; -0,79] 0,027	-
C3D1	109/123	39,32 (19,686)	-14,97 (2,588)	61/67	51,85 (22,572)	-8,93 (3,285)	-6,04 [-13,18; 1,10] 0,097	-
C4D1	111/123	37,32 (20,836)	-17,56 (2,706)	54/67	54,46 (22,971)	-6,35 (3,519)	-11,21 [-18,68; -3,73] 0,004	-
C5D1	104/123	37,19 (20,330)	-16,65 (2,699)	59/67	53,47 (25,915)	-6,33 (3,386)	-10,31 [-17,71; -2,92] 0,007	-
C6D1	107/123	38,36 (23,009)	-16,46 (2,764)	57/67	51,72 (24,866)	-7,68 (3,528)	-8,78 [-16,46; -1,09] 0,025	-
C7D1	107/123	36,64 (21,210)	-16,47 (2,700)	57/67	52,73 (23,847)	-6,39 (3,498)	-10,08 [-17,58; -2,58] 0,009	-0,37 [-0,70; -0,04]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Juckreiz								
Baseline	119/123	2,4 (1,09)	-	65/67	2,8 (1,13)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,7 (0,90)	-0,58 (0,120)	63/67	2,3 (1,03)	-0,38 (0,150)	-0,20 [-0,53; 0,13] 0,226	-
C3D1	109/123	1,5 (0,94)	-0,73 (0,130)	61/67	2,1 (1,12)	-0,59 (0,165)	-0,14 [-0,50; 0,21] 0,430	-
C4D1	111/123	1,4 (1,02)	-0,88 (0,139)	54/67	2,3 (1,08)	-0,46 (0,180)	-0,43 [-0,81; -0,04] 0,030	-
C5D1	104/123	1,4 (0,97)	-0,86 (0,142)	59/67	2,3 (1,19)	-0,37 (0,178)	-0,50 [-0,88; -0,11] 0,013	-
C6D1	107/123	1,5 (1,03)	-0,84 (0,138)	57/67	2,2 (1,20)	-0,55 (0,176)	-0,30 [-0,68; 0,09] 0,130	-
C7D1	107/123	1,3 (0,95)	-0,85 (0,129)	57/67	2,3 (1,14)	-0,35 (0,168)	-0,50 [-0,86; -0,14] 0,007	-0,38 [-0,71; -0,06]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Hautrötung/-schwellungen								
Baseline	119/123	2,1 (1,14)	-	65/67	2,5 (1,16)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,4 (0,99)	-0,57 (0,129)	63/67	2,2 (1,12)	-0,18 (0,161)	-0,39 [-0,74; -0,04] 0,031	-
C3D1	109/123	1,4 (1,00)	-0,62 (0,137)	61/67	2,1 (1,23)	-0,33 (0,174)	-0,29 [-0,67; 0,09] 0,133	-
C4D1	111/123	1,3 (1,04)	-0,72 (0,136)	54/67	2,2 (1,06)	-0,21 (0,177)	-0,51 [-0,89; -0,14] 0,008	-
C5D1	104/123	1,4 (0,98)	-0,61 (0,139)	59/67	2,1 (1,27)	-0,22 (0,175)	-0,39 [-0,77; -0,01] 0,045	-
C6D1	107/123	1,5 (1,09)	-0,58 (0,140)	57/67	2,1 (1,18)	-0,17 (0,178)	-0,41 [-0,80; -0,03] 0,037	-
C7D1	107/123	1,4 (1,09)	-0,52 (0,142)	57/67	2,1 (1,19)	-0,11 (0,184)	-0,41 [-0,80; -0,01] 0,043	-0,28 [-0,61; 0,04]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Flushepisoden								
Baseline	119/123	2,4 (1,08)	-	65/67	2,3 (1,14)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,8 (1,07)	-0,41 (0,114)	63/67	2,1 (1,09)	-0,15 (0,143)	-0,25 [-0,56; 0,06] 0,114	-
C3D1	109/123	1,8 (1,10)	-0,44 (0,127)	61/67	2,0 (1,03)	-0,15 (0,161)	-0,29 [-0,64; 0,06] 0,101	-
C4D1	111/123	1,8 (1,03)	-0,50 (0,133)	54/67	2,1 (1,14)	-0,09 (0,172)	-0,41 [-0,77; -0,04] 0,030	-
C5D1	104/123	1,8 (1,08)	-0,52 (0,142)	59/67	2,0 (1,23)	-0,17 (0,178)	-0,35 [-0,74; 0,04] 0,074	-
C6D1	107/123	1,7 (1,14)	-0,55 (0,137)	57/67	1,9 (1,19)	-0,21 (0,175)	-0,34 [-0,72; 0,04] 0,076	-
C7D1	107/123	1,7 (1,11)	-0,60 (0,143)	57/67	1,9 (1,13)	-0,30 (0,185)	-0,30 [-0,70; 0,09] 0,134	-0,21 [-0,54; 0,11]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Diarrhoe								
Baseline	119/123	2,1 (1,22)	-	65/67	2,1 (1,20)	-	-	-
C2D1 ^f	115/123	1,5 (1,13)	-0,50 (0,132)	63/67	1,7 (1,17)	-0,27 (0,164)	-0,23 [-0,58; 0,13] 0,208	-
C3D1	109/123	1,5 (1,15)	-0,51 (0,144)	61/67	1,8 (1,29)	-0,20 (0,182)	-0,31 [-0,71; 0,08] 0,122	-
C4D1	111/123	1,5 (1,19)	-0,54 (0,139)	54/67	1,8 (1,22)	-0,32 (0,180)	-0,21 [-0,60; 0,17] 0,271	-
C5D1	104/123	1,4 (1,16)	-0,64 (0,144)	59/67	1,8 (1,10)	-0,14 (0,181)	-0,51 [-0,90; -0,11] 0,012	-
C6D1	107/123	1,4 (1,14)	-0,59 (0,141)	57/67	1,8 (1,19)	-0,16 (0,181)	-0,44 [-0,83; -0,04] 0,030	-
C7D1	107/123	1,4 (1,24)	-0,48 (0,142)	57/67	1,7 (1,09)	-0,11 (0,184)	-0,38 [-0,77; 0,02] 0,062	-0,26 [-0,59; 0,06]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Müdigkeit/Abgeschlagenheit								
Baseline	119/123	3,3 (0,87)	-	65/67	3,1 (0,92)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	2,7 (1,08)	-0,54 (0,108)	63/67	2,8 (0,96)	-0,36 (0,135)	-0,18 [-0,48; 0,11] 0,218	-
C3D1	109/123	2,5 (1,09)	-0,70 (0,124)	61/67	2,7 (1,10)	-0,43 (0,157)	-0,27 [-0,61; 0,07] 0,118	-
C4D1	111/123	2,5 (1,11)	-0,69 (0,132)	54/67	2,8 (1,13)	-0,42 (0,171)	-0,26 [-0,63; 0,10] 0,153	-
C5D1	104/123	2,4 (1,15)	-0,80 (0,132)	59/67	2,7 (1,21)	-0,41 (0,166)	-0,39 [-0,75; -0,03] 0,034	-
C6D1	107/123	2,3 (1,19)	-0,88 (0,135)	57/67	2,6 (1,10)	-0,54 (0,172)	-0,33 [-0,71; 0,04] 0,082	-
C7D1	107/123	2,4 (1,12)	-0,78 (0,129)	57/67	2,6 (1,09)	-0,49 (0,167)	-0,28 [-0,64; 0,08] 0,123	-0,21 [-0,54; 0,11]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Kopfschmerzen								
Baseline	119/123	2,2 (1,04)	-	65/67	2,1 (1,13)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,9 (0,99)	-0,30 (0,104)	63/67	2,0 (1,10)	-0,15 (0,131)	-0,15 [-0,44; 0,13] 0,296	-
C3D1	109/123	1,7 (0,97)	-0,53 (0,120)	61/67	1,9 (1,11)	-0,25 (0,152)	-0,28 [-0,61; 0,05] 0,097	-
C4D1	111/123	1,8 (1,16)	-0,34 (0,129)	54/67	2,0 (1,19)	-0,16 (0,168)	-0,18 [-0,53; 0,18] 0,334	-
C5D1	104/123	1,7 (1,12)	-0,42 (0,123)	59/67	2,0 (1,24)	-0,22 (0,155)	-0,20 [-0,54; 0,14] 0,245	-
C6D1	107/123	1,6 (1,15)	-0,47 (0,118)	57/67	1,9 (1,09)	-0,23 (0,151)	-0,24 [-0,57; 0,09] 0,149	-
C7D1	107/123	1,6 (1,10)	-0,49 (0,116)	57/67	1,8 (1,09)	-0,31 (0,151)	-0,17 [-0,50; 0,15] 0,289	-0,15 [-0,47; 0,18]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Muskel- oder Gelenkschmerzen								
Baseline	119/123	2,8 (1,13)	-	65/67	2,7 (1,17)	-	-	-
C2D1 ^f	115/123	2,2 (1,10)	-0,44 (0,106)	63/67	2,3 (1,09)	-0,31 (0,131)	-0,13 [-0,42; 0,15] 0,361	-
C3D1	109/123	2,1 (1,22)	-0,59 (0,126)	61/67	2,2 (1,14)	-0,48 (0,160)	-0,11 [-0,46; 0,24] 0,536	-
C4D1	111/123	2,2 (1,22)	-0,54 (0,141)	54/67	2,4 (1,16)	-0,27 (0,183)	-0,27 [-0,66; 0,12] 0,166	-
C5D1	104/123	2,3 (1,19)	-0,53 (0,126)	59/67	2,5 (1,13)	-0,25 (0,158)	-0,28 [-0,63; 0,06] 0,106	-
C6D1	107/123	2,1 (1,20)	-0,65 (0,133)	57/67	2,5 (1,22)	-0,28 (0,170)	-0,38 [-0,74; -0,01] 0,047	-
C7D1	107/123	2,1 (1,17)	-0,48 (0,127)	57/67	2,3 (1,19)	-0,34 (0,164)	-0,14 [-0,49; 0,21] 0,440	-0,11 [-0,43; 0,22]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Konzentrationsschwierigkeiten								
Baseline	119/123	2,7 (1,07)	-	65/67	2,3 (1,13)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	2,1 (1,15)	-0,56 (0,104)	62/67	2,1 (1,20)	-0,16 (0,131)	-0,40 [-0,69; -0,12] 0,006	-
C3D1	109/123	1,9 (1,18)	-0,71 (0,101)	61/67	2,1 (1,18)	-0,15 (0,129)	-0,56 [-0,84; -0,28] < 0,001	-
C4D1	111/123	2,0 (1,18)	-0,58 (0,117)	54/67	2,1 (1,16)	-0,16 (0,152)	-0,43 [-0,75; -0,10] 0,010	-
C5D1	104/123	1,9 (1,17)	-0,67 (0,120)	59/67	2,1 (1,21)	-0,15 (0,151)	-0,53 [-0,86; -0,20] 0,002	-
C6D1	107/123	1,8 (1,25)	-0,76 (0,123)	57/67	2,0 (1,21)	-0,25 (0,157)	-0,51 [-0,86; -0,17] 0,003	-
C7D1	107/123	1,8 (1,26)	-0,79 (0,119)	57/67	2,1 (1,18)	-0,13 (0,154)	-0,66 [-0,99; -0,33] < 0,001	-0,54 [-0,88; -0,22]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Schule/Studium/Beruf								
Baseline	119/123	2,2 (1,45)	-	65/67	2,1 (1,34)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,6 (1,40)	-0,51 (0,158)	63/67	1,7 (1,39)	-0,40 (0,198)	-0,11 [-0,54; 0,32] 0,628	-
C3D1	109/123	1,6 (1,38)	-0,58 (0,165)	61/67	1,8 (1,32)	-0,33 (0,210)	-0,24 [-0,70; 0,21] 0,293	-
C4D1	111/123	1,6 (1,32)	-0,63 (0,173)	54/67	1,9 (1,22)	-0,24 (0,225)	-0,39 [-0,87; 0,09] 0,113	-
C5D1	105/123	1,4 (1,31)	-0,78 (0,168)	58/67	1,9 (1,21)	-0,17 (0,212)	-0,60 [-1,07; -0,14] 0,011	-
C6D1	107/123	1,5 (1,33)	-0,62 (0,167)	57/67	1,9 (1,28)	-0,17 (0,213)	-0,45 [-0,91; 0,02] 0,058	-
C7D1	107/123	1,4 (1,32)	-0,63 (0,163)	57/67	1,7 (1,30)	-0,24 (0,212)	-0,39 [-0,84; 0,07] 0,093	-0,23 [-0,56; 0,09]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Sport/körperliche Betätigung								
Baseline	119/123	2,6 (1,30)	-	65/67	2,5 (1,26)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	2,1 (1,31)	-0,52 (0,130)	63/67	2,3 (1,24)	-0,18 (0,163)	-0,34 [-0,70; 0,01] 0,058	-
C3D1	109/123	1,9 (1,29)	-0,75 (0,134)	61/67	2,3 (1,20)	-0,19 (0,170)	-0,55 [-0,92; -0,18] 0,004	-
C4D1	111/123	2,0 (1,34)	-0,66 (0,146)	54/67	2,1 (1,31)	-0,28 (0,190)	-0,38 [-0,78; 0,02] 0,064	-
C5D1	105/123	1,8 (1,25)	-0,85 (0,144)	58/67	2,2 (1,22)	-0,23 (0,183)	-0,62 [-1,02; -0,23] 0,002	-
C6D1	107/123	1,7 (1,32)	-0,79 (0,145)	57/67	2,4 (1,26)	-0,04 (0,185)	-0,74 [-1,14; -0,34] < 0,001	-
C7D1	107/123	1,8 (1,37)	-0,83 (0,153)	57/67	2,2 (1,28)	-0,26 (0,199)	-0,57 [-0,99; -0,14] 0,009	-0,36 [-0,69; -0,04]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Schlaf								
Baseline	119/123	2,4 (1,09)	-	65/67	2,3 (1,37)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,8 (1,21)	-0,50 (0,130)	63/67	2,1 (1,19)	-0,12 (0,163)	-0,38 [-0,74; -0,03] 0,034	-
C3D1	109/123	1,8 (1,12)	-0,54 (0,123)	61/67	1,9 (1,39)	-0,22 (0,157)	-0,32 [-0,66; 0,02] 0,064	-
C4D1	111/123	1,7 (1,22)	-0,67 (0,147)	54/67	2,1 (1,34)	-0,27 (0,192)	-0,40 [-0,81; 0,01] 0,055	-
C5D1	105/123	1,6 (1,24)	-0,79 (0,147)	58/67	2,1 (1,32)	-0,14 (0,186)	-0,65 [-1,06; -0,24] 0,002	-
C6D1	107/123	1,6 (1,24)	-0,75 (0,147)	57/67	2,2 (1,33)	0,12 (0,188)	-0,87 [-1,28; -0,46] < 0,0001	-
C7D1	107/123	1,7 (1,29)	-0,69 (0,145)	57/67	2,0 (1,32)	-0,06 (0,188)	-0,62 [-1,02; -0,22] 0,003	-0,42 [-0,75; -0,10]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Sexualität								
Baseline	119/123	1,9 (1,50)	-	65/67	1,7 (1,53)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,6 (1,46)	-0,33 (0,124)	63/67	1,8 (1,51)	-0,04 (0,156)	-0,29 [-0,63; 0,05] 0,094	-
C3D1	109/123	1,4 (1,41)	-0,45 (0,127)	61/67	1,5 (1,55)	-0,23 (0,161)	-0,22 [-0,57; 0,13] 0,216	-
C4D1	111/123	1,4 (1,40)	-0,41 (0,153)	54/67	1,6 (1,34)	-0,20 (0,200)	-0,21 [-0,64; 0,21] 0,323	-
C5D1	104/123	1,3 (1,37)	-0,50 (0,156)	58/67	1,4 (1,41)	-0,22 (0,198)	-0,27 [-0,71; 0,16] 0,212	-
C6D1	107/123	1,4 (1,45)	-0,52 (0,166)	57/67	1,4 (1,39)	-0,30 (0,212)	-0,22 [-0,69; 0,24] 0,342	-
C7D1	107/123	1,3 (1,44)	-0,40 (0,158)	57/67	1,5 (1,42)	-0,06 (0,205)	-0,34 [-0,78; 0,10] 0,131	-0,21 [-0,54; 0,11]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Freizeitgestaltung								
Baseline	119/123	2,4 (1,18)	-	65/67	2,2 (1,31)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,9 (1,17)	-0,45 (0,104)	63/67	1,8 (1,24)	-0,32 (0,131)	-0,13 [-0,41; 0,16] 0,383	-
C3D1	109/123	1,6 (1,28)	-0,71 (0,117)	61/67	1,9 (1,29)	-0,21 (0,149)	-0,50 [-0,82; -0,17] 0,003	-
C4D1	111/123	1,6 (1,18)	-0,74 (0,116)	54/67	1,8 (1,16)	-0,28 (0,151)	-0,46 [-0,78; -0,14] 0,005	-
C5D1	105/123	1,6 (1,24)	-0,90 (0,126)	58/67	1,8 (1,21)	-0,37 (0,159)	-0,52 [-0,87; -0,18] 0,003	-
C6D1	107/123	1,6 (1,35)	-0,80 (0,130)	57/67	2,1 (1,21)	-0,04 (0,167)	-0,76 [-1,12; -0,39] < 0,0001	-
C7D1	107/123	1,5 (1,34)	-0,77 (0,125)	57/67	1,9 (1,37)	-0,14 (0,162)	-0,63 [-0,98; -0,28] < 0,001	-0,50 [-0,83; -0,17]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
soziale Beziehungen								
Baseline	119/123	2,1 (1,30)	-	65/67	2,0 (1,40)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,6 (1,28)	-0,47 (0,117)	63/67	1,5 (1,21)	-0,40 (0,147)	-0,07 [-0,39; 0,25] 0,662	-
C3D1	109/123	1,5 (1,29)	-0,63 (0,120)	61/67	1,6 (1,29)	-0,31 (0,153)	-0,33 [-0,66; 0,00] 0,052	-
C4D1	111/123	1,4 (1,26)	-0,75 (0,123)	54/67	1,6 (1,16)	-0,43 (0,160)	-0,32 [-0,66; 0,02] 0,065	-
C5D1	105/123	1,4 (1,23)	-0,77 (0,131)	58/67	1,5 (1,30)	-0,33 (0,165)	-0,44 [-0,80; -0,08] 0,017	-
C6D1	107/123	1,4 (1,35)	-0,79 (0,133)	57/67	1,7 (1,26)	-0,23 (0,170)	-0,56 [-0,93; -0,19] 0,003	-
C7D1	107/123	1,3 (1,36)	-0,69 (0,131)	57/67	1,6 (1,33)	-0,16 (0,170)	-0,53 [-0,89; -0,16] 0,005	-0,39 [-0,73; -0,07]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
tagsüber müde								
Baseline	119/123	2,9 (1,00)	-	65/67	3,0 (0,92)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	2,5 (1,02)	-0,47 (0,104)	63/67	2,5 (1,08)	-0,51 (0,131)	0,05 [-0,24; 0,33] 0,751	-
C3D1	109/123	2,2 (1,13)	-0,60 (0,110)	61/67	2,6 (1,06)	-0,35 (0,140)	-0,25 [-0,55; 0,05] 0,106	-
C4D1	111/123	2,3 (1,21)	-0,51 (0,122)	54/67	2,4 (1,22)	-0,58 (0,158)	0,07 [-0,27; 0,41] 0,684	-
C5D1	105/123	2,1 (1,28)	-0,92 (0,132)	59/67	2,6 (1,03)	-0,44 (0,166)	-0,47 [-0,83; -0,11] 0,011	-
C6D1	107/123	2,2 (1,23)	-0,62 (0,135)	57/67	2,6 (1,20)	-0,23 (0,173)	-0,38 [-0,76; -0,01] 0,047	-
C7D1	107/123	2,1 (1,20)	-0,66 (0,124)	57/67	2,5 (1,11)	-0,32 (0,161)	-0,34 [-0,69; 0,00] 0,052	-0,27 [-0,60; 0,05]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Auswahl der Nahrungsmittel								
Baseline	119/123	2,4 (1,23)	-	65/67	2,4 (1,46)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	2,0 (1,36)	-0,49 (0,121)	63/67	2,2 (1,22)	-0,27 (0,151)	-0,22 [-0,55; 0,11] 0,181	-
C3D1	109/123	1,8 (1,29)	-0,68 (0,132)	61/67	2,3 (1,21)	-0,22 (0,168)	-0,47 [-0,83; -0,10] 0,013	-
C4D1	111/123	1,8 (1,41)	-0,64 (0,128)	54/67	2,1 (1,30)	-0,40 (0,166)	-0,24 [-0,59; 0,11] 0,179	-
C5D1	105/123	1,8 (1,46)	-0,73 (0,132)	59/67	2,0 (1,47)	-0,40 (0,167)	-0,33 [-0,70; 0,03] 0,072	-
C6D1	107/123	1,6 (1,39)	-0,81 (0,135)	57/67	2,2 (1,30)	-0,12 (0,172)	-0,69 [-1,06; -0,31] < 0,001	-
C7D1	107/123	1,5 (1,41)	-0,79 (0,138)	57/67	2,1 (1,43)	-0,32 (0,179)	-0,48 [-0,86; -0,09] 0,015	-0,34 [-0,67; -0,02]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
weniger leistungsfähig								
Baseline	119/123	3,0 (0,97)	-	65/67	2,8 (1,14)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	2,3 (1,24)	-0,73 (0,113)	63/67	2,2 (1,13)	-0,59 (0,141)	-0,14 [-0,45; 0,16] 0,355	-
C3D1	109/123	2,1 (1,22)	-0,92 (0,124)	61/67	2,4 (1,21)	-0,40 (0,157)	-0,53 [-0,87; -0,19] 0,003	-
C4D1	111/123	2,1 (1,24)	-0,95 (0,125)	54/67	2,5 (1,17)	-0,36 (0,162)	-0,58 [-0,93; -0,24] < 0,001	-
C5D1	104/123	2,0 (1,20)	-1,01 (0,125)	59/67	2,3 (1,18)	-0,46 (0,158)	-0,55 [-0,89; -0,21] 0,002	-
C6D1	107/123	1,9 (1,31)	-1,12 (0,130)	57/67	2,5 (1,16)	-0,34 (0,166)	-0,78 [-1,14; -0,42] < 0,0001	-
C7D1	107/123	1,9 (1,33)	-0,95 (0,129)	57/67	2,2 (1,33)	-0,37 (0,167)	-0,58 [-0,93; -0,22] 0,002	-0,44 [-0,77; -0,12]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
belastet durch Symptome								
Baseline	119/123	3,1 (0,94)	-	65/67	3,1 (0,92)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	2,3 (1,08)	-0,78 (0,102)	63/67	2,6 (1,00)	-0,43 (0,128)	-0,34 [-0,62; -0,06] 0,017	-
C3D1	109/123	2,1 (1,17)	-0,99 (0,117)	61/67	2,5 (1,09)	-0,55 (0,149)	-0,44 [-0,76; -0,11] 0,008	-
C4D1	111/123	2,1 (1,14)	-1,09 (0,116)	54/67	2,4 (1,14)	-0,65 (0,152)	-0,44 [-0,77; -0,12] 0,007	-
C5D1	105/123	2,2 (1,19)	-0,98 (0,131)	59/67	2,4 (1,28)	-0,53 (0,165)	-0,45 [-0,80; -0,09] 0,015	-
C6D1	107/123	2,0 (1,28)	-1,12 (0,135)	57/67	2,6 (1,15)	-0,44 (0,172)	-0,68 [-1,05; -0,31] < 0,001	-
C7D1	107/123	2,0 (1,28)	-1,06 (0,134)	57/67	2,4 (1,32)	-0,50 (0,174)	-0,56 [-0,93; -0,19] 0,004	-0,41 [-0,74; -0,09]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Wahl der Kleidung								
Baseline	119/123	1,9 (1,49)	-	65/67	2,3 (1,44)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,5 (1,42)	-0,15 (0,131)	63/67	2,0 (1,42)	-0,05 (0,164)	-0,11 [-0,46; 0,25] 0,556	-
C3D1	109/123	1,4 (1,42)	-0,34 (0,145)	61/67	2,0 (1,39)	-0,08 (0,184)	-0,26 [-0,66; 0,14] 0,202	-
C4D1	111/123	1,5 (1,43)	-0,23 (0,138)	54/67	1,9 (1,28)	-0,23 (0,179)	-0,00 [-0,38; 0,38] 0,997	-
C5D1	105/123	1,4 (1,40)	-0,32 (0,153)	59/67	1,8 (1,36)	-0,23 (0,193)	-0,09 [-0,51; 0,33] 0,658	-
C6D1	107/123	1,4 (1,36)	-0,41 (0,156)	57/67	1,9 (1,45)	-0,27 (0,199)	-0,14 [-0,58; 0,29] 0,517	-
C7D1	107/123	1,3 (1,35)	-0,32 (0,154)	57/67	2,0 (1,49)	0,01 (0,199)	-0,34 [-0,76; 0,09] 0,122	-0,21 [-0,54; 0,11]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
allergischer Schock								
Baseline	119/123	1,8 (1,32)	-	65/67	1,7 (1,24)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,4 (1,26)	-0,44 (0,097)	63/67	1,5 (1,09)	-0,31 (0,121)	-0,14 [-0,40; 0,13] 0,312	-
C3D1	109/123	1,1 (1,21)	-0,68 (0,126)	61/67	1,6 (1,16)	-0,27 (0,160)	-0,41 [-0,76; -0,06] 0,022	-
C4D1	111/123	1,1 (1,19)	-0,73 (0,132)	54/67	1,6 (1,16)	-0,25 (0,171)	-0,48 [-0,84; -0,11] 0,011	-
C5D1	105/123	1,1 (1,22)	-0,81 (0,124)	59/67	1,5 (1,14)	-0,36 (0,157)	-0,44 [-0,78; -0,10] 0,011	-
C6D1	107/123	1,1 (1,20)	-0,72 (0,123)	57/67	1,6 (1,17)	-0,29 (0,157)	-0,43 [-0,77; -0,09] 0,014	-
C7D1	107/123	1,0 (1,17)	-0,66 (0,120)	57/67	1,3 (1,11)	-0,38 (0,155)	-0,28 [-0,61; 0,05] 0,097	-0,23 [-0,56; 0,09]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
falsche Therapie								
Baseline	119/123	1,5 (1,47)	-	65/67	1,3 (1,28)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,2 (1,37)	-0,10 (0,113)	63/67	1,2 (1,34)	0,04 (0,142)	-0,15 [-0,45; 0,16] 0,351	-
C3D1	109/123	1,0 (1,24)	-0,32 (0,128)	61/67	1,0 (1,20)	-0,08 (0,162)	-0,24 [-0,60; 0,11] 0,174	-
C4D1	111/123	1,0 (1,24)	-0,47 (0,134)	54/67	1,4 (1,27)	-0,01 (0,174)	-0,46 [-0,83; -0,09] 0,014	-
C5D1	105/123	0,9 (1,23)	-0,54 (0,125)	59/67	1,2 (1,25)	-0,05 (0,157)	-0,49 [-0,83; -0,15] 0,005	-
C6D1	107/123	0,9 (1,20)	-0,54 (0,129)	57/67	1,2 (1,24)	-0,05 (0,164)	-0,49 [-0,85; -0,13] 0,007	-
C7D1	107/123	0,9 (1,25)	-0,41 (0,125)	57/67	1,2 (1,20)	0,00 (0,162)	-0,41 [-0,76; -0,07] 0,020	-0,32 [-0,65; -0,00]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
unwohl in der Öffentlichkeit								
Baseline	119/123	2,0 (1,29)	-	65/67	2,0 (1,12)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,5 (1,26)	-0,59 (0,118)	63/67	1,5 (1,25)	-0,50 (0,148)	-0,09 [-0,42; 0,23] 0,571	-
C3D1	109/123	1,4 (1,13)	-0,62 (0,115)	61/67	1,6 (1,12)	-0,41 (0,146)	-0,21 [-0,52; 0,11] 0,199	-
C4D1	111/123	1,4 (1,22)	-0,67 (0,134)	54/67	1,6 (1,25)	-0,35 (0,174)	-0,32 [-0,69; 0,05] 0,087	-
C5D1	105/123	1,2 (1,19)	-0,80 (0,129)	59/67	1,5 (1,31)	-0,38 (0,163)	-0,42 [-0,77; -0,07] 0,021	-
C6D1	107/123	1,0 (1,13)	-1,07 (0,133)	57/67	1,6 (1,28)	-0,33 (0,170)	-0,74 [-1,12; -0,37] < 0,001	-
C7D1	107/123	1,2 (1,24)	-0,76 (0,149)	57/67	1,6 (1,35)	-0,26 (0,193)	-0,50 [-0,91; -0,09] 0,018	-0,33 [-0,66; -0,01]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Verschlechterung der Mastozytose								
Baseline	119/123	2,3 (1,20)	-	65/67	2,3 (1,00)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,7 (1,29)	-0,60 (0,117)	63/67	1,8 (1,13)	-0,46 (0,147)	-0,13 [-0,45; 0,19] 0,409	-
C3D1	109/123	1,4 (1,13)	-0,84 (0,124)	61/67	1,8 (1,11)	-0,44 (0,158)	-0,40 [-0,75; -0,06] 0,021	-
C4D1	110/123	1,5 (1,26)	-0,96 (0,133)	54/67	1,8 (1,13)	-0,56 (0,173)	-0,40 [-0,77; -0,03] 0,034	-
C5D1	105/123	1,4 (1,23)	-1,00 (0,140)	59/67	1,7 (1,33)	-0,65 (0,176)	-0,35 [-0,73; 0,04] 0,075	-
C6D1	107/123	1,3 (1,25)	-1,06 (0,140)	57/67	1,7 (1,24)	-0,55 (0,178)	-0,51 [-0,90; -0,12] 0,011	-
C7D1	107/123	1,4 (1,26)	-0,85 (0,140)	57/67	1,6 (1,23)	-0,58 (0,182)	-0,27 [-0,66; 0,12] 0,174	-0,19 [-0,52; 0,13]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
antriebslos								
Baseline	119/123	2,7 (1,09)	-	65/67	2,6 (1,14)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	2,2 (1,19)	-0,55 (0,108)	63/67	2,3 (1,13)	-0,32 (0,135)	-0,23 [-0,52; 0,07] 0,129	-
C3D1	109/123	2,1 (1,15)	-0,64 (0,114)	61/67	2,2 (1,17)	-0,47 (0,145)	-0,17 [-0,49; 0,14] 0,279	-
C4D1	111/123	2,1 (1,16)	-0,69 (0,131)	54/67	2,4 (1,14)	-0,28 (0,170)	-0,40 [-0,77; -0,04] 0,028	-
C5D1	105/123	2,1 (1,14)	-0,72 (0,136)	59/67	2,3 (1,12)	-0,36 (0,172)	-0,36 [-0,73; 0,02] 0,060	-
C6D1	107/123	1,8 (1,15)	-0,86 (0,137)	57/67	2,3 (1,24)	-0,27 (0,176)	-0,59 [-0,97; -0,21] 0,003	-
C7D1	107/123	1,9 (1,16)	-0,78 (0,132)	57/67	2,3 (1,24)	-0,22 (0,171)	-0,56 [-0,93; -0,20] 0,003	-0,42 [-0,75; -0,10]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
allein mit der Erkrankung								
Baseline	119/123	2,1 (1,31)	-	65/67	2,2 (1,34)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,7 (1,32)	-0,32 (0,110)	63/67	1,9 (1,29)	-0,23 (0,138)	-0,09 [-0,39; 0,21] 0,550	-
C3D1	109/123	1,5 (1,22)	-0,49 (0,118)	60/67	1,8 (1,26)	-0,45 (0,150)	-0,04 [-0,37; 0,29] 0,808	-
C4D1	111/123	1,6 (1,32)	-0,55 (0,134)	54/67	1,8 (1,36)	-0,48 (0,174)	-0,07 [-0,44; 0,30] 0,698	-
C5D1	105/123	1,4 (1,26)	-0,73 (0,140)	59/67	1,7 (1,34)	-0,51 (0,177)	-0,22 [-0,61; 0,16] 0,259	-
C6D1	107/123	1,3 (1,21)	-0,74 (0,140)	57/67	1,9 (1,41)	-0,26 (0,179)	-0,48 [-0,87; -0,09] 0,015	-
C7D1	107/123	1,3 (1,31)	-0,66 (0,129)	57/67	1,8 (1,37)	-0,32 (0,167)	-0,34 [-0,70; 0,02] 0,062	-0,26 [-0,59; 0,06]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
beunruhigt								
Baseline	119/123	2,5 (1,07)	-	65/67	2,4 (1,02)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,8 (1,13)	-0,71 (0,121)	63/67	1,9 (1,06)	-0,45 (0,152)	-0,26 [-0,59; 0,07] 0,120	-
C3D1	108/123	1,7 (1,07)	-0,84 (0,130)	61/67	2,0 (1,11)	-0,46 (0,164)	-0,38 [-0,74; -0,02] 0,039	-
C4D1	111/123	1,7 (1,14)	-0,92 (0,133)	54/67	1,9 (1,12)	-0,58 (0,174)	-0,34 [-0,71; 0,03] 0,073	-
C5D1	105/123	1,6 (1,14)	-1,07 (0,142)	59/67	1,8 (1,17)	-0,64 (0,180)	-0,43 [-0,83; -0,04] 0,030	-
C6D1	107/123	1,5 (1,15)	-1,12 (0,137)	57/67	1,9 (1,15)	-0,52 (0,175)	-0,60 [-0,98; -0,22] 0,002	-
C7D1	107/123	1,5 (1,28)	-1,00 (0,155)	57/67	1,9 (1,27)	-0,44 (0,200)	-0,56 [-0,99; -0,13] 0,011	-0,36 [-0,69; -0,03]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
traurig								
Baseline	119/123	2,2 (1,18)	-	64/67	2,1 (1,26)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	1,8 (1,18)	-0,44 (0,117)	62/67	1,9 (1,23)	-0,14 (0,147)	-0,30 [-0,62; 0,03] 0,071	-
C3D1	109/123	1,6 (1,10)	-0,59 (0,115)	60/67	1,8 (1,20)	-0,16 (0,146)	-0,42 [-0,74; -0,10] 0,010	-
C4D1	111/123	1,6 (1,25)	-0,62 (0,134)	53/67	1,8 (1,24)	-0,21 (0,175)	-0,41 [-0,78; -0,04] 0,032	-
C5D1	105/123	1,5 (1,15)	-0,71 (0,134)	58/67	1,7 (1,11)	-0,27 (0,169)	-0,44 [-0,81; -0,07] 0,020	-
C6D1	107/123	1,5 (1,22)	-0,81 (0,136)	56/67	1,8 (1,21)	-0,21 (0,175)	-0,60 [-0,98; -0,22] 0,002	-
C7D1	107/123	1,5 (1,26)	-0,56 (0,141)	56/67	1,7 (1,18)	-0,09 (0,184)	-0,47 [-0,87; -0,08] 0,019	-0,33 [-0,66; -0,01]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
<p>Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an C1D1 in Teil 2 der Studie.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse.</p> <p>b: Angegeben ist die Anzahl der Patienten in der Analyse, bei denen sowohl ein Wert zur Baseline als auch ein Wert zum jeweiligen Zyklus vorliegt. Patienten ohne Wert zur Baseline werden in dieser Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>c: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>d: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde.</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.</p> <p>f: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.8.2a und Tabelle 35.2.12.2a</p>								

Für den Endpunkt MC-QoL zeigte sich für folgende Scores ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (siehe Tabelle 4-59):

- Gesamtscore
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -10,80 [-16,26; -5,34]; $p < 0,001$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,54 [-0,88; -0,22])
- Domäne Symptome
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -10,35 [-16,14; -4,56]; $p < 0,001$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,49 [-0,82; -0,17])
- Domäne soziales Leben/Funktionieren
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -12,09 [-18,73; -5,44]; $p < 0,001$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,50 [-0,83; -0,17])
- Domäne Emotionen
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -9,67 [-16,24; -3,11]; $p = 0,004$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,40 [-0,73; -0,08])
- Domäne Haut
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -10,08 [-17,58; -2,58]; $p = 0,009$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,37 [-0,70; -0,04])
- Item Juckreiz
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,50 [-0,86; -0,14]; $p = 0,007$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,38 [-0,71; -0,06])
- Item Hautrötung/-schwellungen
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,41 [-0,80; -0,01]; $p = 0,043$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,28 [-0,61; 0,04])
- Item Konzentrationsschwierigkeiten
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,66 [-0,99; -0,33]; $p < 0,001$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,54 [-0,88; -0,22])
- Item Sport/körperliche Betätigung
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,57 [-0,99; -0,14]; $p = 0,009$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,36 [-0,69; -0,04])
- Item Schlaf
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,62 [-1,02; -0,22]; $p = 0,003$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,42 [-0,75; -0,10])

- Item Freizeitgestaltung
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,63 [-0,98; -0,28]; $p < 0,001$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,50 [-0,83; -0,17])
- Item soziale Beziehungen
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,53 [-0,89; -0,16]; $p = 0,005$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,39 [-0,73; -0,07])
- Item Auswahl der Nahrungsmittel
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,48 [-0,86; -0,09]; $p = 0,015$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,34 [-0,67; -0,02])
- Item weniger leistungsfähig
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,58 [-0,93; -0,22]; $p = 0,002$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,44 [-0,77; -0,12])
- Item belastet durch Symptome
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,56 [-0,93; -0,19]; $p = 0,004$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,41 [-0,74; -0,09])
- Item falsche Therapie
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,41 [-0,76; -0,07]; $p = 0,020$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,32 [-0,65; -0,00])
- Item unwohl in der Öffentlichkeit
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,50 [-0,91; -0,09]; $p = 0,018$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,33 [-0,66; -0,01])
- Item antriebslos
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,56 [-0,93; -0,20]; $p = 0,003$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,42 [-0,75; -0,10])
- Item beunruhigt
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,56 [-0,99; -0,13]; $p = 0,011$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,36 [-0,69; -0,03])
- Item traurig
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,47 [-0,87; -0,08]; $p = 0,019$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,33 [-0,66; -0,01])

Für die Items Flushepisoden, Diarrhoe, Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Schule/Studium/Beruf, Sexualität, tagsüber müde, Wahl der Kleidung, allergischer Schock, Verschlechterung der Mastozytose und allein mit der Erkrankung lagen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor (siehe Tabelle 4-59).

Abbildung 4-33 bis Abbildung 4-64 zeigen die graphischen Verläufe der mittleren Veränderung des MC-QoL für den Gesamtscore, die jeweilige Domäne und die Einzelitems zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten der Studie.

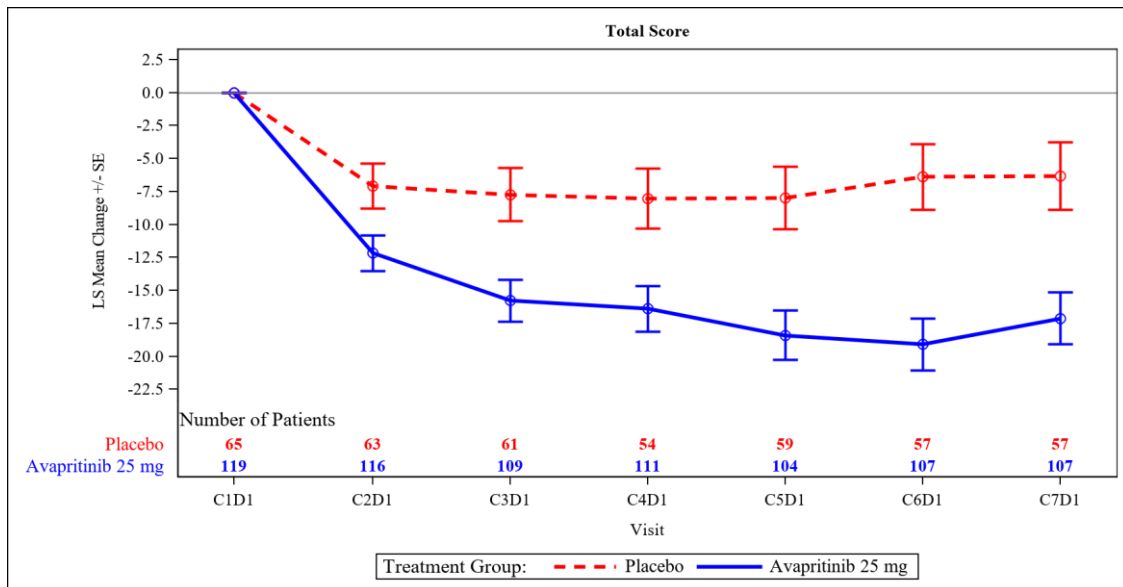


Abbildung 4-33: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Gesamtscore“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.8.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

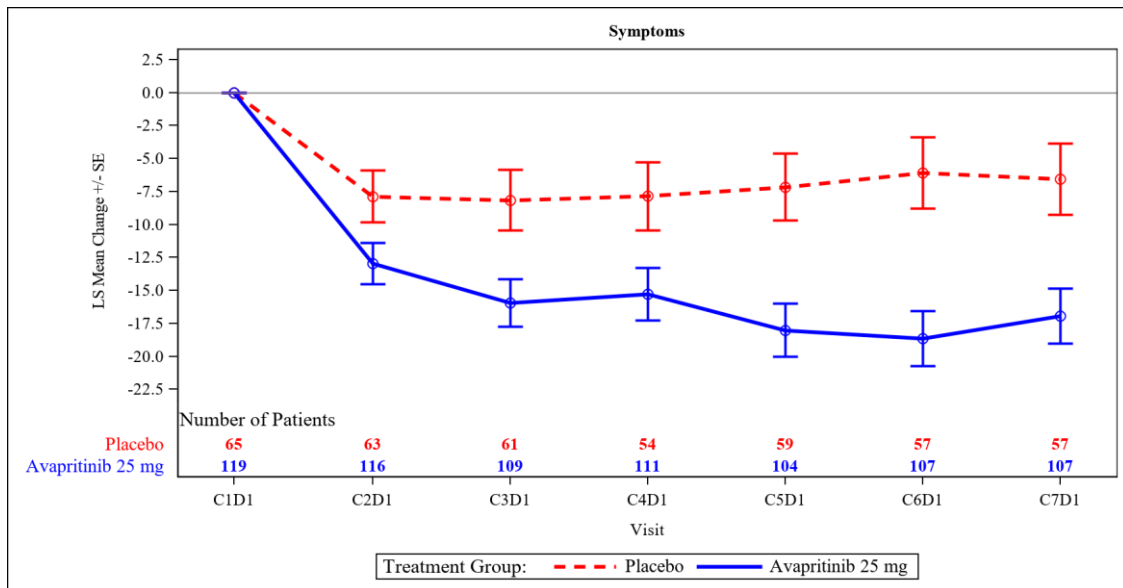


Abbildung 4-34: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Symptome“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.8.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

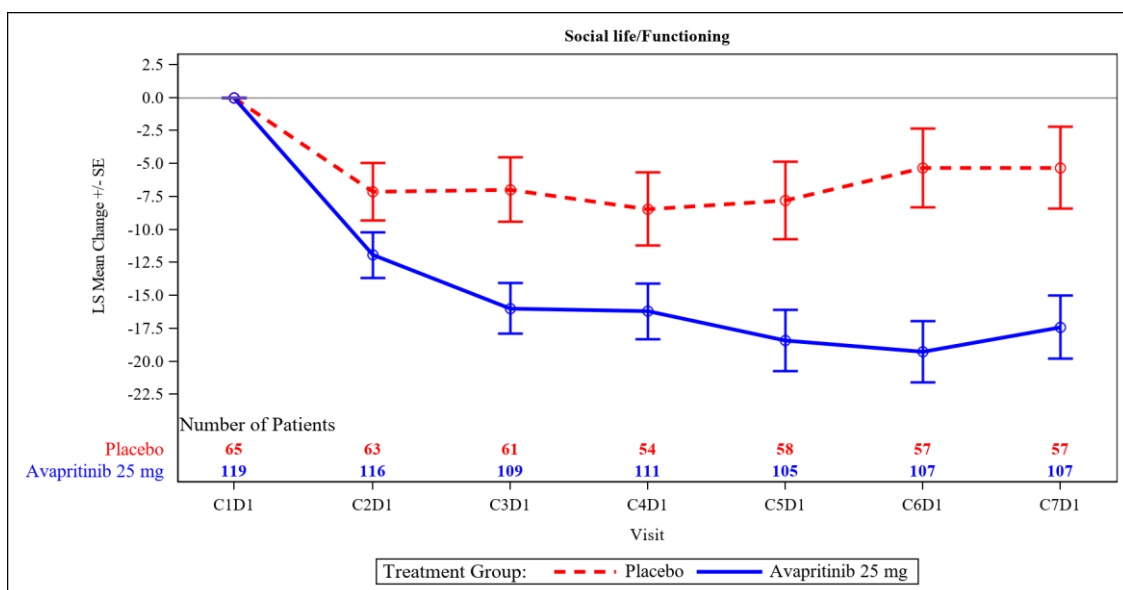


Abbildung 4-35: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – soziales Leben/Funktionieren“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.8.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

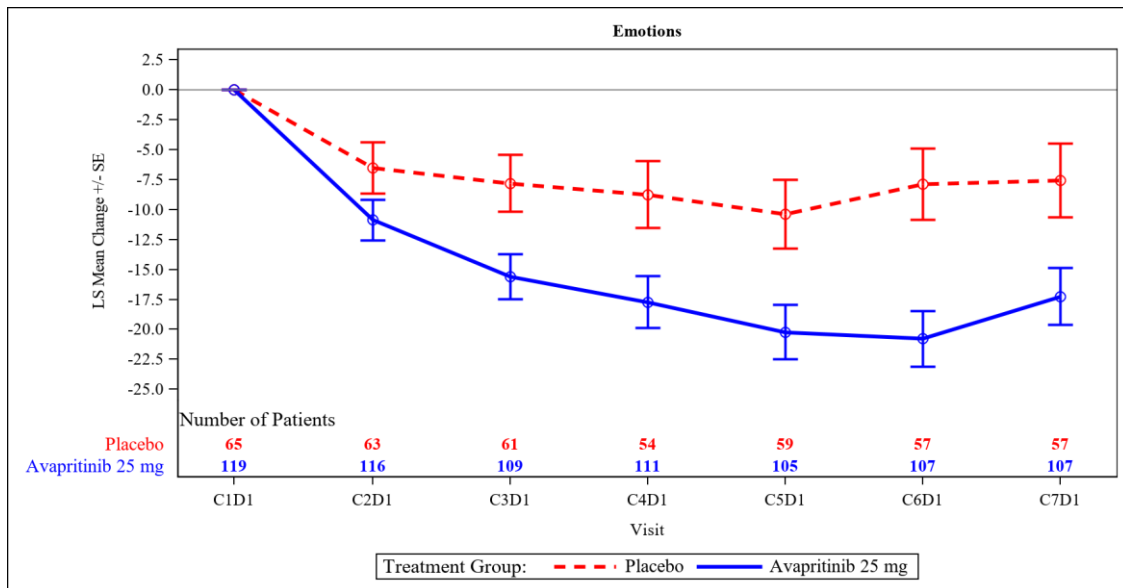


Abbildung 4-36: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Emotionen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.8.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

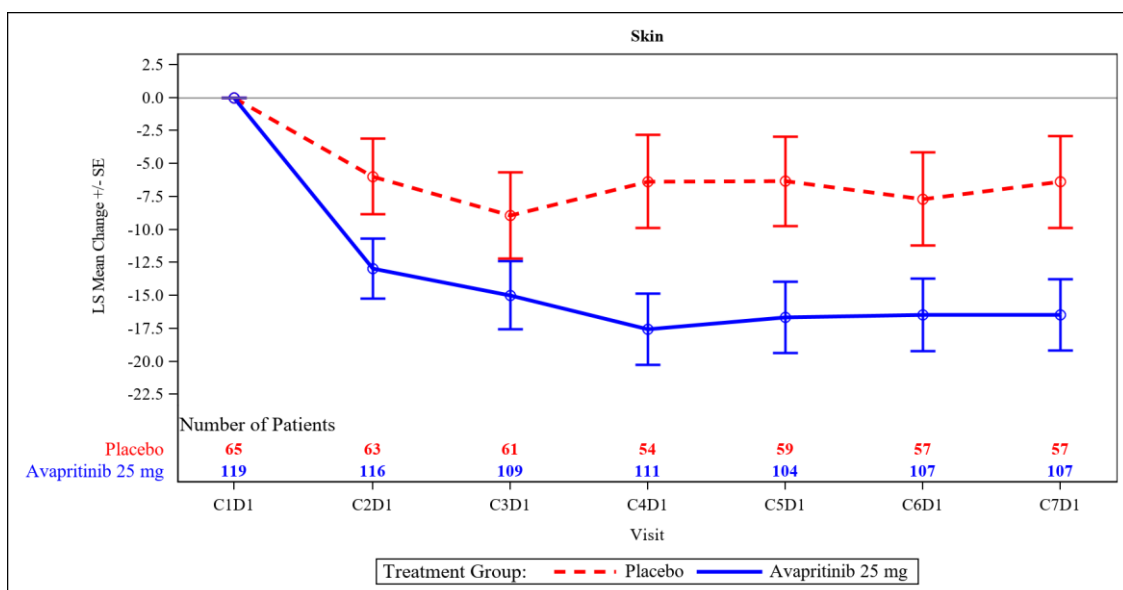


Abbildung 4-37: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Haut“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.8.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

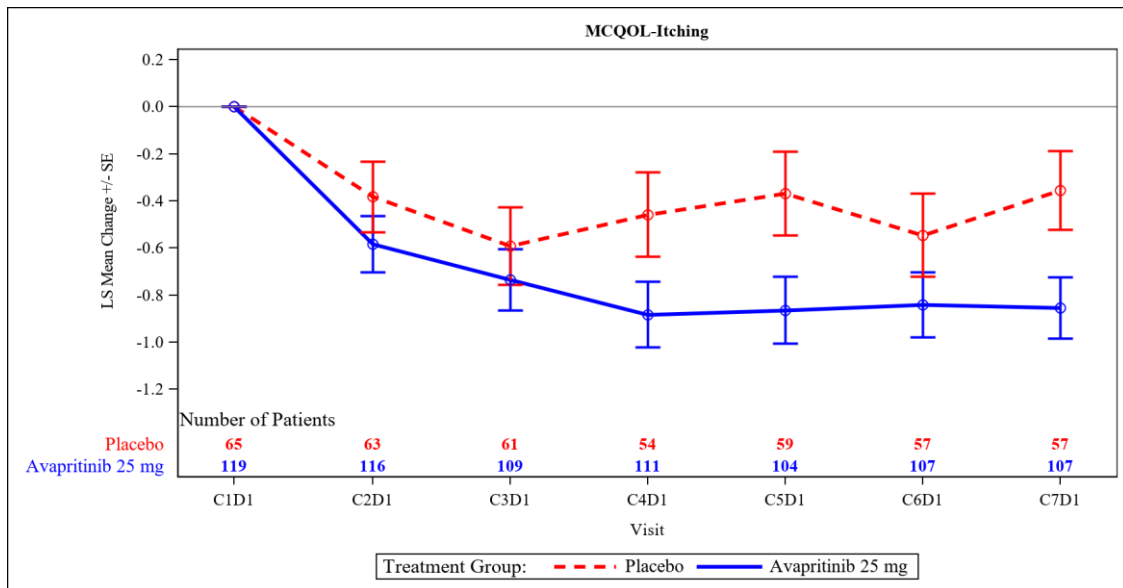


Abbildung 4-38: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Juckreiz“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

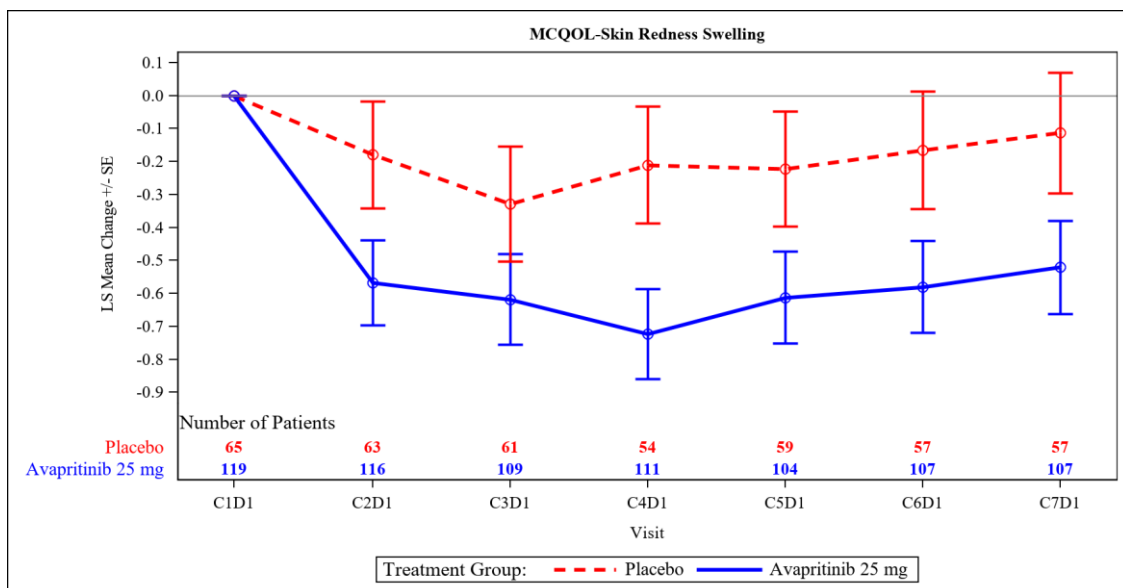


Abbildung 4-39: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Hautrötung/-schwellungen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

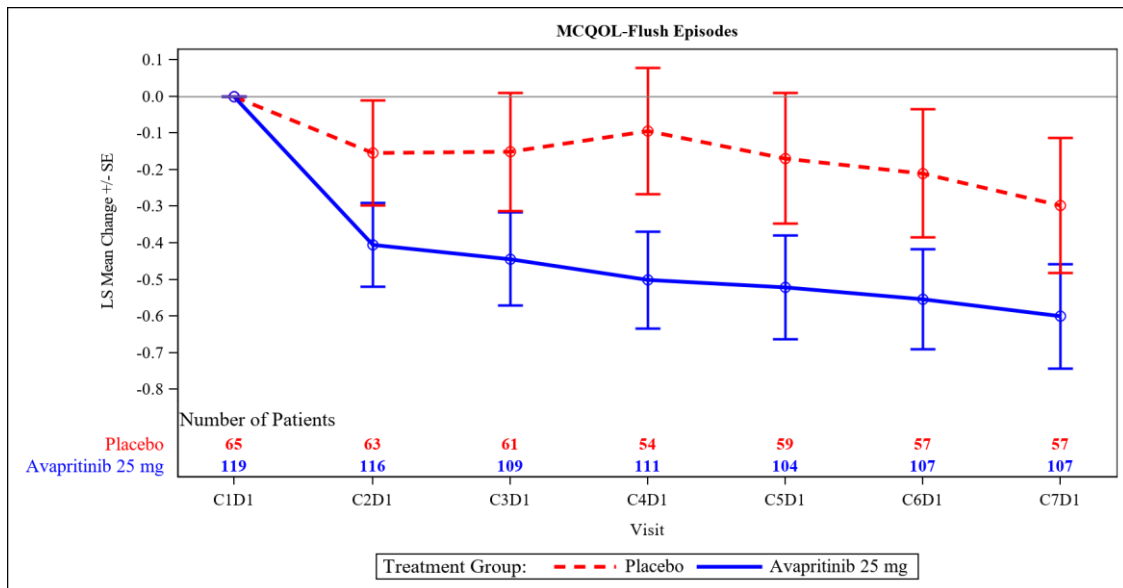


Abbildung 4-40: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Flushepisoden“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

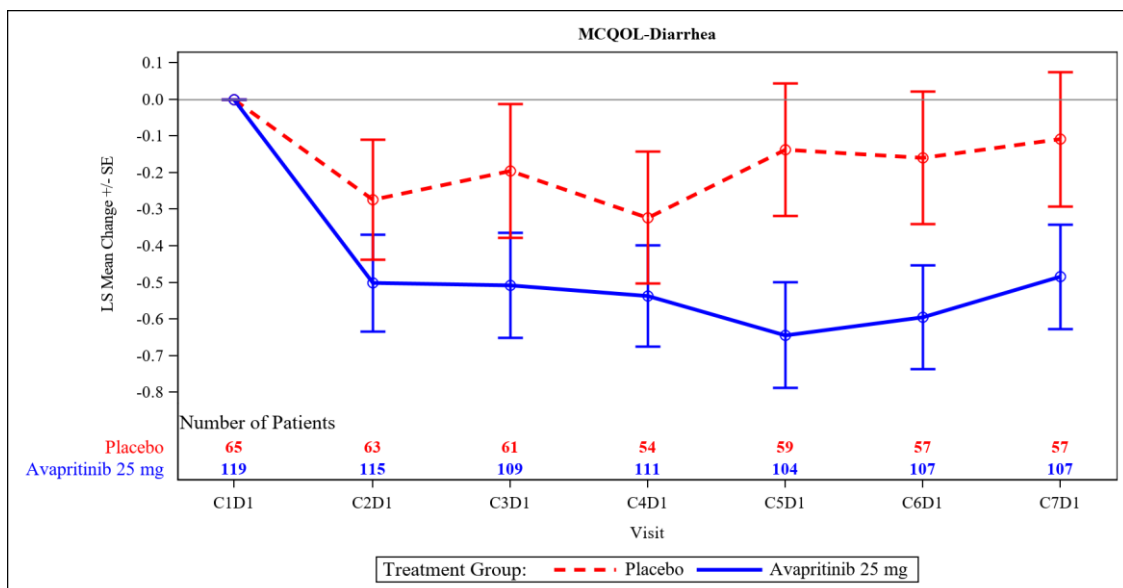


Abbildung 4-41: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Diarrhoe“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

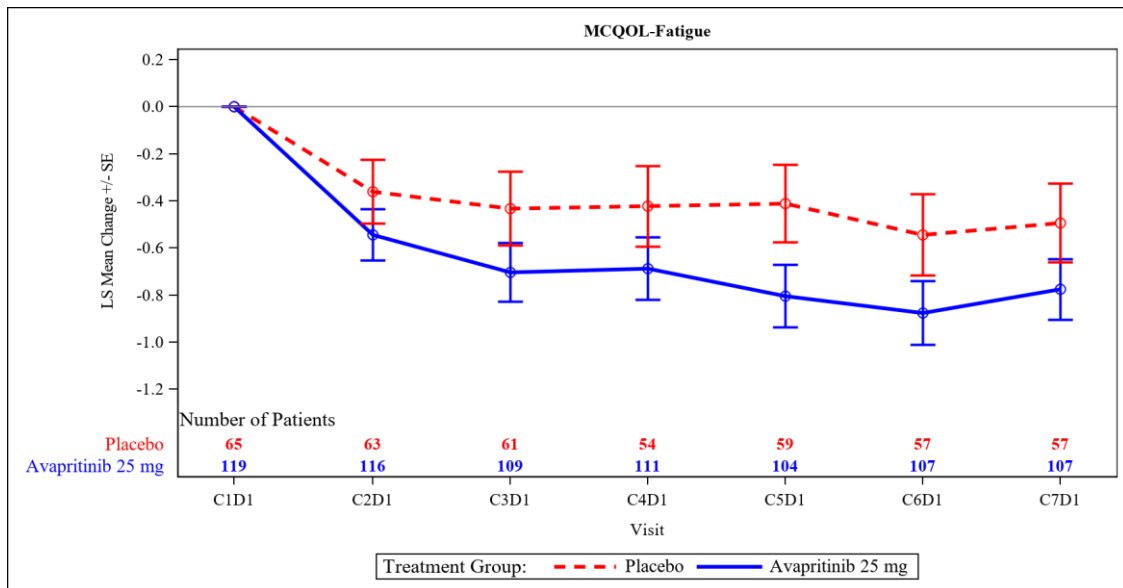


Abbildung 4-42: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Müdigkeit/Abgeschlagenheit“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

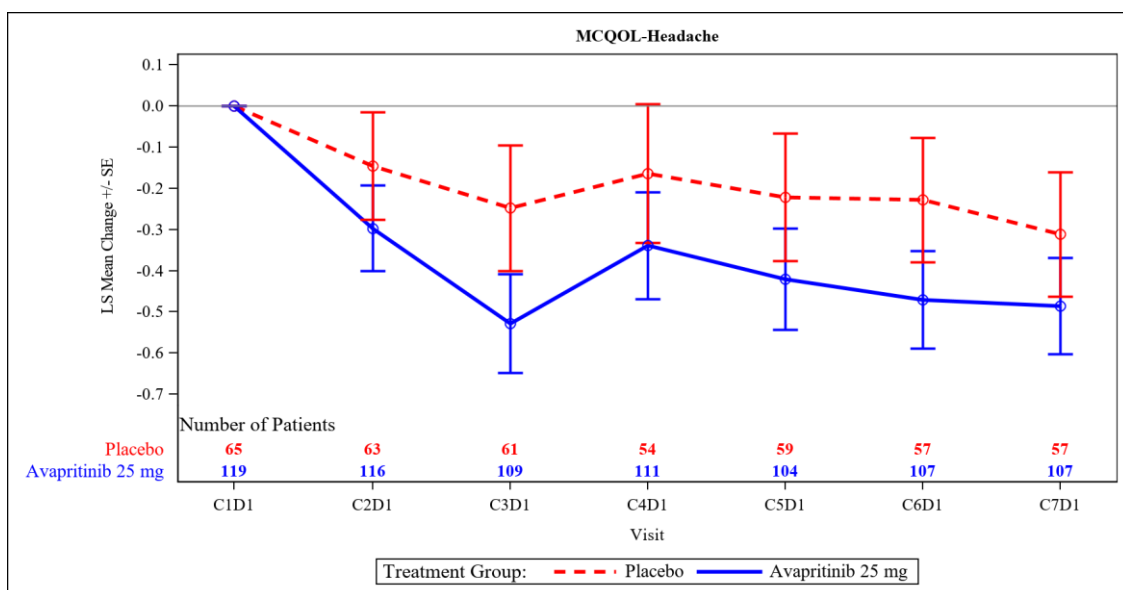


Abbildung 4-43: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Kopfschmerzen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

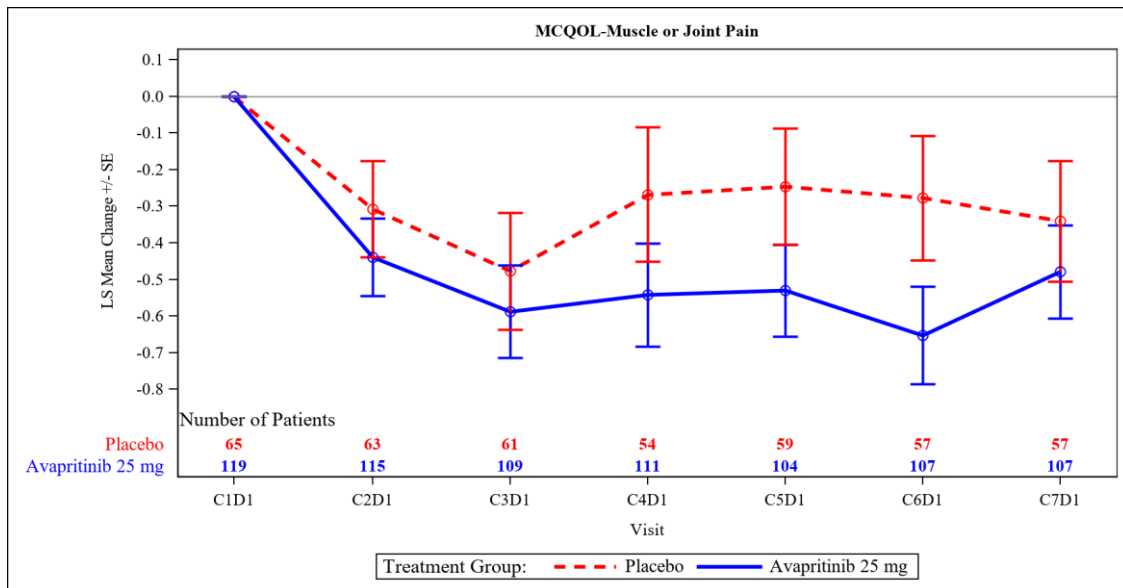


Abbildung 4-44: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Muskel- oder Gelenkschmerzen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

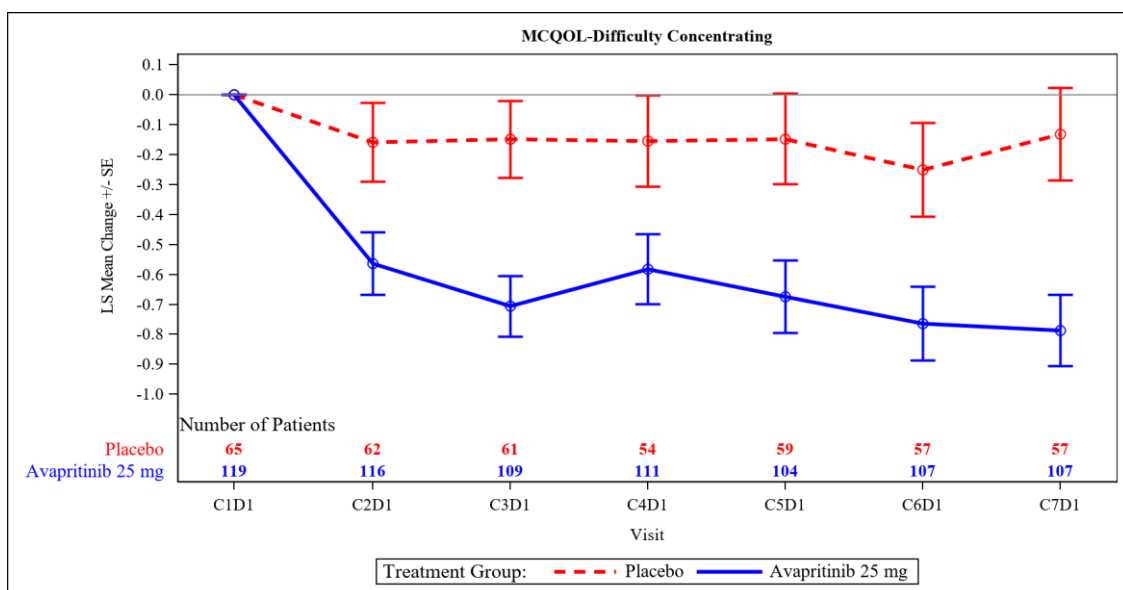


Abbildung 4-45: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Konzentrationsschwierigkeiten“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

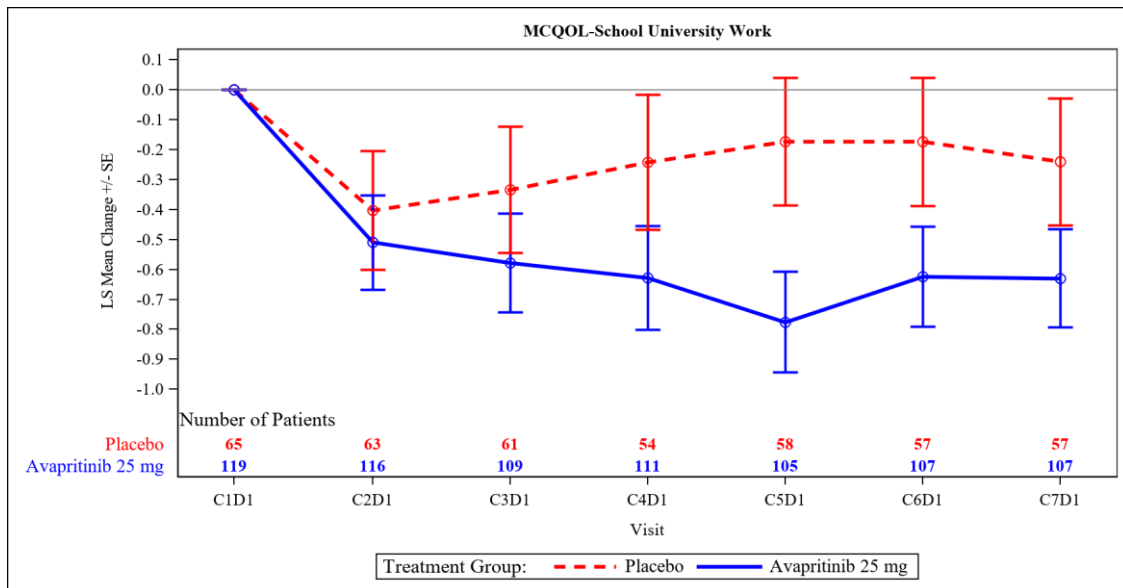


Abbildung 4-46: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Schule/Studium/Beruf“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

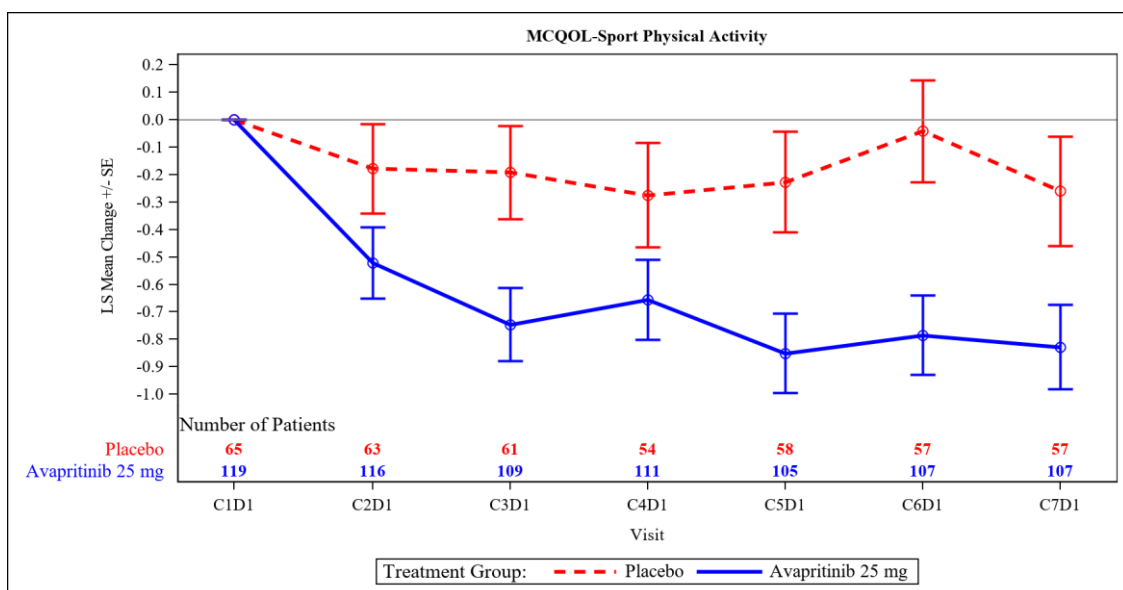


Abbildung 4-47: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Sport/körperliche Betätigung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

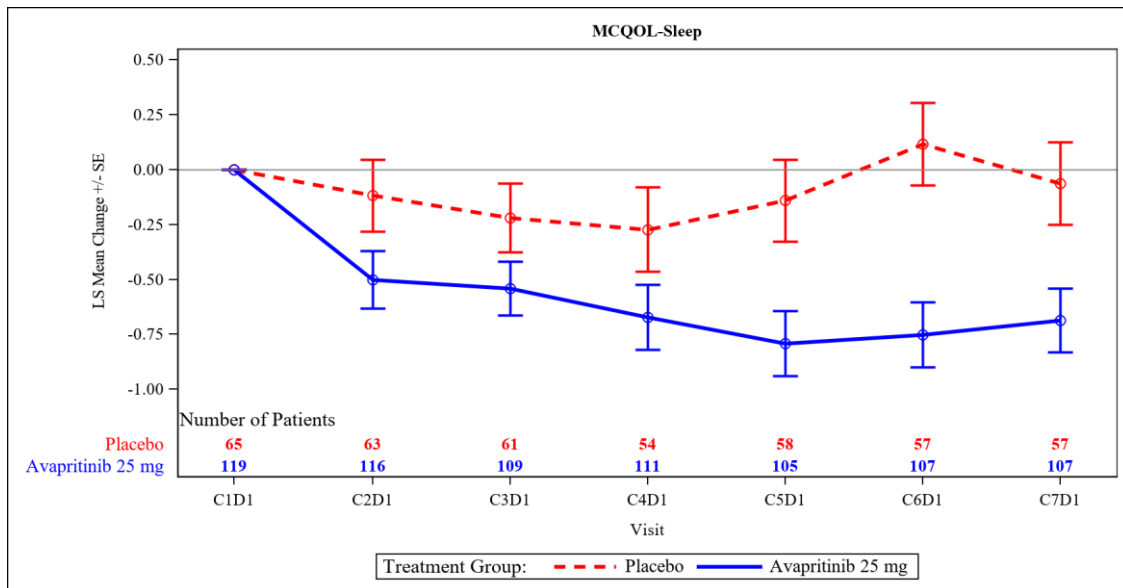


Abbildung 4-48: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Schlaf“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

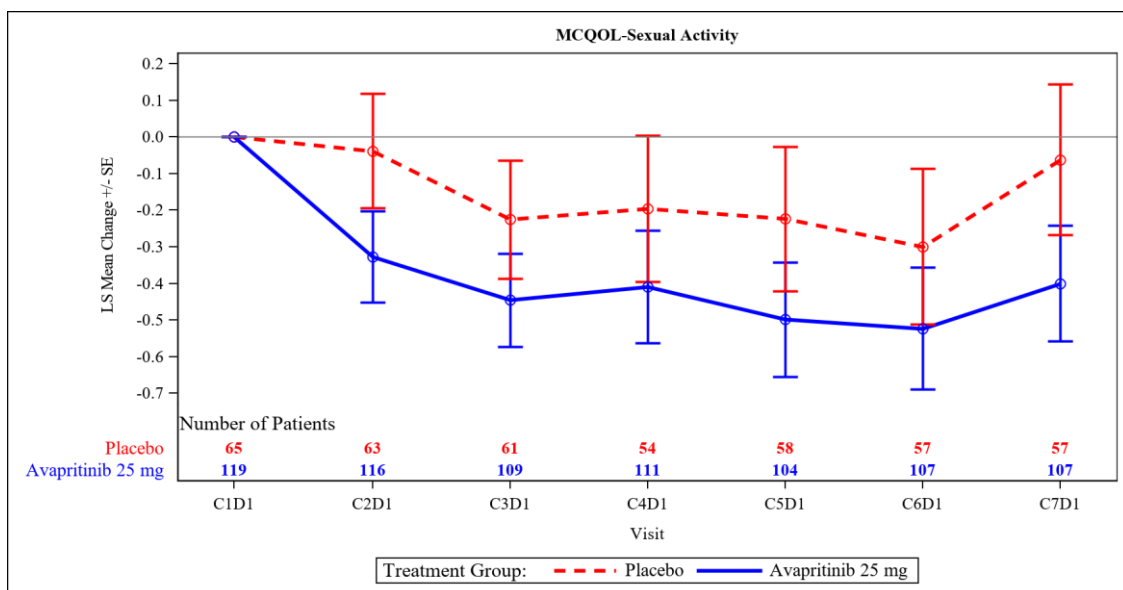


Abbildung 4-49: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Sexualität“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

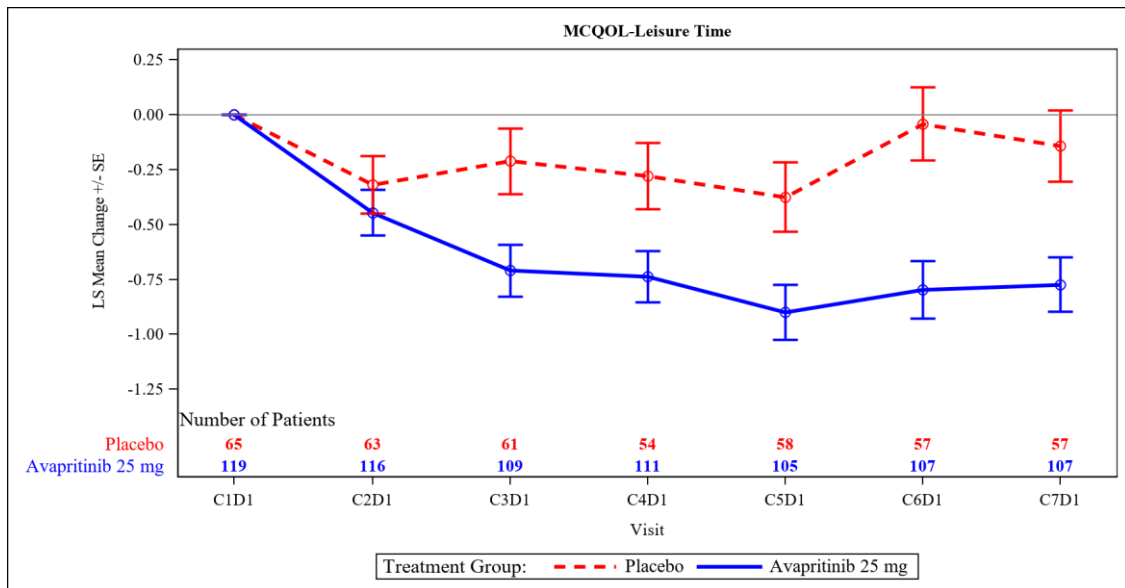


Abbildung 4-50: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Freizeitgestaltung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

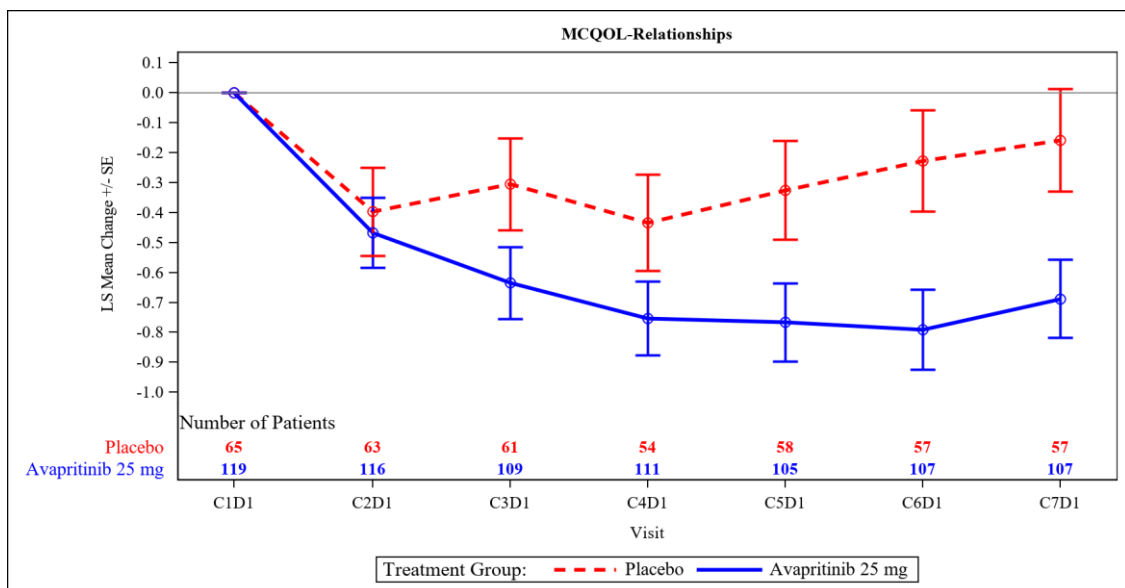


Abbildung 4-51: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – soziale Beziehungen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

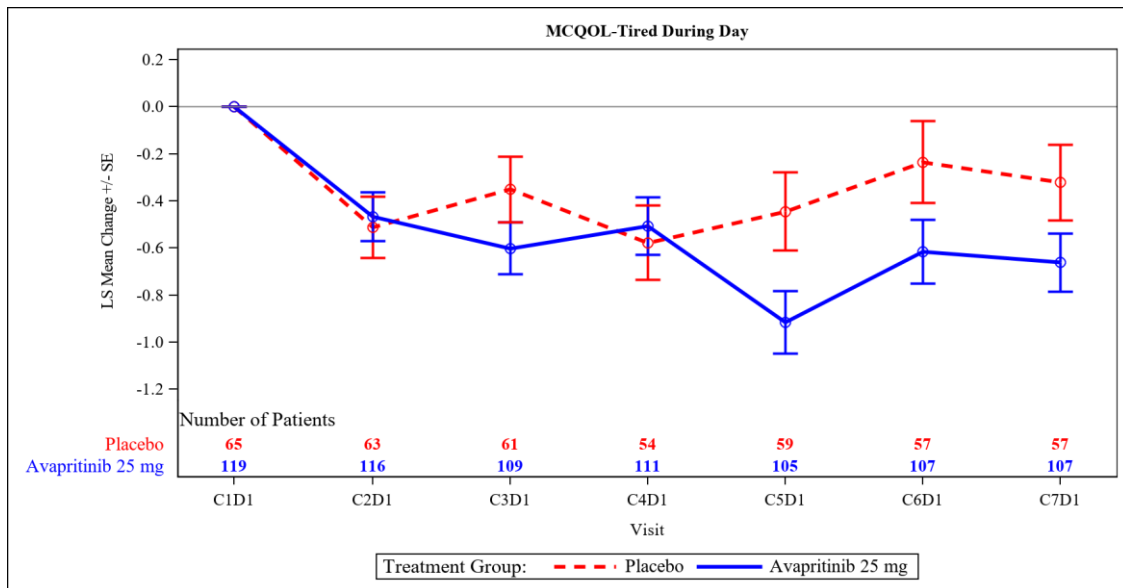


Abbildung 4-52: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – tagsüber müde“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

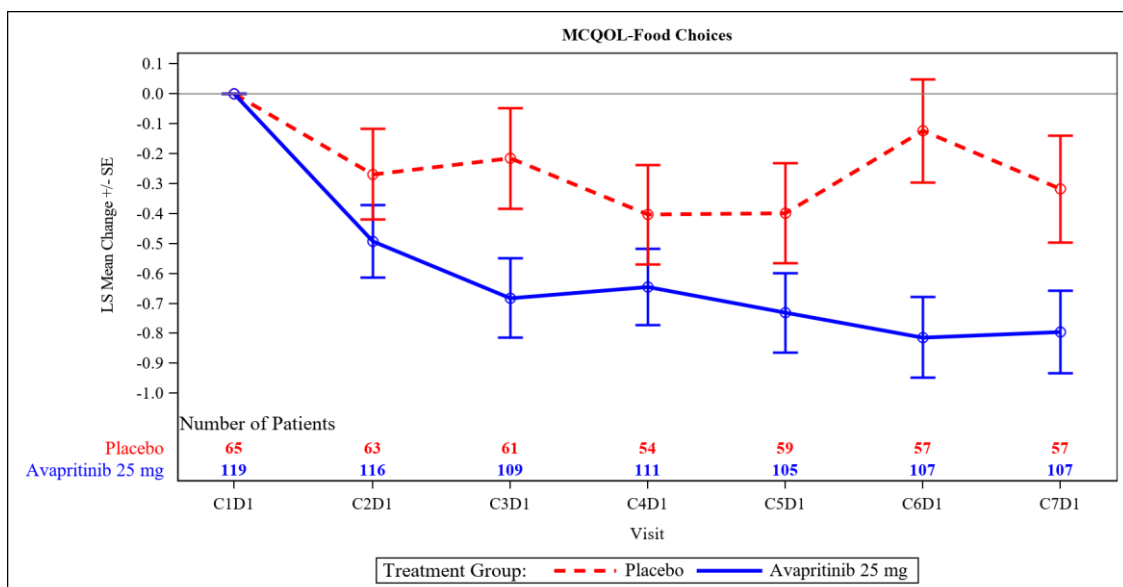


Abbildung 4-53: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Auswahl der Nahrungsmittel“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

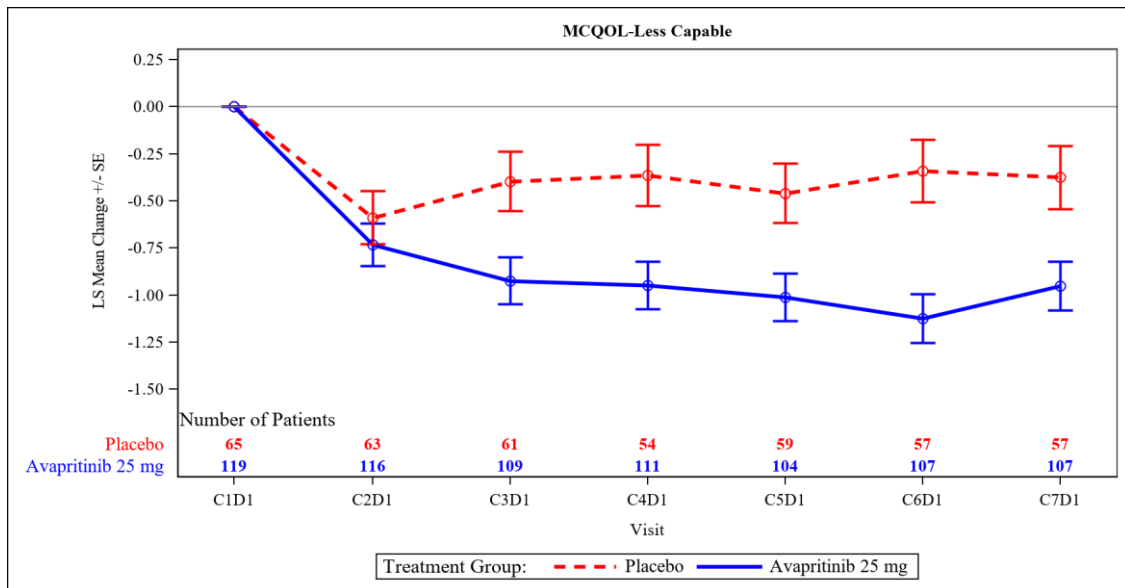


Abbildung 4-54: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – weniger leistungsfähig“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

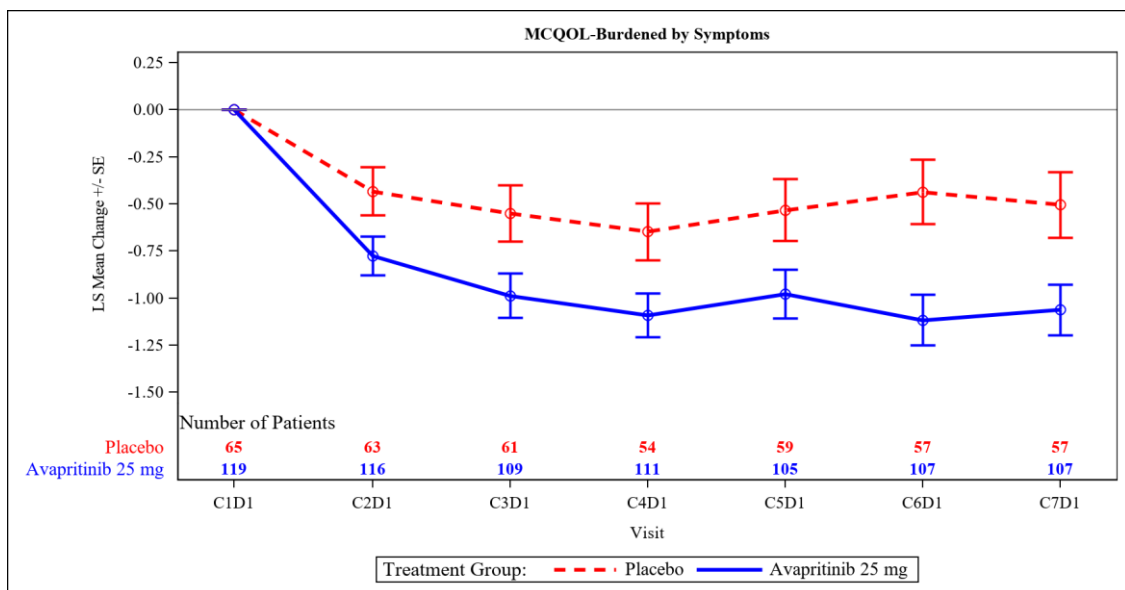


Abbildung 4-55: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – belastet durch Symptome“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

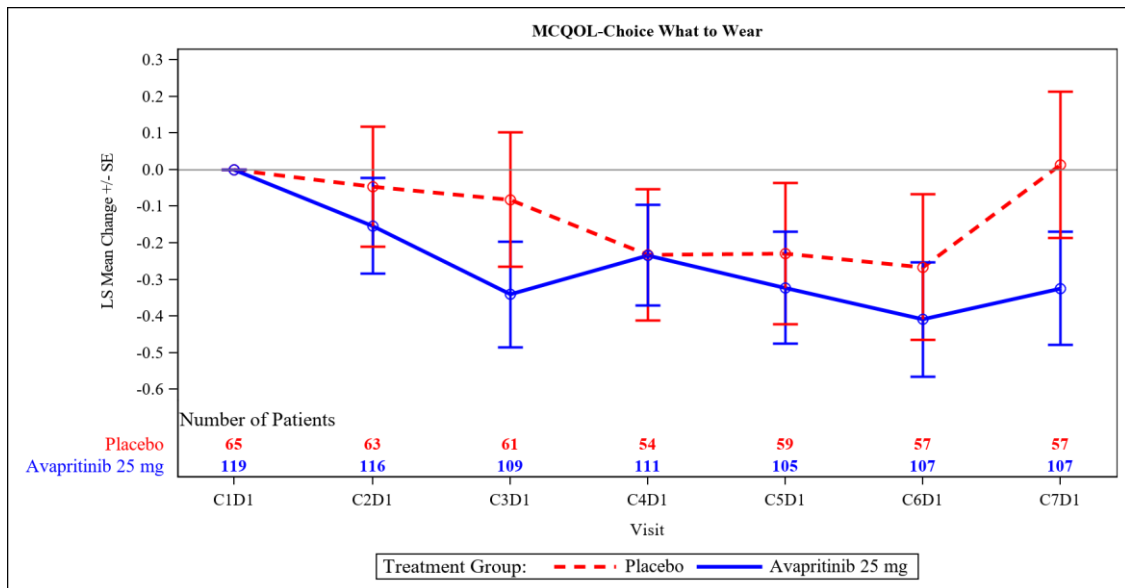


Abbildung 4-56: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Wahl der Kleidung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

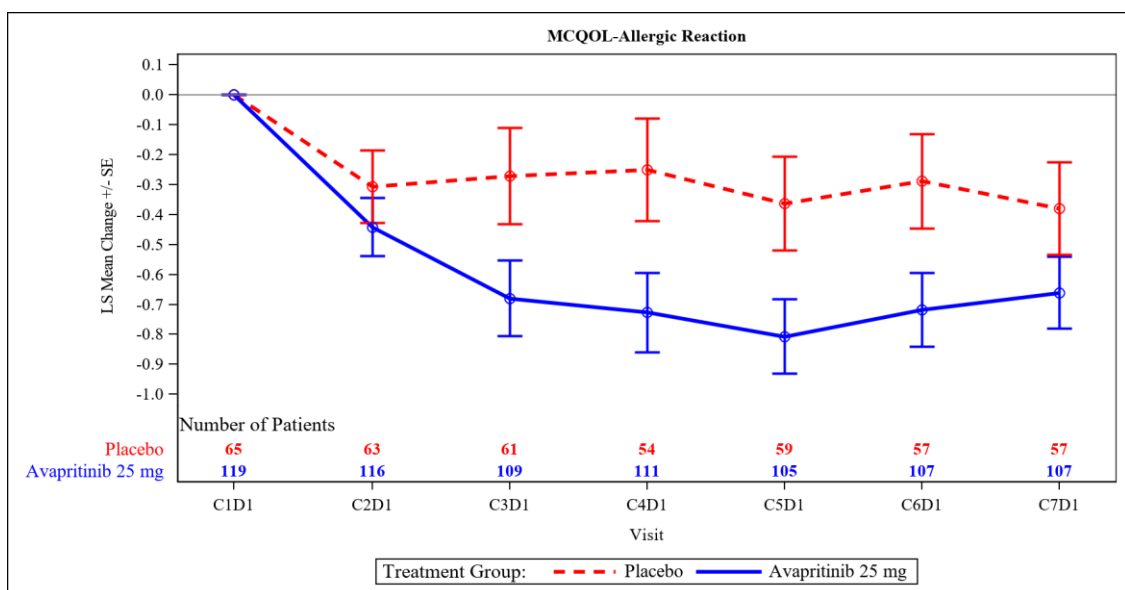


Abbildung 4-57: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – allergischer Schock“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

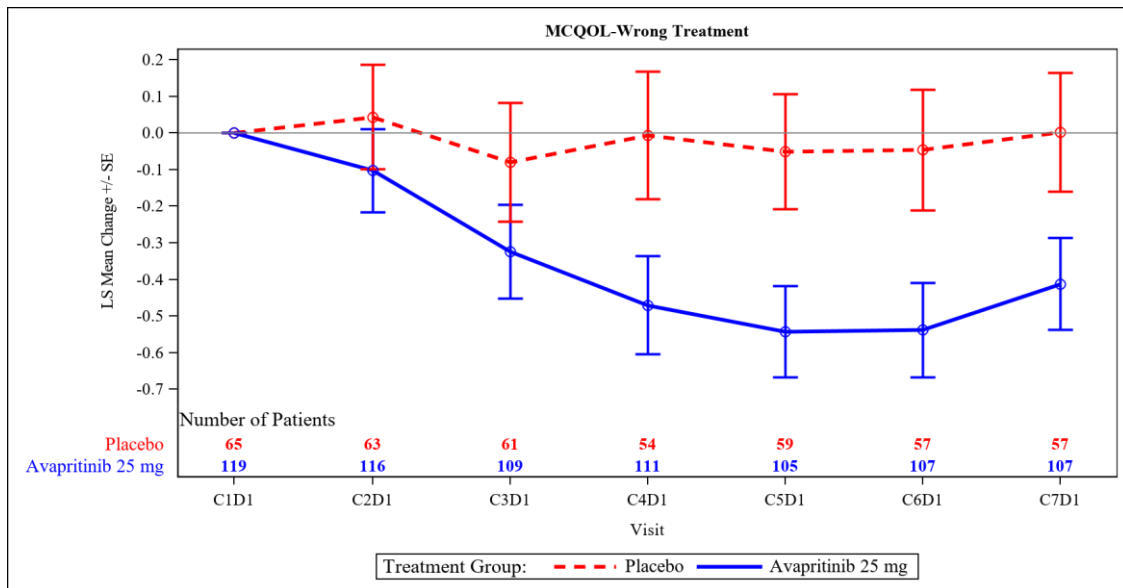


Abbildung 4-58: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – falsche Therapie“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

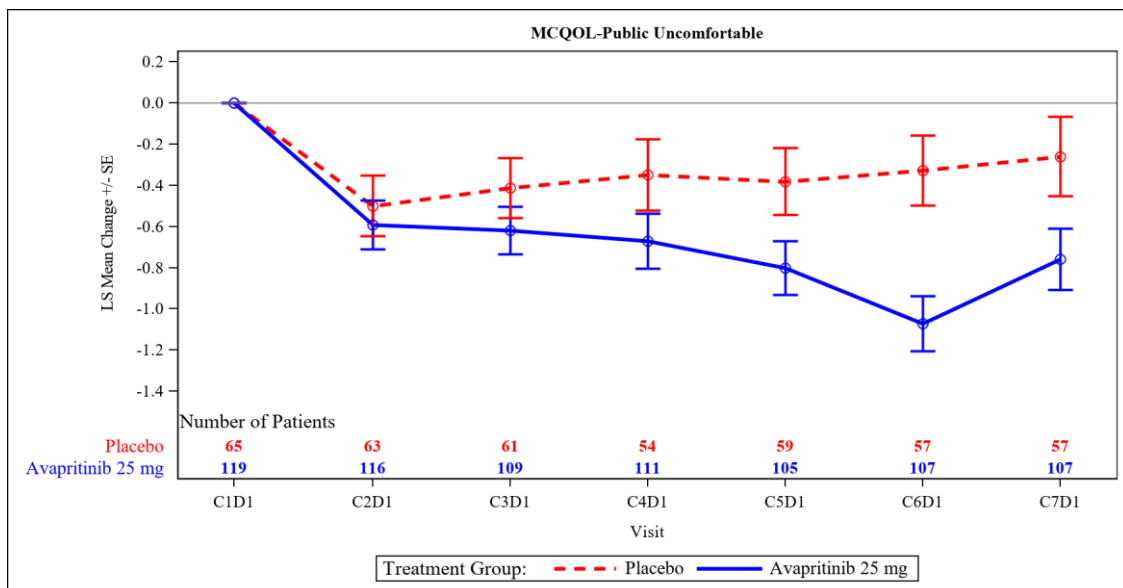


Abbildung 4-59: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – unwohl in der Öffentlichkeit“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

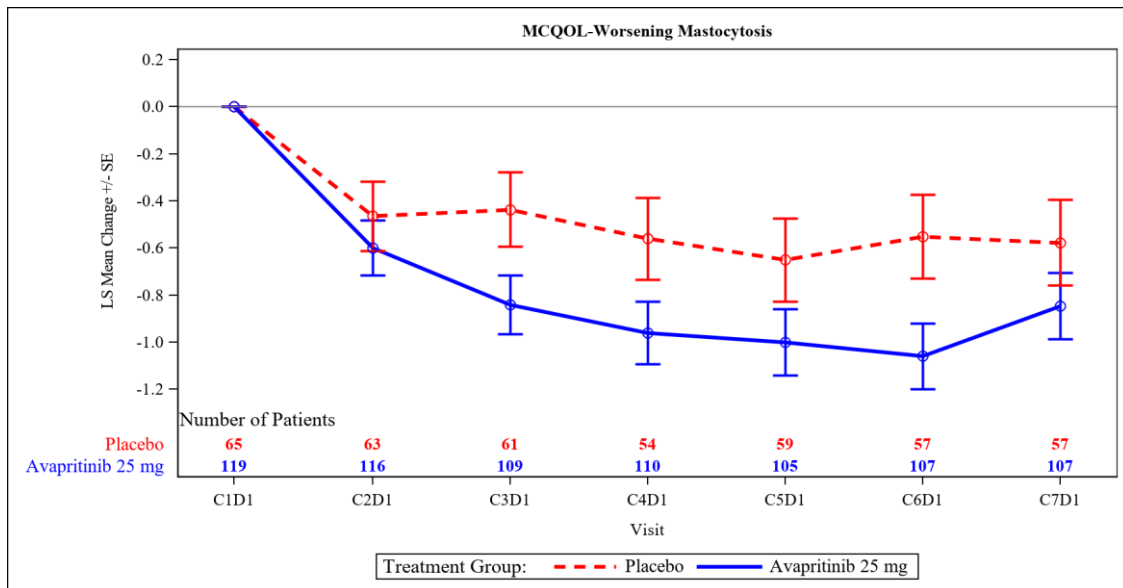


Abbildung 4-60: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – Verschlechterung der Mastozytose“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

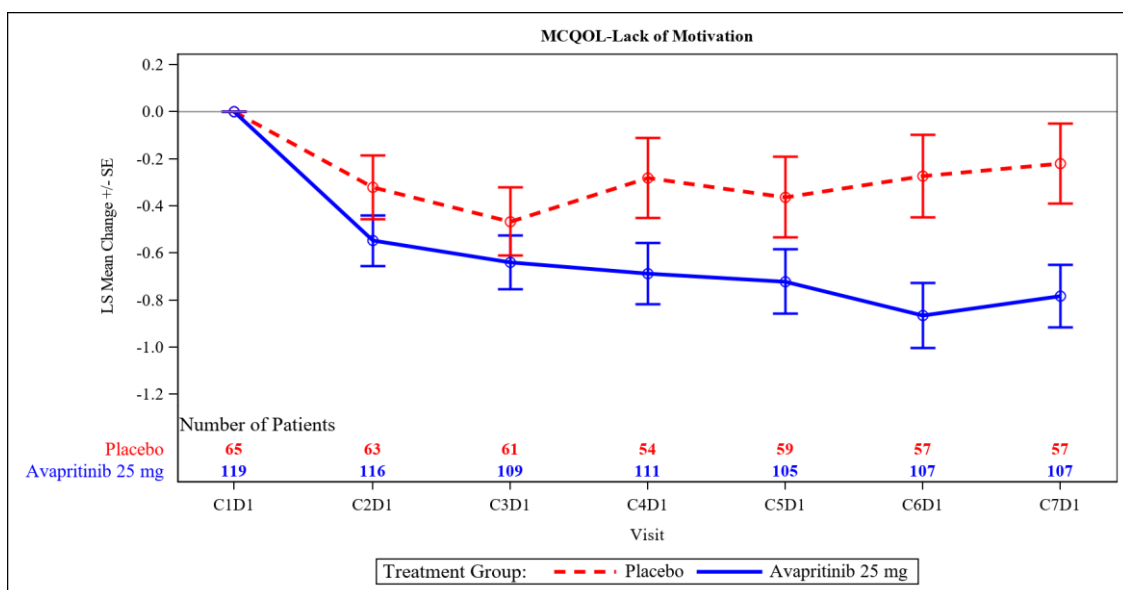


Abbildung 4-61: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – antriebslos“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

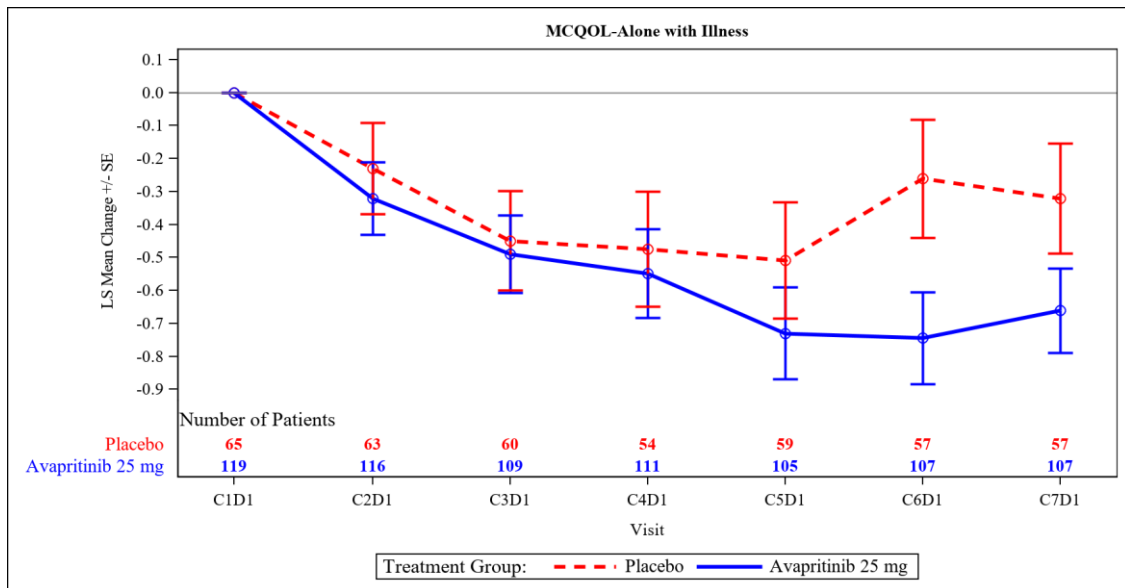


Abbildung 4-62: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – allein mit der Erkrankung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

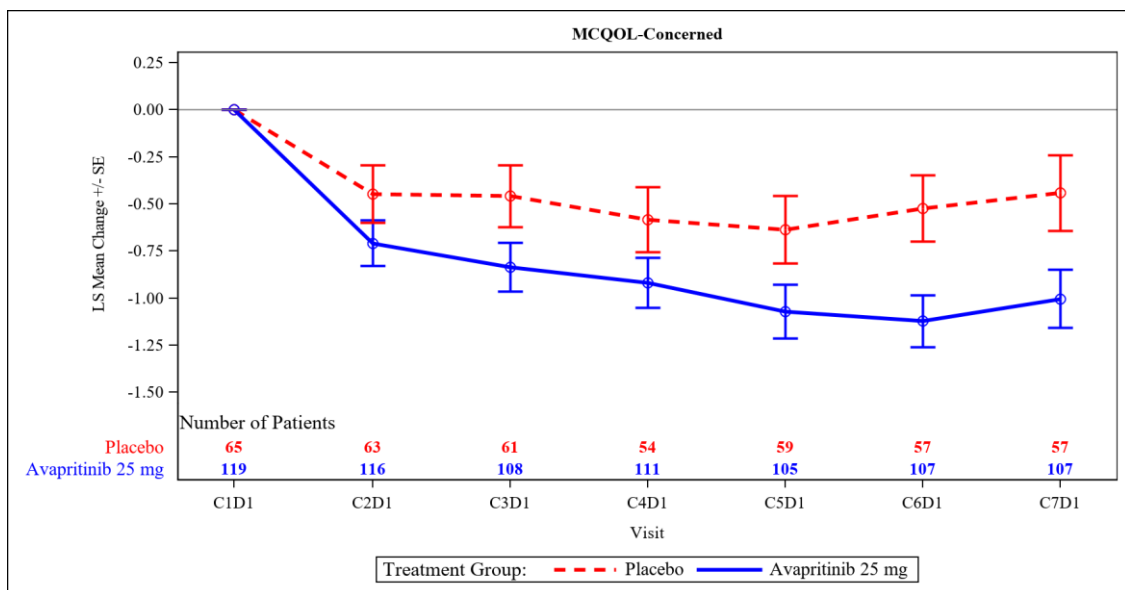


Abbildung 4-63: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – beunruhigt“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

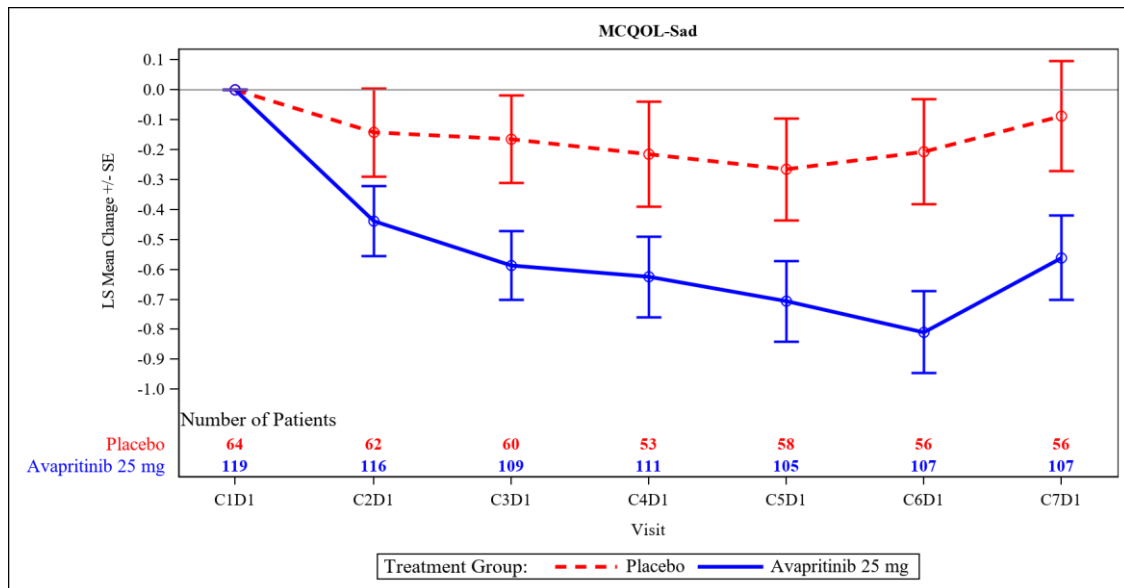


Abbildung 4-64: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „MC-QoL – traurig“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.12.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3.2 SF-12 – RCT

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung für „SF-12“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PIONEER (BLU-285- 2203)	<p><u>Definition:</u> Der SF-12 ist ein 12 Punkte umfassender Fragebogen, der die funktionelle Gesundheit und das Wohlbefinden der Patienten in der vorangegangenen Woche erfasst und auf Basis des SF-36 Fragebogens entwickelt wurde [44]. Er wurde für die Medical Outcomes Study entworfen, eine mehrjährige Studie über Patienten mit chronischen Erkrankungen, um die Belastung der Befragten zu verringern und gleichzeitig ein Mindestmaß an Genauigkeit für Gruppenvergleiche zu erreichen, die mehrere Gesundheitsdimensionen umfassen.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> In dem SF-12 Fragebogen werden 8 Subskalen in der physischen und mentalen Domäne vom Patienten selber erfasst [5, 44]. Der Erhebungszeitraum beträgt 1 Woche und es wurde die überarbeitete 2. Version des SF-12 Fragebogens in der Studie verwendet. Die Angaben der Patienten zu den 12 Items werden für die PCS und MCS auf eine Skala von 0 Punkte (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 Punkte (bester Gesundheitszustand) umgerechnet [8]. Das SF-12-Instrument wurde in der PIONEER-Studie von den Patienten bei jeder Visite von Zyklus 1-7 in Teil 2 der Studie ausgefüllt [8].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des SF-12 zur Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ 8 Domänen ○ PCS ○ MCS • Zeit bis zu einer Verbesserung des SF-12 um 15 % der Skalenspannweite (PCS und MCS)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den „SF-12“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER (BLU-285-2203)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der SF-12 ist ein validierter Fragebogen und wurde selbst von den Patienten ausgefüllt und ist daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts SF-12 ist somit als niedrig zu bewerten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SF-12“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquote

Die Tabelle 4-62 zeigt die Rücklaufquoten der 8 Subskalen, dem PCS und MCS des SF-12 in der PP-Population für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte. In beiden Behandlungsarmen lag die Rücklaufquote für alle Scores konstant über 86 %.

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

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten des „SF-12“ in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Avapritinib + BSC N ^a = 123							Pbo + BSC N ^a = 67						
	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2DI ^e n ^b /N ^c (%)	C3DI n ^b /N ^c (%)	C4DI n ^b /N ^c (%)	C5DI n ^b /N ^c (%)	C6DI n ^b /N ^c (%)	C7DI n ^b /N ^c (%)	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2DI ^e n ^b /N ^c (%)	C3DI n ^b /N ^c (%)	C4DI n ^b /N ^c (%)	C5DI n ^b /N ^c (%)	C6DI n ^b /N ^c (%)	C7DI n ^b /N ^c (%)
physische Funktionsfähigkeit	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	113/120 (94,2)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	64/67 (95,5)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)
physische Rollenfunktion	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	111/120 (92,5)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	64/67 (95,5)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)
körperliche Schmerzen	118/123 (95,9)	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	112/120 (93,3)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	64/67 (95,5)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	57/63 (90,5)	58/63 (92,1)
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	113/120 (94,2)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	64/67 (95,5)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)
Vitalität	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	113/120 (94,2)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	64/67 (95,5)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)
soziale Funktionsfähigkeit	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	113/120 (94,2)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	64/67 (95,5)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)
emotionale Rollenfunktion	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	112/120 (93,3)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	64/67 (95,5)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	58/63 (92,1)	58/63 (92,1)
mentale Gesundheit	119/123 (96,7)	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	113/120 (94,2)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	64/67 (95,5)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	57/63 (90,5)	58/63 (92,1)
PCS	118/123 (95,9)	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	110/120 (91,7)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	64/67 (95,5)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	57/63 (80,5)	58/63 (92,1)
MCS	118/123 (95,9)	119/123 (96,7)	110/121 (90,9)	110/120 (91,7)	109/120 (90,8)	111/120 (92,5)	111/118 (94,1)	64/67 (95,5)	65/67 (97,0)	63/66 (95,5)	56/65 (86,2)	60/65 (92,3)	57/63 (90,5)	58/63 (92,1)

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

	Avapritinib + BSC N ^a = 123							Pbo + BSC N ^a = 67						
	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2D1 ^e n ^b /N ^c (%)	C3D1 n ^b /N ^c (%)	C4D1 n ^b /N ^c (%)	C5D1 n ^b /N ^c (%)	C6D1 n ^b /N ^c (%)	C7D1 n ^b /N ^c (%)	Baseline ^d n ^b /N ^c (%)	C2D1 ^e n ^b /N ^c (%)	C3D1 n ^b /N ^c (%)	C4D1 n ^b /N ^c (%)	C5D1 n ^b /N ^c (%)	C6D1 n ^b /N ^c (%)	C7D1 n ^b /N ^c (%)
<p>Die Rücklaufquote ergibt sich aus dem Anteil der Patienten mit einer SF-12-Bewertung zu einem bestimmten Zeitpunkt, geteilt durch die Anzahl an Patienten, die zu dem Zeitpunkt oder danach die Intervention (oder Placebo) erhalten haben.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population. b: Anzahl der Patienten, die den Fragebogen zu dem Zeitpunkt ausgefüllt haben. c: Anzahl der Patienten, die zu dem Zeitpunkt noch an der Studie teilgenommen haben. d: Baseline für Teil 2 (oder Teil 2 Baseline) ist definiert als die letzte Erhebung vor Teil 2 D1 inkl. Untersuchungen am Tag der ersten Dosis vor dessen Verabreichung. e: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.10.3.2a</p>														

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

Mittlere Veränderung des „SF-12“

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung des „SF-12“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
physische Funktionsfähigkeit								
Baseline	119/123	36,72 (11,309)	-	64/67	38,11 (12,260)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	39,90 (11,923)	2,20 (0,850)	62/67	39,94 (11,028)	1,19 (1,080)	1,01 [-1,30; 3,33] 0,390	-
C3D1	109/123	40,37 (12,069)	3,26 (0,865)	60/67	39,02 (10,283)	0,79 (1,116)	2,47 [0,08; 4,86] 0,043	-
C4D1	111/123	40,65 (11,508)	4,23 (0,980)	53/67	39,23 (10,813)	2,16 (1,296)	2,08 [-0,63; 4,79] 0,131	-
C5D1	105/123	40,84 (11,703)	4,42 (0,984)	58/67	39,83 (12,246)	1,25 (1,260)	3,16 [0,46; 5,87] 0,022	-
C6D1	107/123	42,11 (12,240)	5,00 (0,980)	56/67	38,67 (11,264)	0,40 (1,271)	4,60 [1,88; 7,33] 0,001	-
C7D1	107/123	41,58 (12,097)	3,76 (1,039)	56/67	39,40 (11,252)	0,00 (1,370)	3,76 [0,87; 6,65] 0,011	0,35 [0,03; 0,69]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
physische Rollenfunktion								
Baseline	119/123	34,18 (8,493)	-	64/67	34,66 (7,836)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	36,78 (10,070)	1,86 (0,815)	62/67	36,31 (9,550)	0,79 (1,036)	1,07 [-1,15; 3,29] 0,345	-
C3D1	109/123	38,60 (10,294)	4,20 (0,864)	60/67	36,65 (9,804)	1,41 (1,114)	2,79 [0,40; 5,17] 0,022	-
C4D1	109/123	39,45 (10,343)	4,78 (0,901)	53/67	36,44 (10,052)	1,54 (1,180)	3,24 [0,77; 5,71] 0,010	-
C5D1	105/123	38,76 (10,091)	4,77 (0,874)	58/67	36,61 (9,184)	1,61 (1,120)	3,16 [0,76; 5,56] 0,010	-
C6D1	107/123	40,38 (10,568)	5,64 (0,965)	56/67	35,60 (9,854)	0,33 (1,252)	5,31 [2,62; 7,99] < 0,001	-
C7D1	107/123	40,26 (10,713)	5,32 (0,950)	56/67	37,77 (10,563)	1,92 (1,252)	3,40 [0,76; 6,04] 0,012	0,35 [0,03; 0,68]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
körperliche Schmerzen								
Baseline	118/123	31,39 (11,529)	-	64/67	32,42 (11,056)	-	-	-
C2D1 ^f	115/123	37,91 (12,613)	4,69 (1,162)	62/67	35,79 (11,544)	1,77 (1,466)	2,92 [-0,22; 6,06] 0,068	-
C3D1	108/123	38,79 (12,063)	7,46 (1,063)	60/67	36,43 (11,143)	3,62 (1,359)	3,84 [0,93; 6,75] 0,010	-
C4D1	109/123	38,38 (12,646)	5,48 (1,230)	53/67	36,09 (10,990)	2,15 (1,587)	3,33 [0,04; 6,63] 0,048	-
C5D1	104/123	38,25 (13,146)	5,90 (1,223)	58/67	35,75 (12,317)	1,86 (1,555)	4,05 [0,71; 7,38] 0,018	-
C6D1	106/123	39,51 (12,916)	7,16 (1,199)	55/67	35,01 (12,885)	1,21 (1,548)	5,95 [2,63; 9,28] < 0,001	-
C7D1	106/123	39,04 (13,565)	4,87 (1,171)	56/67	37,33 (11,493)	1,71 (1,530)	3,16 [-0,07; 6,38] 0,055	0,27 [-0,06; 0,60]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
allgemeine Gesundheitswahrnehmung								
Baseline	119/123	33,33 (9,549)	-	64/67	34,00 (10,612)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	35,12 (10,587)	1,79 (0,965)	62/67	36,12 (11,045)	1,62 (1,227)	0,17 [-2,46; 2,80] 0,899	-
C3D1	109/123	36,75 (11,061)	3,43 (1,036)	60/67	34,80 (10,065)	-0,09 (1,336)	3,53 [0,67; 6,39] 0,016	-
C4D1	111/123	36,76 (10,979)	2,75 (1,115)	53/67	35,89 (10,850)	0,71 (1,475)	2,04 [-1,04; 5,12] 0,193	-
C5D1	105/123	37,30 (10,768)	3,78 (1,106)	58/67	35,99 (10,221)	1,56 (1,418)	2,22 [-0,81; 5,26] 0,150	-
C6D1	107/123	38,12 (11,039)	4,66 (1,098)	56/67	35,91 (11,391)	1,14 (1,425)	3,52 [0,47; 6,58] 0,024	-
C7D1	107/123	38,68 (11,104)	4,16 (1,118)	56/67	36,35 (11,021)	0,25 (1,474)	3,91 [0,81, 7,02] 0,014	0,34 [0,02; 0,67]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
Vitalität								
Baseline	119/123	36,86 (8,159)	-	64/67	39,32 (9,050)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	39,07 (9,552)	2,71 (0,902)	62/67	40,50 (9,086)	1,11 (1,147)	1,60 [-0,86; 4,05] 0,201	-
C3D1	109/123	40,20 (9,781)	3,88 (0,907)	60/67	41,50 (9,754)	2,69 (1,169)	1,18 [-1,32; 3,69] 0,351	-
C4D1	111/123	40,41 (10,241)	3,10 (1,087)	53/67	40,17 (8,608)	1,29 (1,436)	1,81 [-1,19; 4,81] 0,234	-
C5D1	105/123	40,67 (10,035)	3,95 (1,092)	58/67	40,20 (9,297)	0,99 (1,400)	2,96 [-0,04; 5,96] 0,053	-
C6D1	107/123	41,94 (10,277)	5,01 (1,037)	56/67	38,92 (8,925)	0,00 (1,345)	5,01 [2,12; 7,89] < 0,001	-
C7D1	107/123	41,32 (10,438)	3,87 (1,036)	56/67	41,28 (10,529)	2,10 (1,365)	1,77 [-1,11; 4,65] 0,227	0,17 [-0,16; 0,50]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
soziale Funktionsfähigkeit								
Baseline	119/123	36,70 (10,674)	-	64/67	36,75 (11,774)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	40,28 (11,422)	3,23 (1,123)	62/67	39,79 (10,578)	2,38 (1,428)	0,85 [-2,21; 3,91] 0,585	-
C3D1	109/123	40,25 (11,799)	3,59 (1,097)	60/67	40,85 (11,237)	4,20 (1,414)	-0,61 [-3,64; 2,41] 0,689	-
C4D1	111/123	40,41 (12,409)	3,73 (1,254)	53/67	39,47 (11,041)	2,40 (1,658)	1,33 [-2,14; 4,79] 0,450	-
C5D1	105/123	42,38 (12,210)	5,82 (1,294)	58/67	39,43 (11,758)	2,05 (1,659)	3,77 [0,21; 7,32] 0,038	-
C6D1	107/123	41,82 (12,156)	4,81 (1,323)	56/67	39,02 (11,567)	1,73 (1,716)	3,08 [-0,60; 6,76] 0,100	-
C7D1	107/123	42,63 (12,597)	4,98 (1,279)	56/67	40,22 (11,882)	1,69 (1,686)	3,29 [-0,27; 6,84] 0,070	0,25 [-0,07; 0,58]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
emotionale Rollenfunktion								
Baseline	119/123	37,60 (11,709)	-	64/67	37,29 (11,937)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	40,85 (11,940)	3,47 (1,042)	62/67	39,95 (11,440)	3,06 (1,324)	0,41 [-2,42; 3,25] 0,774	-
C3D1	109/123	41,33 (12,097)	4,33 (1,105)	60/67	40,59 (12,488)	3,54 (1,424)	0,79 [-2,26; 3,84] 0,608	-
C4D1	110/123	42,18 (12,194)	4,71 (1,235)	53/67	39,17 (12,205)	2,93 (1,633)	1,78 [-1,64; 5,19] 0,305	-
C5D1	105/123	42,61 (11,316)	4,80 (1,270)	58/67	40,56 (12,293)	2,94 (1,627)	1,86 [-1,63; 5,35] 0,294	-
C6D1	107/123	41,51 (12,123)	2,92 (1,330)	56/67	40,51 (12,996)	2,39 (1,725)	0,53 [-3,17; 4,23] 0,777	-
C7D1	107/123	42,20 (11,786)	3,66 (1,141)	56/67	39,75 (12,799)	0,52 (1,503)	3,13 [-0,04; 6,30] 0,053	0,27 [-0,05; 0,60]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
mentale Gesundheit								
Baseline	119/123	39,19 (9,755)	-	64/67	41,02 (9,495)	-	-	-
C2D1 ^f	116/123	41,03 (10,347)	2,34 (0,803)	62/67	41,75 (10,339)	1,05 (1,021)	1,30 [-0,89; 3,49] 0,243	-
C3D1	109/123	43,24 (11,031)	4,39 (0,952)	60/67	42,30 (10,178)	1,20 (1,227)	3,19 [0,56; 5,82] 0,018	-
C4D1	111/123	43,74 (10,914)	4,96 (1,016)	53/67	42,09 (9,690)	2,06 (1,343)	2,90 [0,09; 5,70] 0,043	-
C5D1	105/123	43,33 (10,501)	4,57 (1,049)	58/67	42,33 (10,825)	1,55 (1,345)	3,02 [0,14; 5,90] 0,040	-
C6D1	107/123	42,72 (10,816)	4,00 (1,038)	55/67	42,69 (10,096)	1,39 (1,351)	2,62 [-0,28; 5,52] 0,077	-
C7D1	107/123	43,59 (11,929)	4,56 (1,185)	56/67	42,32 (10,700)	1,42 (1,562)	3,14 [-0,15; 6,43] 0,062	0,26 [-0,06; 0,59]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
PCS								
Baseline	118/123	33,16 (10,587)	-	64/67	34,28 (10,901)	-	-	-
C2D1 ^f	115/123	37,02 (12,086)	2,43 (0,787)	62/67	36,51 (11,135)	0,90 (0,993)	1,54 [-0,59; 3,66] 0,156	-
C3D1	108/123	37,99 (12,018)	4,26 (0,775)	60/67	35,89 (10,303)	0,94 (0,991)	3,31 [1,19; 5,44] 0,002	-
C4D1	107/123	38,29 (11,613)	3,96 (0,903)	53/67	36,35 (10,827)	1,14 (1,153)	2,82 [0,42; 5,22] 0,021	-
C5D1	104/123	37,95 (12,225)	4,32 (0,849)	58/67	36,27 (11,338)	1,02 (1,079)	3,30 [0,99; 5,62] 0,005	-
C6D1	106/123	40,05 (12,062)	6,04 (0,878)	55/67	35,24 (11,206)	0,12 (1,133)	5,92 [3,49; 8,36] < 0,0001	-
C7D1	106/123	39,42 (12,251)	4,35 (0,885)	56/67	37,26 (11,203)	0,81 (1,156)	3,55 [1,11; 5,98] 0,005	0,39 [0,07; 0,73]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
MCS								
Baseline	118/123	39,93 (10,053)	-	64/67	40,61 (10,507)	-	-	-
C2D1 ^f	115/123	41,85 (10,460)	2,75 (0,884)	62/67	42,25 (10,906)	2,10 (1,116)	0,65 [-1,74; 3,04] 0,592	-
C3D1	108/123	42,95 (10,505)	3,79 (0,927)	60/67	43,44 (10,993)	3,18 (1,185)	0,62 [-1,92; 3,16] 0,631	-
C4D1	107/123	43,70 (11,002)	4,26 (1,102)	53/67	42,04 (10,127)	2,49 (1,408)	1,77 [-1,16; 4,70] 0,235	-
C5D1	104/123	44,15 (10,789)	4,62 (1,144)	58/67	42,63 (11,758)	2,17 (1,454)	2,44 [-0,68; 5,56] 0,124	-
C6D1	106/123	42,89 (11,116)	3,01 (1,123)	55/67	43,01 (10,731)	2,04 (1,450)	0,97 [-2,14; 4,09] 0,537	-
C7D1	106/123	43,86 (11,563)	4,03 (1,104)	56/67	42,53 (11,508)	1,51 (1,442)	2,53 [-0,51; 5,57] 0,103	0,22 [-0,10; 0,56]

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

Endpunkt Zeitpunkt	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	n ^{a,b} /N ^c	MW (SD)	MWD ^d (SE)	ΔLS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI]
<p>Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an C1D1 in Teil 2 der Studie.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse.</p> <p>b: Angegeben ist die Anzahl der Patienten in der Analyse, bei denen sowohl ein Wert zur Baseline als auch ein Wert zum jeweiligen Zyklus vorliegt. Patienten ohne Wert zur Baseline werden in dieser Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>c: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>d: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde.</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert.</p> <p>f: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.10.2a</p>								

Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich für die Domäne physische Funktionsfähigkeit (Δ LS-MWD [95 %-KI]: 3,76 [0,87; 6,65]; $p = 0,011$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,35 [0,03; 0,69]), die Domäne physische Rollenfunktion (Δ LS-MWD [95 %-KI]: 3,40 [0,76; 6,04]; $p = 0,012$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,35 [0,03; 0,68]), die Domäne allgemeine Gesundheitswahrnehmung (Δ LS-MWD [95 %-KI]: 3,91 [0,81; 7,02]; $p = 0,014$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,34 [0,02; 0,67]) und für den PCS (Δ LS-MWD [95 %-KI]: 3,55 [1,11; 5,98]; $p = 0,005$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,39 [0,07; 0,73]) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (siehe Tabelle 4-63). Für die Domänen körperliche Schmerzen, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion, mentale Gesundheit, als auch für die MCS, lagen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor (siehe Tabelle 4-63).

Abbildung 4-65 bis Abbildung 4-74 zeigen die graphischen Verläufe der mittleren Veränderung des SF-12 für die jeweiligen Domänen sowie den PCS und die MCS zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten der Studie.

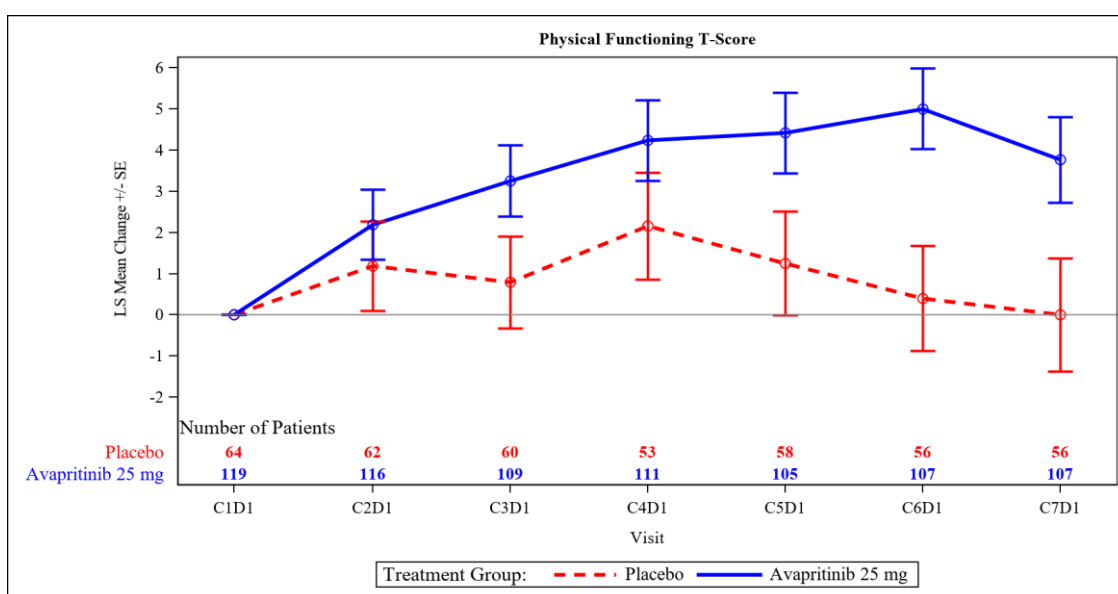


Abbildung 4-65: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – physische Funktionsfähigkeit“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.10.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

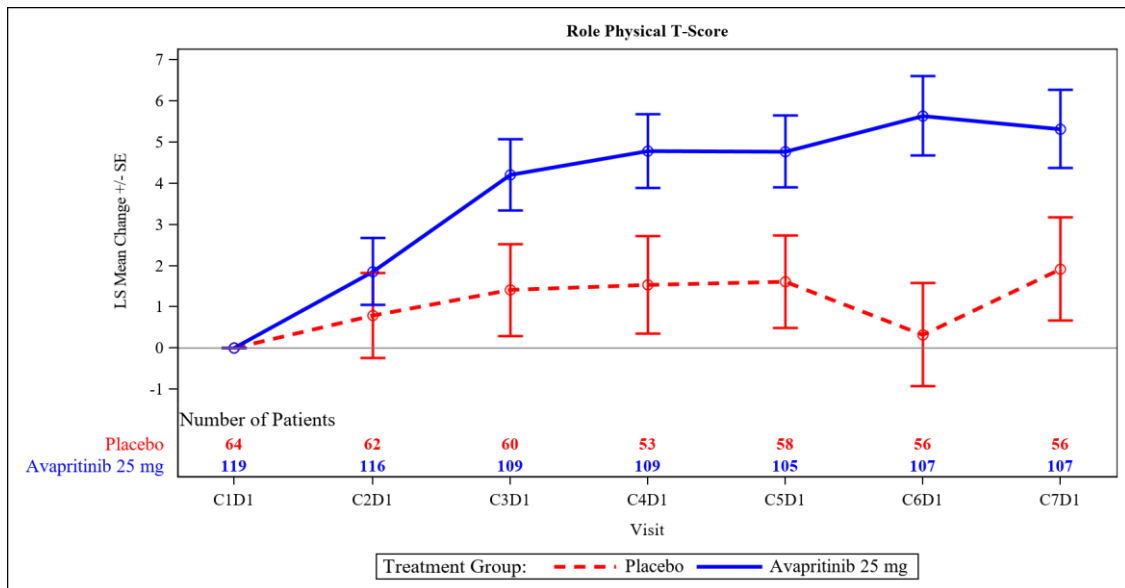


Abbildung 4-66: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – physische Rollenfunktion“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.10.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

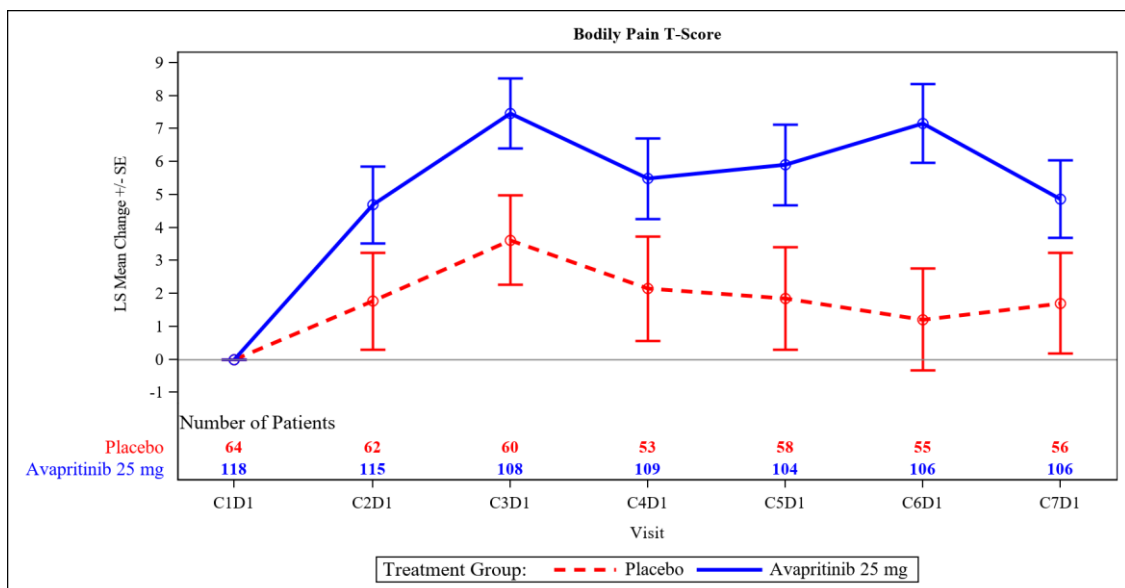


Abbildung 4-67: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – körperliche Schmerzen“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.10.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

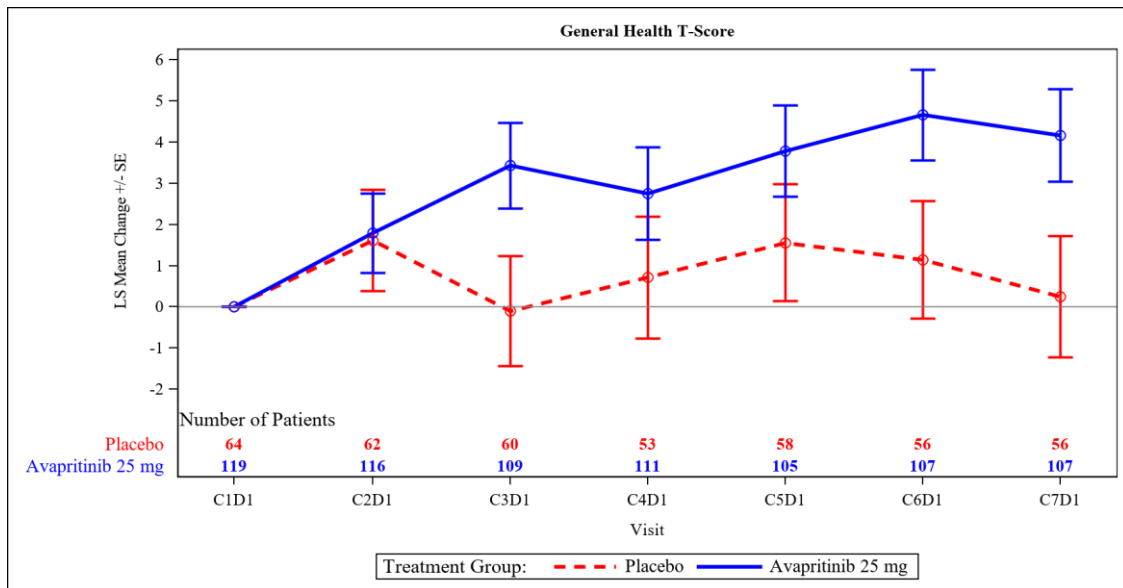


Abbildung 4-68: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.10.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

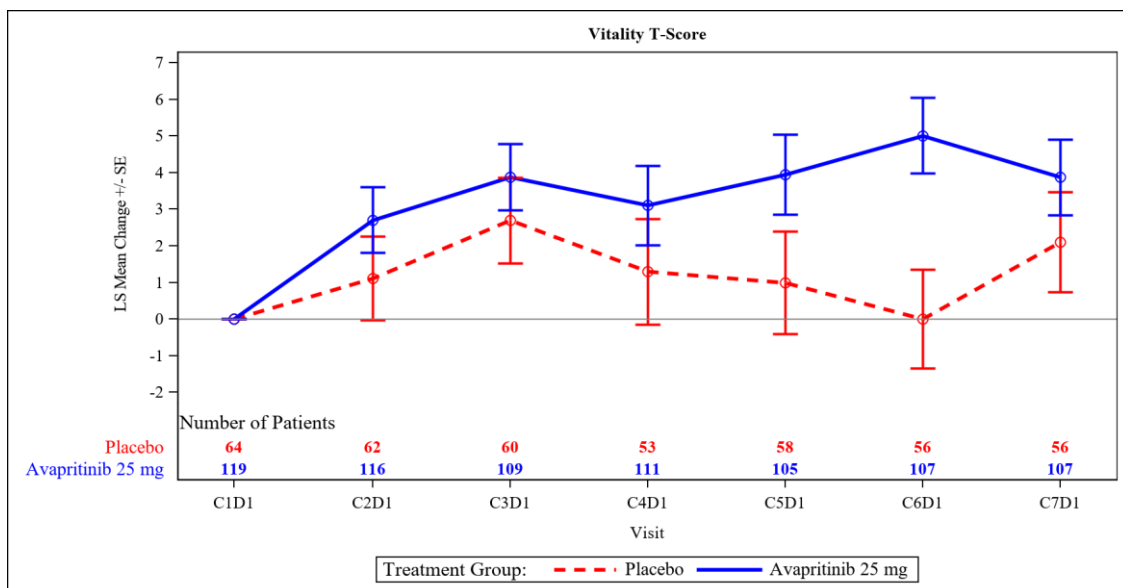


Abbildung 4-69: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – Vitalität“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.10.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

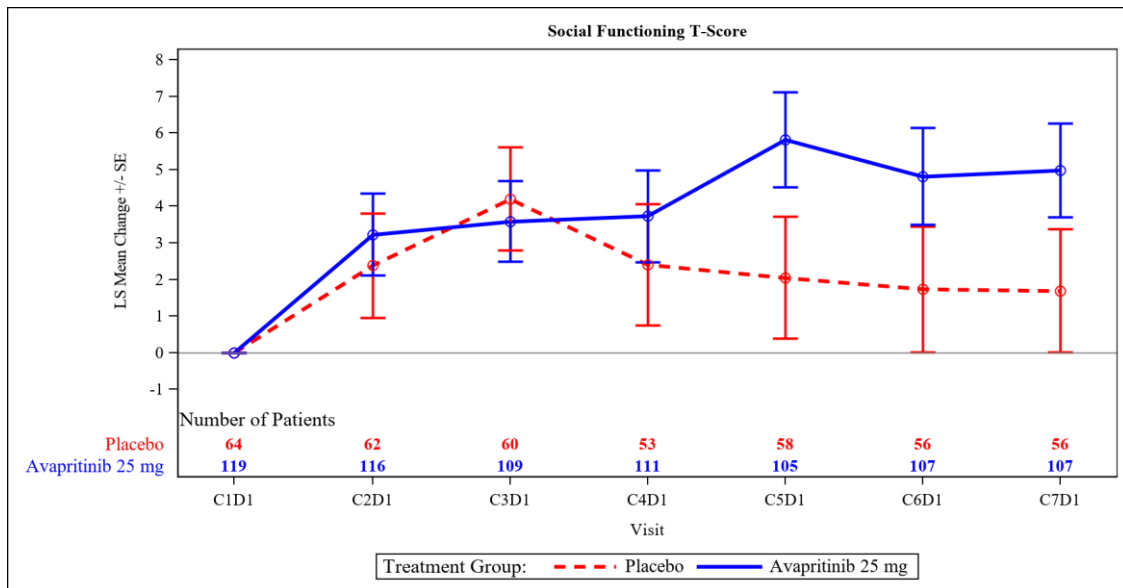


Abbildung 4-70: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – soziale Funktionsfähigkeit“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.10.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

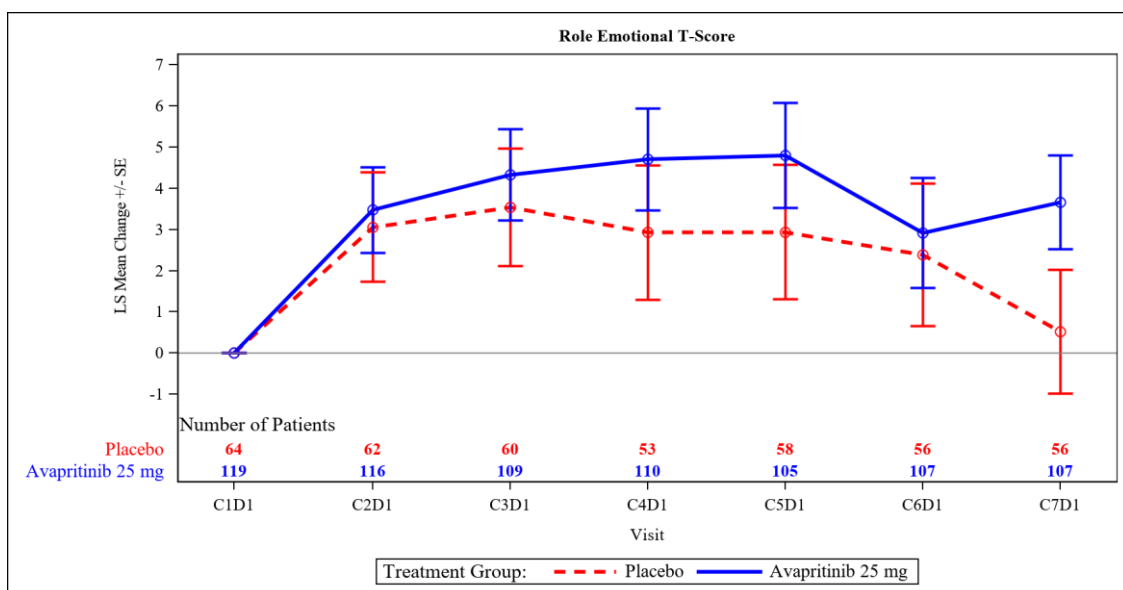


Abbildung 4-71: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – emotionale Rollenfunktion“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.10.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

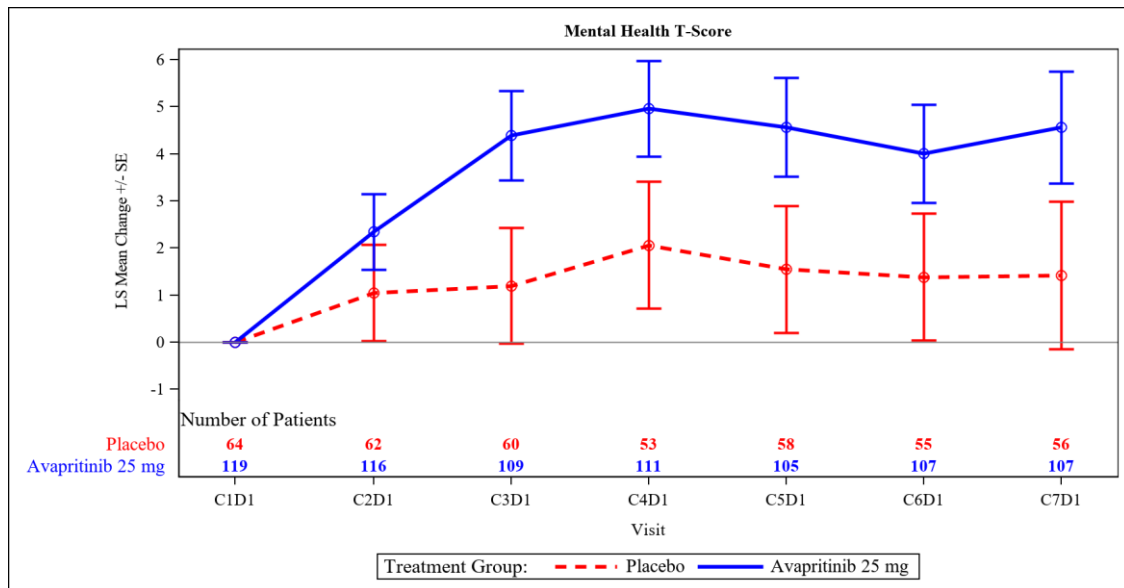


Abbildung 4-72: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – mentale Gesundheit“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.10.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

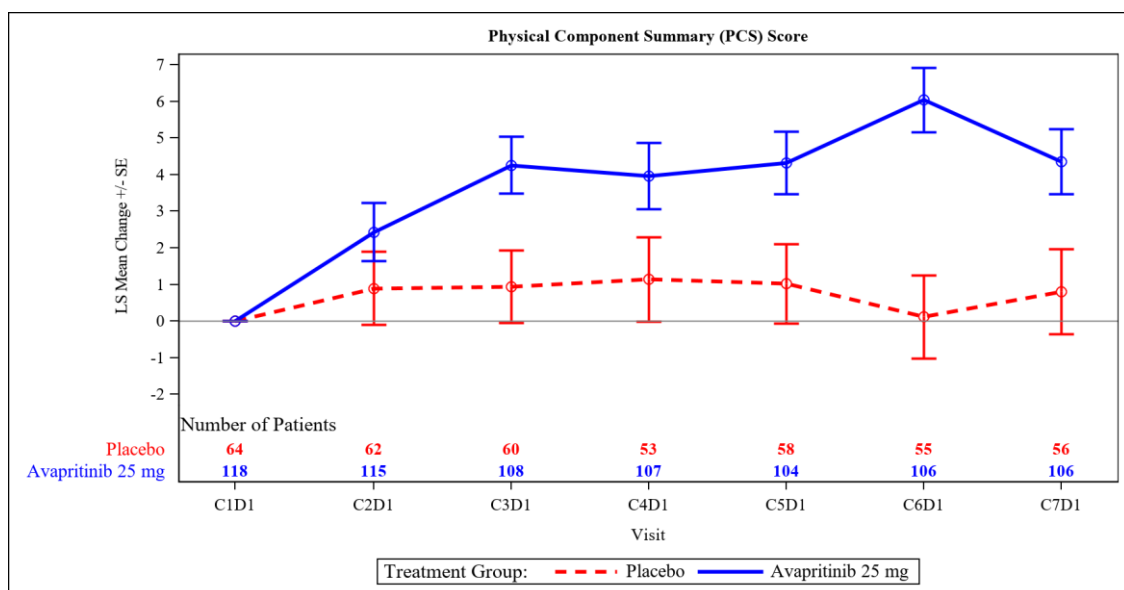


Abbildung 4-73: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – PCS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.10.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

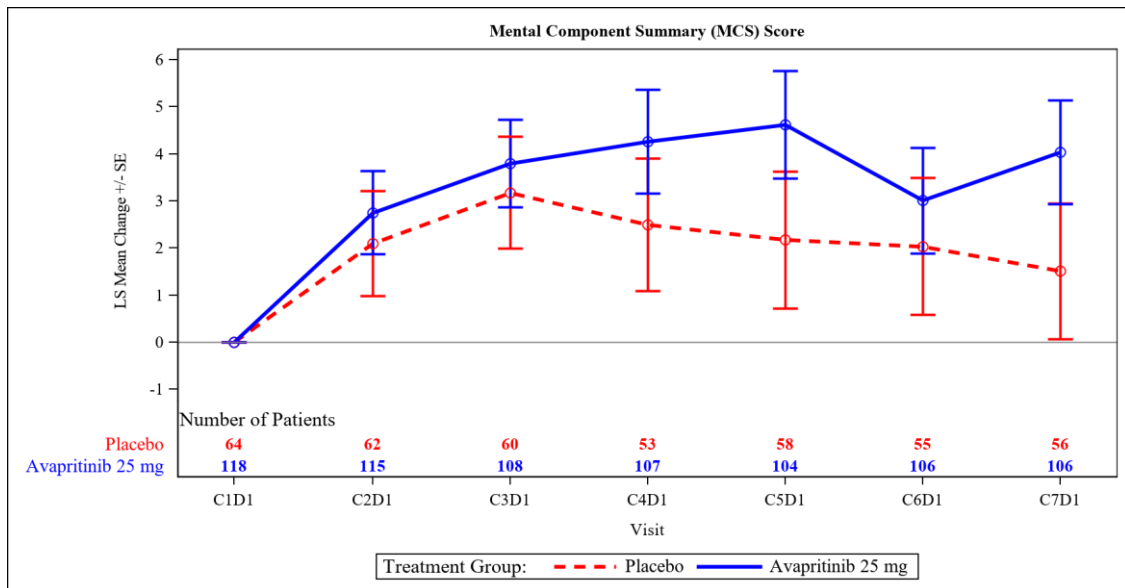


Abbildung 4-74: Graphische Darstellung der mittleren Veränderung des „SF-12 – MCS“ zur Baseline in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 35.2.10.2a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zeit bis zur Verbesserung des „SF-12“

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Zeit bis zu Verbesserung des „SF-12“ um ≥ 15 % der Skalenspannweite in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Avapritinib + BSC		Pbo + BSC		Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC
	n/N ^a (%)	Median in Wochen [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Wochen [95 %-KI] ^b	HR ^c [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite					
PCS ($\geq 9,1$ Punkte)	63/123 (51,2)	20,143 [16,143; n.a.]	23/67 (34,3)	27,143 [27,143; n.a.]	1,645 [1,018; 2,656] 0,0419
MCS ($\geq 8,5$ Punkte)	63/123 (51,2)	23,857 [12,143; n.a.]	29/67 (43,3)	24,429 [20,143; n.a.]	1,217 [0,784; 1,891] 0,3810
<p>Die Zeit bis zur Verbesserung ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis und dem Zeitpunkt, an dem der Patient zum ersten Mal eine Verbesserung erreicht (wie in der Tabelle definiert). Patienten ohne Verbesserung werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Daten zensiert.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population. b: Mediane Zeit bis zur Verbesserung wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet. c: Das Hazard Ratio (HR) wurde anhand des Cox-Proportional-Hazard-Models berechnet. Werte für HR > 1 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 04a</p>					

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verbesserung des SF-12 um ≥ 15 % der Skalenspannweite in der PCS-Domäne zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (HR [95 %-KI]: 1,645 [1,018; 2,656]; p = 0,0419). Für die MCS-Domäne zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-64).

Die Abbildung 4-75 und Abbildung 4-76 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die PCS und MCS des SF-12.

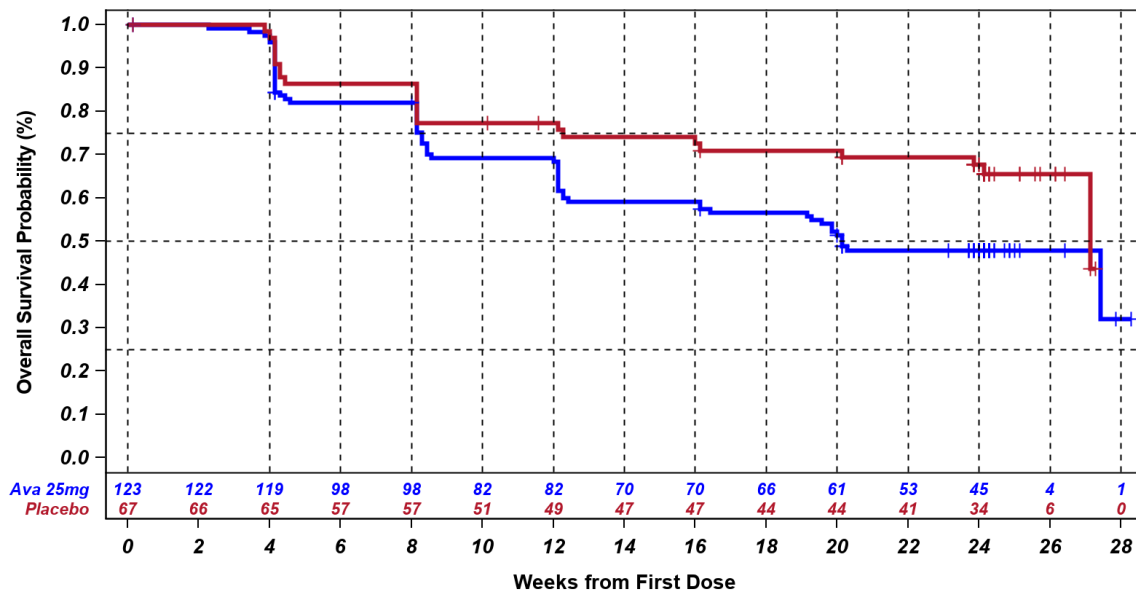


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des „SF-12 – PCS“ um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 04a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

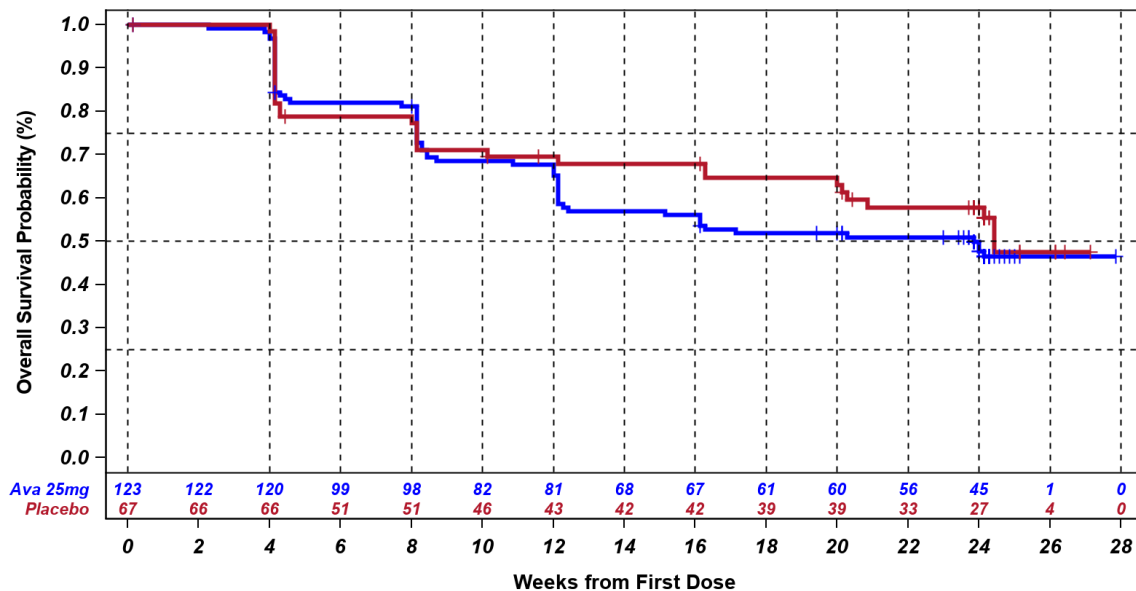


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verbesserung des „SF-12 – MCS“ um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite in der PP-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Figure 04a

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT**4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PIONEER (BLU-285-2203)	<p><u>Definition:</u> Ein UE war jedes unerwünschte, medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels beim Menschen, unabhängig ob es als arzneimittelbedingt angesehen wurde oder nicht. Ein UE (auch als unerwünschte Erfahrung bezeichnet) konnte jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (z. B. ein abnormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenhängt, ohne dass eine Beurteilung der Kausalität möglich war. Ein UE konnte bei jeder Anwendung des Arzneimittels (z. B. Off-Label-Use, Anwendung in Kombination mit einem anderen Arzneimittel) und bei jedem Verabreichungsweg, jeder Formulierung oder Dosis, einschließlich einer Überdosierung, auftreten. Als Überdosierung galt jede Dosis, die höher ist als die vorgesehene Dosis [7].</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Alle UE wurden mit der MedDRA Version 25.0 kodiert. Der Schweregrad aller UE, einschließlich klinisch signifikanter behandlungsbedingter Laboranomalien, wurde nach den CTCAE Version 5.0, des National Cancer Institute NCI eingestuft.</p> <p>Für Teil 2 der PIONEER-Studie wurden UE als alle UE definiert, die zwischen Teil 2 D1 und einem Tag vor Teil 3 D1 auftraten, wenn der Patient zu Teil 3 übergewechselt war, oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis, wenn der Patient nicht zu Teil 3 gewechselt war [5].</p> <p>Die Überwachung von UE wurde während der gesamten Studie durchgeführt. UE, SUE und schwere Ereignisse vor der Behandlung wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erfasst. Darüber hinaus wurden alle SUE, die > 30 Tage nach der Behandlung auftreten, ebenfalls gemeldet.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u> Für die PIONEER-Studie werden die folgenden Gesamtraten zur PP-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE • SUE • UE nach Schweregrad • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE, die zum Tod führen • UE nach SOC und PT • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT • SUE nach SOC und PT • UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT (nur deskriptiv) • UESI • Schwerwiegende UESI • UESI nach Schweregrad • Ödeme CMQ • Ödeme CMQ nach Schweregrad

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> Schwerwiegende Ödeme CMQ Ödeme CMQ, die zum Therapieabbruch führen unabhängig von der Kausalität <p>Für jegliche UE erfolgt zudem eine Detaildarstellung der häufigsten UE ($\geq 10\%$) nach SOC und PT. Zudem erfolgt gemäß VerFO eine zusätzliche Detaildarstellung der UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, wenn UE bei $\geq 1\%$ und mindestens 10 Patienten aufgetreten sind.</p> <p>Für UE, die zum Therapieabbruch führten, UESI, nicht-schwere UESI, Ödeme CMQ und nicht-schwere Ödeme CMQ werden alle Ereignisse für SOC und PT dargestellt.</p> <p>Laut VerFO soll zudem eine zusätzliche Detaildarstellung der häufigsten schweren UE und SUE ($\geq 5\%$), den schweren und schwerwiegenden UESI, und den schweren und schwerwiegenden Ödemen CMQ nach SOC und PT erfolgen. Hierfür werden keine separaten Ergebnisse dargestellt, da zu wenige bzw. keine Ereignisse in diesen Kategorien vorkamen. Zudem wird auf eine Darstellung von erkrankungsbezogenen Ereignissen verzichtet, da im Rahmen der ISM keine erkrankungsbezogenen Ereignisse aufgetreten sind.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PIONEER (BLU-285-2203)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Die UE wurden mithilfe der MedDRA Version 25.0 kodiert und die Schwere anhand der CTCAE, Version 5.0 eingeteilt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Sicherheit ist somit als niedrig zu bewerten.

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

4.3.1.3.1.4.1.1 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – RCT

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
jegliche UE					
Avapritinib + BSC	123	114 (92,7)	1,022 [0,328; 3,182]	1,002 [0,921; 1,090]	0,001 [-0,077; 0,079]
Pbo + BSC	67	62 (92,5)	0,971	0,971	0,971
SUE					
Avapritinib + BSC	123	6 (4,9)	0,378 [0,125; 1,141]	0,409 [0,148; 1,128]	-0,071 [-0,157; 0,016]
Pbo + BSC	67	8 (11,9)	0,075	0,084	0,109
nicht-schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2)					
Avapritinib + BSC	123	114 (92,7)	1,246 [0,424; 3,664]	1,018 [0,930; 1,114]	0,016 [-0,066; 0,099]
Pbo + BSC	67	61 (91,0)	0,689	0,698	0,697
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Avapritinib + BSC	123	26 (21,1)	1,015 [0,489; 2,108]	1,012 [0,568; 1,802]	0,002 [-0,119; 0,124]
Pbo + BSC	67	14 (20,9)	0,969	0,969	0,969
UE, die zum Therapieabbruch führen					
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)	0,541 [0,033; 8,790]	0,545 [0,035; 8,570]	-0,007 [-0,040; 0,026]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,661	0,666	0,687
UE, die zum Tod führen					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
<p>Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Diese sind definiert als alle UE, die zwischen Teil 2 D1 und einem Tag vor Teil 3 D1 aufgetreten sind, oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis, wenn der Patient nicht in Teil 3 übergewechselt ist.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population. b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 entsprechen einer höheren Chance, dass das Ereignis mit Avapritinib auftritt als mit Placebo. OR wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und RR und RD wurden mit dem Zwei-Stichproben-t-Test berechnet. d: Die p-Werte sind für alle drei Effektschätzer angegeben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.3.1.1.2a</p>					

Für die Endpunkte jegliche UE, SUE, nicht-schwere UE, schwere UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führen, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede basierend auf dem RR identifiziert werden (siehe Tabelle 4-67). UE, die zum Tod führen, traten weder im Avapritinib + BSC noch im Pbo + BSC-Arm auf (siehe Tabelle 4-67).

4.3.1.3.1.4.1.2 UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ – RCT

Tabelle 4-68: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Avapritinib + BSC	123	27 (22,0)	1,065 [0,514; 2,204]	1,051 [0,592; 1,863]	0,011 [-0,111; 0,132]
Pbo + BSC	67	14 (20,9)	0,866	0,866	0,865
Übelkeit					
Avapritinib + BSC	123	18 (14,6)	0,977 [0,423; 2,258]	0,980 [0,480; 2,001]	-0,003 [-0,109; 0,103]
Pbo + BSC	67	10 (14,9)	0,957	0,957	0,957
Diarrhoe					
Avapritinib + BSC	123	15 (12,2)	1,190 [0,460; 3,081]	1,167 [0,501; 2,721]	0,017 [-0,076; 0,111]
Pbo + BSC	67	7 (10,4)	0,719	0,720	0,714
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Avapritinib + BSC	123	17 (13,8)	1,183 [0,482; 2,905]	1,158 [0,528; 2,540]	0,019 [-0,080; 0,118]
Pbo + BSC	67	8 (11,9)	0,714	0,715	0,709
COVID-19					
Avapritinib + BSC	123	17 (13,8)	1,183 [0,482; 2,905]	1,158 [0,528; 2,540]	0,019 [-0,080; 0,118]
Pbo + BSC	67	8 (11,9)	0,714	0,715	0,709
Erkrankungen des Nervensystems					
Avapritinib + BSC	123	33 (26,8)	1,078 [0,547; 2,128]	1,057 [0,639; 1,750]	0,015 [-0,116; 0,145]
Pbo + BSC	67	17 (25,4)	0,828	0,828	0,827
Kopfschmerzen					
Avapritinib + BSC	123	24 (19,5)	0,918 [0,438; 1,921]	0,934 [0,519; 1,681]	-0,014 [-0,134; 0,106]
Pbo + BSC	67	14 (20,9)	0,820	0,819	0,821

SOC PT	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
Schwindelgefühl					
Avapritinib + BSC	123	14 (11,4)	1,306 [0,477; 3,572]	1,271 [0,512; 3,154]	0,024 [-0,064; 0,113]
Pbo + BSC	67	6 (9,0)	0,603	0,605	0,591
<p>Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Ein Patient bei dem mehrere UEs innerhalb desselben PT/SOC auftreten, wird nur einmal dafür gezählt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 entsprechen einer höheren Chance, dass das Ereignis mit Avapritinib auftritt als mit Placebo. OR wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und RR und RD wurden mit dem Zwei-Stichproben-t-Test berechnet.</p> <p>d: Die p-Werte sind für alle drei Effektschätzer angegeben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.3.1.2.1.2a</p>					

Bei der Detaildarstellung der UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ (siehe Tabelle 4-68) traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf.

4.3.1.3.1.4.1.3 UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ und ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm – RCT

Tabelle 4-69: Ergebnisse für UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ und ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Avapritinib + BSC	123	27 (22,0)	1,065 [0,514; 2,204]	1,051 [0,592; 1,863]	0,011 [-0,111; 0,132]
Pbo + BSC	67	14 (20,9)	0,866	0,866	0,865
Übelkeit					
Avapritinib + BSC	123	18 (14,6)	0,977 [0,423; 2,258]	0,980 [0,480; 2,001]	-0,003 [-0,109; 0,103]
Pbo + BSC	67	10 (14,9)	0,957	0,957	0,957
Diarrhoe					
Avapritinib + BSC	123	15 (12,2)	1,190 [0,460; 3,081]	1,167 [0,501; 2,721]	0,017 [-0,076; 0,111]
Pbo + BSC	67	7 (10,4)	0,719	0,720	0,714
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Avapritinib + BSC	123	21 (17,1)	1,518 [0,633; 3,643]	1,430 [0,670; 3,051]	0,051 [-0,051; 0,154]
Pbo + BSC	67	8 (11,9)	0,347	0,355	0,325
Fatigue					
Avapritinib + BSC	123	12 (9,8)	1,341 [0,451; 3,981]	1,307 [0,481; 3,553]	0,023 [-0,059; 0,105]
Pbo + BSC	67	5 (7,5)	0,597	0,599	0,583
Ödem peripher					
Avapritinib + BSC	123	11 (8,9)	2,095 [0,564; 7,789]	1,997 [0,577; 6,912]	0,045 [-0,026; 0,155]
Pbo + BSC	67	3 (4,5)	0,260	0,275	0,216
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Avapritinib + BSC	123	17 (13,8)	1,183 [0,482; 2,905]	1,158 [0,528; 2,540]	0,019 [-0,080; 0,118]
Pbo + BSC	67	8 (11,9)	0,714	0,715	0,709

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

SOC PT	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
COVID-19					
Avapritinib + BSC	123	17 (13,8)	1,183 [0,482; 2,905]	1,158 [0,528; 2,540]	0,019 [-0,080; 0,118]
Pbo + BSC	67	8 (11,9)	0,714	0,715	0,709
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes					
Avapritinib + BSC	123	11 (8,9)	1,218 [0,405; 3,665]	1,198 [0,435; 3,305]	0,015 [-0,066; 0,095]
Pbo + BSC	67	5 (7,5)	0,726	0,727	0,719
Arthralgie					
Avapritinib + BSC	123	11 (8,9)	1,218 [0,405; 3,665]	1,198 [0,435; 3,305]	0,015 [-0,066; 0,095]
Pbo + BSC	67	5 (7,5)	0,726	0,727	0,719
Erkrankungen des Nervensystems					
Avapritinib + BSC	123	33 (26,8)	1,078 [0,547; 2,128]	1,057 [0,639; 1,750]	0,015 [-0,116; 0,145]
Pbo + BSC	67	17 (25,4)	0,828	0,828	0,827
Kopfschmerzen					
Avapritinib + BSC	123	24 (19,5)	0,918 [0,438; 1,921]	0,934 [0,519; 1,681]	-0,014 [-0,134; 0,106]
Pbo + BSC	67	14 (20,9)	0,820	0,819	0,821
Schwindelgefühl					
Avapritinib + BSC	123	14 (11,4)	1,306 [0,477; 3,572]	1,271 [0,512; 3,154]	0,024 [-0,064; 0,113]
Pbo + BSC	67	6 (9,0)	0,603	0,605	0,591
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Avapritinib + BSC	123	10 (8,1)	1,097 [0,359; 3,354]	1,089 [0,388; 3,056]	0,007 [-0,073; 0,086]
Pbo + BSC	67	5 (7,5)	0,871	0,871	0,869
Pruritus					
Avapritinib + BSC	123	10 (8,1)	1,097 [0,359; 3,354]	1,089 [0,388; 3,056]	0,007 [-0,073; 0,086]
Pbo + BSC	67	5 (7,5)	0,871	0,871	0,869

SOC PT	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
Gefäßerkrankungen					
Avapritinib + BSC	123	11 (8,9)	3,192 [0,686; 14,849]	2,996 [0,684; 13,121]	0,060 [-0,005; 0,124]
Pbo + BSC	67	2 (3,0)	0,120	0,145	0,072
Flush					
Avapritinib + BSC	123	11 (8,9)	3,192 [0,686; 14,849]	2,996 [0,684; 13,121]	0,060 [-0,005; 0,124]
Pbo + BSC	67	2 (3,0)	0,120	0,145	0,072
<p>Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Ein Patient bei dem mehrere UEs innerhalb desselben PT/SOC auftreten, wird nur einmal dafür gezählt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 entsprechen einer höheren Chance, dass das Ereignis mit Avapritinib auftritt als mit Placebo. OR wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und RR und RD wurden mit dem Zwei-Stichproben-t-Test berechnet.</p> <p>d: Die p-Werte sind für alle drei Effektschätzer angegeben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.3.1.2.1.1.1.2a</p>					

Bei der Detaildarstellung der UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ und ≥ 10 Patienten in einem Behandlungsarm (siehe Tabelle 4-69) traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf.

4.3.1.3.1.4.1.4 SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ – RCT

In der PP-Population traten keine SUE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auf [52].

4.3.1.3.1.4.1.5 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ – RCT

In der PP-Population traten keine schweren UE nach SOC und PT mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auf [52].

4.3.1.3.1.4.1.6 UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv) – RCT

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	N^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n^b (%)
Erkrankungen des Herzens		
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)
Pbo + BSC	67	0 (0,0)
Palpitationen		
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)
Pbo + BSC	67	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)
Pbo + BSC	67	1 (1,5)
Diarrhoe		
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)
Pbo + BSC	67	1 (1,5)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)
Pbo + BSC	67	1 (1,5)
Thoraxschmerz nicht-kardialen Ursprungs		
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)
Pbo + BSC	67	0 (0,0)
generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes		
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)
Pbo + BSC	67	1 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems		
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)
Pbo + BSC	67	1 (1,5)

SOC PT	N^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n^b (%)
<i>Schwindelgefühl</i>		
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)
Pbo + BSC	67	0 (0,0)
<i>Kopfschmerzen</i>		
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)
Pbo + BSC	67	1 (1,5)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums</i>		
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)
Pbo + BSC	67	0 (0,0)
<i>Dyspnoe</i>		
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)
Pbo + BSC	67	0 (0,0)
<i>Gefäßerkrankungen</i>		
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)
Pbo + BSC	67	0 (0,0)
<i>Hypertonie</i>		
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)
Pbo + BSC	67	0 (0,0)
<p>Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb desselben SOC/PT, wird nur einmal dafür gezählt. a: Anzahl der Patienten in der PP-Population. b: Anzahl der Patienten mit Ereignis. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.3.1.8.2a</p>		

In beiden Behandlungsarmen führten die aufgetretenen UE bei jeweils einem Patienten zum Therapieabbruch. Bei dem Patienten aus dem Avapritinib + BSC-Arm traten UE aus den SOC „Erkrankungen des Herzens“, „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums“ und „Gefäßerkrankungen“ auf. Bei dem Patienten aus dem Pbo + BSC-Arm kamen UE aus den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ vor (siehe Tabelle 4-70).

4.3.1.3.1.4.1.7 Gesamtraten der UESI nach SOC und PT – RCT

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Gesamtraten der UESI nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
UESI – kognitive Effekte					
Avapritinib + BSC	123	4 (3,3)	0,717 [0,156; 3,303]	0,726 [0,167; 3,150]	-0,012 [-0,071; 0,046]
Pbo + BSC	67	3 (4,5)			
schwerwiegende UESI – kognitive Effekte					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.] 0,174	n.e. [n.e.; n.e.] n.e.	-0,015 [-0,044; 0,014] 0,314
Pbo + BSC	67	1 (1,5)			
nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) – kognitive Effekte					
Avapritinib + BSC	123	4 (3,3)	1,092 [0,195; 6,126]	1,089 [0,205; 5,794]	0,003 [-0,049; 0,054]
Pbo + BSC	67	2 (3,0)			
schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) – kognitive Effekte					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.] 0,174	n.e. [n.e.; n.e.] n.e.	-0,015 [-0,044; 0,014] 0,314
Pbo + BSC	67	1 (1,5)			
UESI – intrakranielle Blutungen					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.	n.a. [n.a.; n.a.] n.a.
Pbo + BSC	67	0 (0,0)			

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
schwerwiegende UESI – intrakranielle Blutungen					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.
nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) – intrakranielle Blutungen					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.
schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) – intrakranielle Blutungen					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.
<p>Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb desselben PT/Kategorie, wird nur einmal dafür gezählt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 entsprechen einer höheren Chance, dass das Ereignis mit Avapritinib auftritt als mit Placebo. OR wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und RR und RD wurden mit dem Zwei-Stichproben-t-Test berechnet.</p> <p>d: Die p-Werte sind für alle drei Effektschätzer angegeben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.3.1.1.2a</p>					

Für den Endpunkt UESI konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede basierend auf dem RR identifiziert werden (siehe Tabelle 4-71).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Gesamtraten der UESI nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
kognitive Effekte					
Avapritinib + BSC	123	4 (3,3)	0,717 [0,156; 3,303]	0,726 [0,167; 3,150]	-0,012 [-0,071; 0,046]
Pbo + BSC	67	3 (4,5)	0,668	0,669	0,682
Erinnerungsvermögen eingeschränkt					
Avapritinib + BSC	123	2 (1,6)	1,091 [0,097; 12,257]	1,089 [0,101; 11,794]	0,001 [-0,035; 0,038]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,944	0,944	0,943
Amnesie					
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	0,008 [-0,008; 0,024]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	0,459	n.e.	0,315
Stimmungsänderung					
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	0,008 [-0,008; 0,024]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	0,459	n.e.	0,315
geistige Beeinträchtigung					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	-0,015 [-0,044; 0,014]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,174	n.e.	0,314
Gemütszustand verändert					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	-0,015 [-0,044; 0,014]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,174	n.e.	0,314
<p>Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb desselben PT/Kategorie, wird nur einmal dafür gezählt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 entsprechen einer höheren Chance, dass das Ereignis mit Avapritinib auftritt als mit Placebo. OR wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und RR und RD wurden mit dem Zwei-Stichproben-t-Test berechnet.</p> <p>d: Die p-Werte sind für alle drei Effektschätzer angegeben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.3.1.11.1.2a</p>					

In der PP-Population waren für die Gesamtraten der UESI nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC aufgetreten. Für die weiteren 12 PT (kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Somnolenz, Sprechstörung, Delirium, Halluzination, Agitiertheit, Persönlichkeitsveränderung, Demenz, Psychose, Desorientiertheit, Enzephalopathie) aus der Kategorie „kognitive Effekte“ und der Kategorie „intrakranielle Blutungen“ waren in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse vorgekommen [52].

4.3.1.3.1.4.1.8 Detaildarstellung der schwerwiegenden UESI nach SOC und PT – RCT

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Detaildarstellung der schwerwiegenden UESI nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
kognitive Effekte					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	-0,015 [-0,044; 0,014]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,174	n.e.	0,314
Gemütszustand verändert					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	-0,015 [-0,044; 0,014]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,174	n.e.	0,314
<p>Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb desselben PT/Kategorie, wird nur einmal dafür gezählt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 entsprechen einer höheren Chance, dass das Ereignis mit Avapritinib auftritt als mit Placebo. OR wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und RR und RD wurden mit dem Zwei-Stichproben-t-Test berechnet.</p> <p>d: Die p-Werte sind für alle drei Effektschätzer angegeben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.3.1.12.1.2a</p>					

Bei den schwerwiegenden UESI nach SOC und PT waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der PP-Population aufgetreten. Es wurde nur im Pbo + BSC-Arm in der Kategorie „kognitive Effekte“ im PT „Gemütszustand verändert“ ein Ereignis während der Studie verzeichnet. In allen weiteren PT der Kategorie „kognitive Effekte“ und der Kategorie „intrakranielle Blutungen“ kamen keine Ereignisse vor [52].

4.3.1.3.1.4.1.9 Detaildarstellung der nicht-schweren UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) nach SOC und PT – RCT

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Detaildarstellung der nicht-schweren UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
kognitive Effekte					
Avapritinib + BSC	123	4 (3,3)	1,092 [0,195; 6,126]	1,089 [0,205; 5,794]	0,003 [-0,049; 0,054]
Pbo + BSC	67	2 (3,0)	0,920	0,920	0,919
Erinnerungsvermögen eingeschränkt					
Avapritinib + BSC	123	2 (1,6)	1,091 [0,097; 12,257]	1,089 [0,101; 11,794]	0,001 [-0,035; 0,038]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,944	0,944	0,943
Amnesie					
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	0,008 [-0,008; 0,024]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	0,459	n.e.	0,315
Stimmungsänderung					
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	0,008 [-0,008; 0,024]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	0,459	n.e.	0,315
geistige Beeinträchtigung					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	-0,015 [-0,044; 0,014]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,174	n.e.	0,314
<p>Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb desselben PT/Kategorie, wird nur einmal dafür gezählt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 entsprechen einer höheren Chance, dass das Ereignis mit Avapritinib auftritt als mit Placebo. OR wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und RR und RD wurden mit dem Zwei-Stichproben-t-Test berechnet.</p> <p>d: Die p-Werte sind für alle drei Effektschätzer angegeben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.3.1.11.2.2a</p>					

Bei der Detaildarstellung der nicht-schweren UESI (CTCAE ≤ 2) nach SOC und PT waren in der PP-Population keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC aufgetreten (siehe Tabelle 4-74). Für die weiteren 13 PT (kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Somnolenz, Sprechstörung, Delirium, Halluzination, Agitiertheit, Persönlichkeitsveränderung, Demenz, Psychose, Desorientiertheit, Enzephalopathie, Gemütszustand verändert) aus der Kategorie „kognitive Effekte“ und in der Kategorie „intrakranielle Blutungen“ wurden in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse verzeichnet [52].

4.3.1.3.1.4.1.10 Detaildarstellung der schweren UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT – RCT

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Detaildarstellung der schweren UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SOC PT	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
kognitive Effekte					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	-0,015 [-0,044; 0,014]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,174	n.e.	0,314
Gemütszustand verändert					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	-0,015 [-0,044; 0,014]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,174	n.e.	0,314
<p>Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb desselben PT/Kategorie, wird nur einmal dafür gezählt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 entsprechen einer höheren Chance, dass das Ereignis mit Avapritinib auftritt als mit Placebo. OR wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und RR und RD wurden mit dem Zwei-Stichproben-t-Test berechnet.</p> <p>d: Die p-Werte sind für alle drei Effektschätzer angegeben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.3.1.11.3.2a</p>					

In der PP-Population war nur im Pbo + BSC-Arm ein schweres UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Kategorie „kognitive Effekte“ im PT „Gemütszustand verändert“ aufgetreten. In allen weiteren 16 PT der Kategorie „kognitive Effekte“ und der Kategorie „intrakranielle Blutungen“ wurden keine Ereignisse in beiden Behandlungsarmen verzeichnet [52].

4.3.1.3.1.4.1.11 Gesamtraten der Ödeme CMQ nach PT – RCT

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Gesamtraten der Ödeme CMQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
Ödeme CMQ					
Avapritinib + BSC	123	34 (27,6)	2,817 [1,219; 6,510] 0,013	2,315 [1,138; 4,710] 0,021	0,157 [0,046; 0,268] 0,005
Pbo + BSC	67	8 (11,9)			
schwerwiegende Ödeme CMQ					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.
nicht-schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2)					
Avapritinib + BSC	123	34 (27,6)	2,817 [1,219; 6,510] 0,013	2,315 [1,138; 4,710] 0,021	0,157 [0,046; 0,268] 0,005
Pbo + BSC	67	8 (11,9)			
schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Ödeme CMQ, die zum Therapieabbruch führen					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a. [n.a.; n.a.]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	n.a.	n.a.	n.a.
<p>Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb desselben PT, wird nur einmal dafür gezählt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 entsprechen einer höheren Chance, dass das Ereignis mit Avapritinib auftritt als mit Placebo. OR wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und RR und RD wurden mit dem Zwei-Stichproben-t-Test berechnet.</p> <p>d: Die p-Werte sind für alle drei Effektschätzer angegeben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.3.1.1.2a</p>					

Für die Gesamtraten der Ödeme CMQ in der PP-Population (siehe Tabelle 4-76) wurde nur bei den Ödemen CMQ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC beobachtet. Es traten bei 27,6 % der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 11,9 % der Patienten im Pbo + BSC-Arm ein Ödem CMQ auf (RR [95 %-KI]: 2,315 [1,138; 4,710]; p = 0,021). Bei allen aufgetretenen Ödemen handelte es sich um ein nicht-schweres Ödem CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2).

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Gesamtraten der Ödeme CMQ nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
Ödem peripher					
Avapritinib + BSC	123	11 (8,9)	2,095 [0,564; 7,789]	1,997 [0,577; 6,912]	0,045 [-0,026; 0,115]
Pbo + BSC	67	3 (4,5)	0,260	0,275	0,261
Periorbitalödem					
Avapritinib + BSC	123	9 (7,3)	2,566 [0,538; 12,237]	2,451 [0,545; 11,019]	0,043 [-0,018; 0,105]
Pbo + BSC	67	2 (3,0)	0,222	0,242	0,167
Gesichtsödem					
Avapritinib + BSC	123	9 (7,3)	5,211 [0,646; 42,047]	4,902 [0,635; 37,870]	0,058 [0,004; 0,113]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,086	0,127	0,036
Augenlidödem					
Avapritinib + BSC	123	5 (4,1)	2,797 [0,320; 24,446]	2,724 [0,325; 22,834]	0,026 [-0,020; 0,071]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,333	0,356	0,267
Flüssigkeitsretention					
Avapritinib + BSC	123	2 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	0,016 [-0,006; 0,039]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	0,294	n.e.	0,154
Schwellung des Augenlids					
Avapritinib + BSC	123	2 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	0,016 [-0,006; 0,039]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	0,294	n.e.	0,154

PT	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
Augenödem					
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)	0,541 [0,033; 8,790]	0,545 [0,035; 8,570]	-0,007 [-0,040; 0,026]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,661	0,666	0,687
generalisiertes Ödem					
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	0,008 [-0,008; 0,024]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	0,459	n.e.	0,315
Ödem					
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	0,008 [-0,008; 0,024]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	0,459	n.e.	0,315
Schwellung des Auges					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	-0,015 [-0,044; 0,014]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,174	n.e.	0,314
<p>Alle UE sind behandlungsbedingte UE. Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb desselben PT, wird nur einmal dafür gezählt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 entsprechen einer höheren Chance, dass das Ereignis mit Avapritinib auftritt als mit Placebo. OR wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und RR und RD wurden mit dem Zwei-Stichproben-t-Test berechnet.</p> <p>d: Die p-Werte sind für alle drei Effektschätzer angegeben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.3.1.16.1.2a</p>					

In der PP-Population wurden für die Ödeme CMQ nach PT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC verzeichnet (siehe Tabelle 4-77). Für alle weiteren PT „Bauchdeckenödem, Kapillarlecksyndrom, übermäßige Gewichtszunahme zwischen Dialysen, Gravitationsödem, Hydrämie, Hypervolämie, lokalisiertes Ödem, nicht eindrückbares Ödem, Blasenbildung durch Ödem, Schwellung um die Augenhöhle, Ödem an der Stomastelle, schwellendes Gesicht und Eingeweidenödem“ traten keine Ereignisse auf [52]. Bei allen aufgetretenen Ödemen CMQ nach PT handelte es sich um nicht-schwere Ödeme (CTCAE-Grad ≤ 2) (siehe auch nachfolgende Tabelle 4-78 in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.13).

4.3.1.3.1.4.1.12 Detaildarstellung schwerwiegende Ödeme CMQ nach PT – RCT

In der PP-Population traten in beiden Behandlungsarmen keine schwerwiegenden Ödeme CMQ nach PT auf [52].

4.3.1.3.1.4.1.13 Detaildarstellung nicht-schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2) nach PT – RCT

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Detaildarstellung nicht-schwerer Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2) nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
Ödem peripher					
Avapritinib + BSC	123	11 (8,9)	2,095 [0,564; 7,789]	1,997 [0,577; 6,912]	0,045 [-0,026; 0,115]
Pbo + BSC	67	3 (4,5)	0,260	0,275	0,261
Periorbitalödem					
Avapritinib + BSC	123	9 (7,3)	2,566 [0,538; 12,237]	2,451 [0,545; 11,019]	0,043 [-0,018; 0,105]
Pbo + BSC	67	2 (3,0)	0,222	0,242	0,167
Gesichtsödem					
Avapritinib + BSC	123	9 (7,3)	5,211 [0,646; 42,047]	4,902 [0,635; 37,870]	0,058 [0,004; 0,113]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,086	0,127	0,036
Augenlidödem					
Avapritinib + BSC	123	5 (4,1)	2,797 [0,320; 24,446]	2,724 [0,325; 22,834]	0,026 [-0,020; 0,071]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,333	0,356	0,267
Flüssigkeitsretention					
Avapritinib + BSC	123	2 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	0,016 [-0,006; 0,039]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	0,294	n.e.	0,154
Schwellung des Augenlids					
Avapritinib + BSC	123	2 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	0,016 [-0,006; 0,039]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	0,294	n.e.	0,154
Augenödem					
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)	0,541 [0,033; 8,790]	0,545 [0,035; 8,570]	-0,007 [-0,040; 0,026]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,661	0,666	0,687

PT	N ^a	Anteil der Patienten mit Ereignis n ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert ^d		
generalisiertes Ödem					
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	0,008 [-0,008; 0,024]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	0,459	n.e.	0,315
Ödem					
Avapritinib + BSC	123	1 (0,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	0,008 [-0,008; 0,024]
Pbo + BSC	67	0 (0,0)	0,459	n.e.	0,315
Schwellung des Auges					
Avapritinib + BSC	123	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	-0,015 [-0,044; 0,014]
Pbo + BSC	67	1 (1,5)	0,174	n.e.	0,314
<p>Ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb desselben PT, wird nur einmal dafür gezählt.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Anzahl der Patienten mit Ereignis.</p> <p>c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 entsprechen einer höheren Chance, dass das Ereignis mit Avapritinib auftritt als mit Placebo. OR wurde mit dem Chi-Quadrat-Test und RR und RD wurden mit dem Zwei-Stichproben-t-Test berechnet.</p> <p>d: Die p-Werte sind für alle drei Effektschätzer angegeben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.3.1.16.2.1.2a</p>					

4.3.1.3.1.4.1.14 Detaildarstellung Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT – RCT

In der PP-Population traten in beiden Behandlungsarmen keine schweren Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT auf [52].

4.3.1.3.1.4.1.15 Zeit bis zum Auftreten von Ödemen CMQ

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten von Ödemen CMQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Avapritinib + BSC		Pbo + BSC		Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC
	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n/N ^a (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^b	HR ^c [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum Auftreten von Ödemen CMQ	34/123 (27,6)	- [-; -]	8/67 (11,9)	6,3 [-; -]	2,515 [1,164; 5,435] 0,0190
<p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten der Ödem-CMQ ist definiert als der Zeitraum zwischen Tag 1 der Avapritinib-/Placebo-Behandlung und dem ersten Auftreten der Ödeme CMQ. Bei Patienten ohne Ödeme CMQ wird die Zeit bis zum ersten Auftreten mindestens zum Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments + 30 Tage, am Cut-off-Datum, am Todesdatum oder am Datum des Studienendes zensiert.</p> <p>a: Anzahl der Patienten in der PP-Population.</p> <p>b: Mediane Zeit bis zum Auftreten von Ödemen CMQ wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet.</p> <p>c: Das Hazard Ratio (HR) wurde anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. HR < 1 deutet darauf hin, dass Avapritinib während einer Zeiteinheit eine geringere Ereigniswahrscheinlichkeit aufweist als Placebo.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.3.1.16.6.2a</p>					

In der PP-Population trat für die Zeit bis zum Auftreten von Ödemen CMQ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Avapritinib + BSC auf (HR [95 %-KI]: 2,515 [1,164; 5,435]; p = 0,0190).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

Für die Wirksamkeitsendpunkte der PIONEER-Studie wurden folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Altersgruppe (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Nordamerika vs. Europa)
- Land (Belgien, Kanada, Schweiz, Deutschland, Dänemark, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweden, USA)
- ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer)
- Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
- ECOG PS Status (0 oder 1 vs. 2+)
- vorherige TKI-Therapie (ja vs. nein)

Für die Sicherheitsendpunkte der PIONEER-Studie wurden hingegen folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Altersgruppe (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Nordamerika vs. Europa)
- Land (Belgien, Kanada, Schweiz, Deutschland, Dänemark, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweden, USA)
- ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer)
- Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline (< 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml)
- Anzahl der Baseline BSC (< 4 vs. ≥ 4)
- vorherige zytoreduktive Therapie (ja vs. nein)
- Baseline Opioid Gebrauch (ja vs. nein)

In Tabelle 4-80 wird zunächst die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Bei allen Subgruppenanalysen handelt es sich um präspezifizierte Analysen. Die p-Interaktionswerte für alle Wirksamkeitsendpunkte werden in Tabelle 4-81 und für die Sicherheitsendpunkte in Tabelle 4-82 präsentiert. Wurden in einer Subgruppe anhand des Interaktionstest und einem p-Wert von $< 0,05$ (Beleg) statistisch signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt, werden die Einzelergebnisse dieser Subgruppenanalyse auf Endpunktebene im vorliegenden Dossier detailliert dargestellt. Die Einzelergebnisse finden sich gegliedert nach den Subgruppenmerkmalen in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.5. Auf eine Darstellung der Interaktionsergebnisse zu den UE nach SOC und PT wird gemäß VerfO verzichtet, da keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation vorlagen.

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

Tabelle 4-80 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	ECOG PS Status	vorherige TKI-Therapie	Anzahl der Baseline BSC	vorherige zytoreduktive Therapie	Baseline Opioid Gebrauch
Studie											
ISM-SAF											
PIONEER	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
Serum-Tryptasewerte											
PIONEER	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
KIT-D816V-MAF											
PIONEER	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
Anteil der MC im KM											
PIONEER	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
EQ-5D-5L VAS											
PIONEER	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
PGIC/PGIS											
PIONEER	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
BSC-Gebrauch											
PIONEER	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
Mastozytose auf der Haut											
PIONEER	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-
MC-QoL											
PIONEER	•	•	•	•	•	•	•	•	-	-	-

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

Endpunkt Studie	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum- Tryptasekonzentration zur Baseline	ECOG PS Status	vorherige TKI- Therapie	Anzahl der Baseline BSC	vorherige zytoreduktive Therapie	Baseline Opioid Gebrauch
SF-12											
PIONEER	●	●	●	●	●	●	●	●	-	-	-
UE											
PIONEER	●	●	●	●	●	●	-	-	●	●	●
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. -: Subgruppenanalyse nicht geplant und nicht durchgeführt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>											

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-81 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsanalysen je Endpunkt für die PP-Population der Studie PIONEER

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	ECOG PS Status	vorherige TKI-Therapie
	Morbidität							
ISM-SAF								
Mittlere Veränderung zur Baseline								
TSS	0,013	0,077	0,962	n.d. ^a	0,780	0,028	0,650	0,601
GI-Domäne	0,102	0,297	0,346	n.d. ^a	0,714	0,009	0,952	0,391
Haut-Domäne	0,101	0,206	0,974	n.d. ^a	0,209	0,215	0,585	0,482
neurokognitives Symptomcluster	0,109	0,070	0,603	n.d. ^a	0,880	0,063	0,997	0,620
Knochenschmerzen	0,005	0,146	0,359	n.d. ^a	0,982	0,197	0,491	0,484
Bauchschmerzen	0,119	0,020	0,519	n.d. ^a	0,892	0,026	0,741	0,168
Übelkeit	0,165	0,427	0,259	n.d. ^a	0,570	0,038	0,704	0,462
Flecken auf der Haut	0,188	0,373	0,409	n.d. ^a	0,861	0,008	0,923	0,864
Juckreiz	0,113	0,240	0,611	n.d. ^a	0,184	0,460	0,749	0,319
Hitzewallungen	0,219	0,272	0,795	n.d. ^a	0,123	0,995	0,353	0,404
Erschöpfung	0,001	0,038	0,586	n.d. ^a	0,847	0,194	0,238	0,804
Schwindelgefühl	0,348	0,280	0,158	n.d. ^a	0,360	0,198	0,639	0,645
Gehirnnebel	0,118	0,136	0,873	n.d. ^a	0,758	0,075	0,719	0,813
Kopfschmerzen	0,118	0,042	0,945	n.d. ^a	0,744	0,104	0,881	0,584

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

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	ECOG PS Status	vorherige TKI-Therapie
	Diarrhoe Anzahl	0,361	0,282	0,889	n.d. ^a	0,401	0,084	0,869
Diarrhoe	0,253	0,653	0,564	n.d. ^a	0,838	0,026	0,391	0,954
Leit- (schwerstes) Symptom	0,044	0,148	0,798	n.d. ^a	0,973	0,056	0,363	0,888
Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster	0,015	0,377	0,966	n.d. ^a	0,531	0,032	0,829	0,860
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des TSS								
≥ 50 %ige Reduktion	0,976	0,883	0,176	> 0,999	0,968	0,434	0,982	0,976
≥ 30 %ige Reduktion	0,962	0,126	0,819	0,993	0,370	0,126	0,681	0,868
Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der Skalenspannweite								
TSS (≥ 16,5 Punkte)	0,967	0,063	0,650	> 0,999	0,098	0,001	0,939	0,840
GI-Domäne (≥ 4,5 Punkte)	0,048	0,599	0,340	0,977	0,062	0,001	0,653	0,713
Haut-Domäne (≥ 4,5 Punkte)	0,966	0,526	0,712	0,990	0,960	0,069	0,996	0,857
neurokognitives Symptomcluster (≥ 4,5 Punkte)	0,209	0,043	0,367	> 0,999	0,623	0,069	0,555	0,901
Serum-Tryptasekonzentration								
Veränderung zur Baseline	0,002	0,609	0,405	n.d. ^a	0,423	0,006	0,882	0,802
≥ 50 %ige Reduktion	0,997	> 0,999	> 0,999	> 0,999	> 0,999	0,997	> 0,999	> 0,999

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

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	ECOG PS Status	vorherige TKI-Therapie
	KIT-D816V-MAF							
Veränderung zur Baseline	0,002	0,346	0,361	n.d. ^a	0,383	0,243	0,268	0,949
≥ 50 %ige Reduktion	0,950	0,039	0,390	> 0,999	0,316	0,978	0,977	0,979
Anteil der MC im KM								
Veränderung zur Baseline	0,492	0,919	0,223	n.d. ^a	0,557	0,763	0,561	0,725
≥ 50 %ige Reduktion	0,942	0,065	0,239	0,955	0,457	0,894	0,262	0,501
EQ-5D-5L VAS								
Veränderung zur Baseline	0,028	0,159	0,611	n.d. ^a	0,504	0,905	0,083	0,184
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (≥ 15 Punkte)	0,973	0,750	0,466	> 0,999	0,245	0,812	0,982	0,971
PGIC								
Veränderung zur Baseline								
Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten	0,012	0,210	0,635	n.d. ^a	0,543	0,051	0,906	0,310
Grad der Veränderung	0,010	0,615	0,346	n.d. ^a	0,561	0,030	0,780	0,187

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

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	ECOG PS Status	vorherige TKI-Therapie
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung								
Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (≥ 5)	0,964	0,262	0,758	n.d. ^a	0,691	0,412	0,522	0,978
Grad der Veränderung ($\leq 1,5$)	0,978	0,982	0,965	n.d. ^a	0,979	0,971	0,977	0,996
PGIS								
Veränderung zur Baseline	0,320	0,827	0,510	n.d. ^a	0,471	0,041	0,213	0,457
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (15 % der Skalenspannweite)	0,226	0,695	0,261	n.d. ^a	0,654	0,156	0,412	0,631
BSC-Gebrauch								
Anteil der Patienten mit einer Reduktion oder Absetzen der BSC-Medikamente bei C7D1	0,124	0,523	0,651	n.d. ^a	0,195	0,999	0,968	0,115

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

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	ECOG PS Status	vorherige TKI-Therapie
Mastozytose auf der Haut								
Veränderung zur Baseline								
am stärksten betroffene Region	0,746	0,654	0,464	n.d. ^a	0,586	0,675	0,739	0,583
hinterer Oberschenkel	0,702	0,285	0,215	n.d. ^a	0,849	0,972	0,946	0,104
hinterer Torso	0,409	0,731	0,413	n.d. ^a	0,448	0,800	0,861	0,365
vorderer Oberschenkel	0,618	0,038	0,341	n.d. ^a	0,756	0,932	0,818	0,004
vorderer Torso	0,714	0,258	0,382	n.d. ^a	0,413	> 0,999	0,851	0,177
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
MC-QoL								
Veränderung zur Baseline								
Gesamtscore	0,018	0,909	0,626	n.d. ^a	0,911	0,221	0,567	0,118
Symptome	0,009	0,870	0,388	n.d. ^a	0,437	0,215	0,400	0,215
soziales Leben/Funktionieren	0,072	0,759	0,701	n.d. ^a	0,605	0,263	0,610	0,375
Emotionen	0,082	0,800	0,855	n.d. ^a	0,639	0,247	0,777	0,070
Haut	0,099	0,415	0,729	n.d. ^a	0,670	0,943	0,927	0,068
Juckreiz	0,021	0,434	0,905	n.d. ^a	0,938	0,501	0,409	0,247
Hautrötung/-schwellungen	0,279	0,821	0,798	n.d. ^a	0,476	0,579	0,893	0,143
Flushepisoden	0,560	0,171	0,349	n.d. ^a	0,742	0,317	0,405	0,113

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

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	ECOG PS Status	vorherige TKI-Therapie
Diarrhoe	0,652	0,797	0,102	n.d. ^a	0,214	0,249	0,259	0,068
Müdigkeit/Abgeschlagenheit	0,034	0,613	0,557	n.d. ^a	0,572	0,377	0,446	0,358
Kopfschmerzen	0,045	0,501	0,306	n.d. ^a	0,898	0,104	0,800	0,870
Muskel- oder Gelenkschmerzen	0,008	0,805	0,954	n.d. ^a	0,143	0,502	0,199	0,171
Konzentrationsschwierigkeiten	0,354	0,871	0,389	n.d. ^a	0,893	0,848	0,389	0,746
Schule/Studium/Beruf	0,518	0,563	0,444	n.d. ^a	0,426	0,952	0,906	0,907
Sport/körperliche Betätigung	0,001	0,766	0,703	n.d. ^a	0,875	0,238	0,397	0,569
Schlaf	0,015	0,255	0,435	n.d. ^a	0,931	0,051	0,990	0,182
Sexualität	0,414	0,996	0,515	n.d. ^a	0,181	0,966	0,010	0,784
Freizeitgestaltung	0,506	0,934	0,721	n.d. ^a	0,804	0,565	0,645	0,701
soziale Beziehungen	0,152	0,612	0,160	n.d. ^a	0,796	0,975	0,673	0,332
tagsüber müde	0,026	0,915	0,839	n.d. ^a	0,498	0,994	0,788	0,905
Auswahl der Nahrungsmittel	0,899	0,863	0,290	n.d. ^a	0,718	0,357	0,856	0,623
weniger leistungsfähig	0,180	0,802	0,797	n.d. ^a	0,601	0,917	0,739	0,697
belastet durch Symptome	0,007	0,269	0,433	n.d. ^a	0,429	0,112	0,289	0,043
Wahl der Kleidung	0,028	0,792	0,609	n.d. ^a	0,444	0,305	0,870	0,418

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

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	ECOG PS Status	vorherige TKI-Therapie
	allergischer Schock	0,140	0,705	0,013	n.d. ^a	0,308	0,354	0,589
falsche Therapie	0,435	0,924	0,804	n.d. ^a	0,622	0,441	0,789	0,469
unwohl in der Öffentlichkeit	0,702	0,891	0,269	n.d. ^a	0,556	0,147	0,394	0,459
Verschlechterung der Mastozytose	0,056	0,364	0,365	n.d. ^a	0,575	0,797	0,709	0,034
antriebslos	0,351	0,799	0,988	n.d. ^a	0,945	0,502	0,648	0,449
allein mit der Erkrankung	0,501	0,953	0,741	n.d. ^a	0,535	0,504	0,370	0,245
beunruhigt	0,120	0,505	0,607	n.d. ^a	0,476	0,166	0,765	0,048
traurig	0,417	0,836	0,903	n.d. ^a	0,530	0,399	0,320	0,301
SF-12								
Veränderung zur Baseline								
physische Funktionsfähigkeit	0,273	0,550	0,160	n.d. ^a	0,981	0,762	0,574	0,549
physische Rollenfunktion	0,450	0,629	0,801	n.d. ^a	0,697	0,813	0,397	0,197
körperliche Schmerzen	0,439	0,459	0,531	n.d. ^a	0,904	0,391	0,325	0,659
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	0,751	0,759	0,054	n.d. ^a	0,505	0,035	0,760	0,222
Vitalität	0,294	0,795	0,604	n.d. ^a	0,346	0,632	0,360	0,166
soziale Funktionsfähigkeit	0,951	0,206	0,587	n.d. ^a	0,422	0,736	0,250	0,088
emotionale Rollenfunktion	0,705	0,790	0,498	n.d. ^a	0,086	0,644	0,191	0,722

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

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	ECOG PS Status	vorherige TKI-Therapie
mentale Gesundheit	0,993	0,117	0,064	n.d. ^a	0,914	0,667	0,111	0,501
PCS	0,229	0,611	0,374	n.d. ^a	0,730	0,401	0,930	0,273
MCS	0,989	0,808	0,246	n.d. ^a	0,188	0,597	0,784	0,305
Zeit bis zur Verbesserung (> 15 % der Skalenspannweite)								
PCS (> 9,1 Punkte)	0,503	0,683	0,456	n.d. ^a	0,872	0,577	0,518	0,980
MCS (> 8,5 Punkte)	0,080	0,517	0,294	n.d. ^a	0,067	0,768	0,282	0,521
a: Das Kriterium „Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe“ ist nicht erfüllt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

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

Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der Sicherheitsanalysen je Endpunkt für die PP-Population der Studie PIONEER

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	Anzahl der Baseline BSC	vorherige zytoreduktive Therapie	Baseline Opioid Gebrauch
UE									
Gesamtrate									
jegliche UE	> 0,999	0,499	0,455	n.d. ^a	0,301	0,593	0,895	0,960	0,951
SUE	n.d. ^a	0,948	n.d. ^a	n.d. ^a	0,961	0,156	0,671	0,662	0,942
nicht-schwere UE (CTCAE-Grad ≤ 2)	0,998	0,898	0,340	n.d. ^a	0,217	0,700	0,597	0,825	0,948
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,962	0,971	0,881	n.d. ^a	0,655	0,013	0,968	0,516	0,943
UE, die zum Therapieabbruch führen					n.d. ^a				
UE, die zum Tod führen					n.a. ^b				
UE nach SOC und PT									
UE nach SOC und PT					n.d. ^c				
SUE nach SOC und PT									
SUE nach SOC und PT					n.a. ^b				
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT									
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT					n.a. ^b				

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

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	Anzahl der Baseline BSC	vorherige zytoreduktive Therapie	Baseline Opioid Gebrauch
UESI									
UESI – kognitive Effekte					n.d. ^a				
schwerwiegende UESI – kognitive Effekte					n.d. ^a				
nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) – kognitive Effekte					n.d. ^a				
schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) – kognitive Effekte					n.d. ^a				
UESI – intrakranielle Blutungen					n.a. ^b				
schwerwiegende UESI – intrakranielle Blutungen					n.a. ^b				
nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) – intrakranielle Blutungen					n.a. ^b				
schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) – intrakranielle Blutungen					n.a. ^b				

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

Endpunkt	Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	Anzahl der Baseline BSC	vorherige zytoreduktive Therapie	Baseline Opioid Gebrauch
Ödeme CMQ									
Ödeme CMQ	0,936	0,864	0,300	n.d. ^a	0,983	0,508	0,341	0,963	0,409
schwerwiegende Ödeme CMQ					n.a. ^b				
nicht-schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2)	0,936	0,864	0,300	n.d. ^a	0,983	0,508	0,341	0,963	0,409
Schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≥ 3)					n.a. ^b				
Ödeme CMQ, die zum Therapieabbruch führen					n.a. ^b				
Ödeme CMQ nach PT^d									
PT: Ödem peripher	0,950	0,656	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	0,516	n.d. ^a	0,965	0,954
PT: Periorbitalödem	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	0,973	n.d. ^a	0,958	0,963
nicht-schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2) nach PT^d									
PT: Ödem peripher	0,950	0,656	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	0,516	n.d. ^a	0,965	0,954
PT: Periorbitalödem	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	0,973	n.d. ^a	0,958	0,963
schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT									
schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT ^d					n.a. ^b				
Zeit bis zum Auftreten von Ödemen CMQ	n.a.	0,824	0,366	n.a.	0,926	0,568	0,397	n.a.	0,551

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

Endpunkt										
Altersgruppe	Geschlecht	Region	Land	ISM-Status zur Baseline	Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline	Anzahl der Baseline BSC	vorherige zytoreduktive Therapie	Baseline Opioid Gebrauch		
<p>a: Kriterium „Eine Subgruppenkategorie mit mind. 10 Ereignissen“ ist nicht erfüllt. b: Nicht auswertbar, da bereits in der Hauptanalyse keine Ereignisse aufgetreten sind. c: Keine statistisch signifikanten Ereignisse in der Hauptanalyse. d: In allen weiteren PT der Ödeme CMQ sind keine Ereignisse aufgetreten oder das Kriterium „Eine Subgruppenkategorie mit mind. 10 Ereignissen“ ist nicht erfüllt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

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

4.3.1.3.2.1 Altersgruppe

Tabelle 4-83: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Altersgruppe“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
ISM-SAF								
TSS^g								
Interaktionsterm p^e = 0,013								
Baseline								
< 65 Jahre	117/117	53,36 (17,635)	-	56/56	56,71 (19,156)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	52,45 (13,170)	-	11/11	42,42 (9,984)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	106/117	35,85 (20,152)	-16,13 (1,769)	51/56	45,05 (21,452)	-10,38 (2,421)	-5,74 [-10,99; -0,49] 0,032	-0,32 [-0,66; 0,02]
≥ 65 Jahre	6/6	19,13 (15,553)	-39,25 (6,920)	10/11	39,53 (13,506)	-6,93 (4,786)	-32,31 [-44,08; -20,55] < 0,0001	-1,93 [-3,63; -0,88]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Knochenschmerzen^e								
Interaktionsterm p^e = 0,005								
Baseline								
< 65 Jahre	117/117	5,58 (2,445)	-	56/56	5,92 (2,254)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	6,12 (1,315)	-	11/11	3,65 (2,432)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	109/117	4,13 (2,822)	-1,21 (0,218)	52/56	5,01 (2,684)	-0,71 (0,299)	-0,50 [-1,14; 0,15] 0,131	-0,22 [-0,56; 0,11]
≥ 65 Jahre	6/6	1,94 (1,571)	-3,35 (1,272)	10/11	3,39 (2,584)	-0,04 (0,880)	-3,31 [-5,47; -1,15] 0,006	-1,08 [-2,46; -0,07]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Erschöpfung^g								
Interaktionsterm p^e = 0,001								
Baseline								
< 65 Jahre	117/117	6,94 (2,019)	-	56/56	7,03 (1,991)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	7,03 (1,316)	-	11/11	5,53 (1,609)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	109/117	5,17 (2,614)	-1,66 (0,231)	52/56	5,80 (2,612)	-1,15 (0,318)	-0,51 [-1,19; 0,18] 0,148	-0,21 [-0,55; 0,12]
≥ 65 Jahre	6/6	2,77 (1,968)	-4,41 (1,689)	10/11	5,53 (1,817)	0,09 (1,168)	-4,50 [-7,37; -1,62] 0,005	-1,10 [-2,49; -0,09]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Leit- (schwerstes) Symptom^h								
Interaktionsterm p^e = 0,044								
Baseline								
< 65 Jahre	117/117	7,91 (1,545)	-	56/56	8,00 (1,546)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	8,06 (1,425)	-	11/11	8,24 (1,806)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	109/117	5,71 (2,519)	-2,15 (0,240)	52/56	6,77 (2,495)	-1,23 (0,330)	-0,91 [-1,63; -0,20] 0,012	-0,37 [-0,71; -0,04]
≥ 65 Jahre	6/6	3,27 (2,984)	-7,87 (1,747)	10/11	6,71 (3,347)	-3,61 (1,208)	-4,26 [-7,23; -1,29] 0,009	-1,01 [-2,37; 0,00]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster^h								
Interaktionsterm p^e = 0,015								
Baseline								
< 65 Jahre	117/117	18,31 (5,564)	-	56/56	18,94 (5,688)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	20,57 (4,892)	-	11/11	21,00 (6,756)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	109/117	11,64 (6,484)	-6,32 (0,632)	52/56	15,54 (6,924)	-3,04 (0,870)	-3,28 [-5,16; -1,41] < 0,001	-0,50 [-0,85; -0,17]
≥ 65 Jahre	6/6	6,27 (7,791)	-18,31 (3,721)	10/11	18,64 (8,911)	-5,63 (2,574)	-12,68 [-19,00; -6,35] < 0,001	-1,41 [-2,90; -0,39]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Serum-Tryptasekonzentrationⁱ								
Interaktionsterm p^e = 0,002								
Baseline								
< 65 Jahre	117/117	55,50 (52,627)	-	56/56	59,47 (73,807)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	85,43 (61,841)	-	11/11	110,51 (66,401)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	110/117	30,26 (41,193)	-18,98 (3,344)	51/56	64,28 (90,123)	10,90 (4,619)	-29,88 [-39,83; -19,94] < 0,0001	-0,86 [-1,22; -0,53]
≥ 65 Jahre	6/6	27,58 (41,443)	-151,23 (67,961)	9/11	140,10 (138,463)	9,66 (44,789)	-160,89 [-282,40; -39,37] 0,014	-1,03 [-2,44; 0,01]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
KIT-D816V-MAFⁱ								
Interaktionsterm p^e = 0,002								
Baseline								
< 65 Jahre	117/117	2,312 (6,0264)	-	56/56	2,546 (6,7650)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	5,437 (4,9978)	-	11/11	9,902 (9,7664)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	108/117	1,543 (4,8779)	-0,82 (0,200)	49/56	2,146 (5,1869)	0,13 (0,277)	-0,95 [-1,55; -0,35] 0,002	-0,46 [-0,81; -0,13]
≥ 65 Jahre	6/6	1,887 (1,7070)	-4,59 (2,541)	9/11	9,479 (10,7983)	0,36 (1,674)	-4,94 [-9,49; -0,40] 0,036	-0,84 [-2,20; 0,20]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
EQ-5D-5L VAS^{ij}								
Interaktionsterm p^e = 0,028								
Baseline								
< 65 Jahre	113/117	56,0 (17,53)	-	53/56	52,7 (17,80)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	48,5 (10,07)	-	11/11	69,4 (10,27)	-	-	-
C7D1^f								
< 65 Jahre	101/117	63,3 (19,35)	7,45 (2,048)	46/56	53,2 (20,34)	1,87 (2,928)	5,58 [-0,51; 11,66] 0,072	0,27 [-0,08; 0,63]
≥ 65 Jahre	6/6	68,3 (8,80)	22,96 (8,626)	10/11	66,0 (15,11)	-3,84 (5,965)	26,80 [12,14; 41,47] 0,002	1,29 [0,27; 2,74]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
PGICⁱ								
Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten								
Interaktionsterm p^e = 0,012								
C2D1								
< 65 Jahre	113/117	3,3 (1,67)	-	52/56	2,7 (1,48)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	3,0 (1,41)	-	11/11	2,3 (1,49)	-	-	-
C7D1^f								
< 65 Jahre	105/117	4,2 (1,72)	4,12 (0,205)	48/56	2,9 (1,92)	2,86 (0,287)	1,26 [0,65; 1,88] < 0,0001	0,61 [0,27; 0,97]
≥ 65 Jahre	6/6	5,8 (0,75)	7,11 (1,010)	10/11	2,2 (1,55)	3,07 (0,698)	4,04 [2,32; 5,76] < 0,001	1,66 [0,63; 3,24]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Grad der Veränderung								
Interaktionsterm p^e = 0,010								
Baseline								
< 65 Jahre	113/117	4,3 (1,54)	-	52/56	4,4 (1,21)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	4,5 (2,26)	-	11/11	4,8 (0,87)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	105/117	3,7 (1,81)	3,66 (0,201)	48/56	4,7 (1,60)	4,58 (0,282)	-0,92 [-1,53; -0,32] 0,003	-0,45 [-0,81; -0,11]
≥ 65 Jahre	6/6	2,7 (2,58)	2,75 (1,438)	10/11	6,0 (0,94)	6,02 (0,995)	-3,27 [-5,72; -0,83] 0,013	-0,94 [-2,28; 0,07]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
MC-QoL^{i,j}								
Gesamtscore								
Interaktionsterm p^e = 0,018								
Baseline								
< 65 Jahre	113/117	59,29 (15,650)	-	54/56	59,34 (16,956)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	58,64 (12,321)	-	11/11	52,95 (16,875)	-	-	-
C7D1^f								
< 65 Jahre	101/117	39,98 (22,568)	-16,42 (2,019)	47/56	48,38 (21,574)	-7,63 (2,828)	-8,79 [-14,77; -2,81] 0,004	-0,44 [-0,80; -0,09]
≥ 65 Jahre	6/6	22,38 (7,734)	-43,75 (8,549)	10/11	47,50 (17,151)	-9,24 (5,912)	-34,51 [-49,05; -19,98] < 0,001	-1,67 [-3,26; -0,64]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Symptome								
Interaktionsterm p^e = 0,009								
Baseline								
< 65 Jahre	113/117	67,13 (14,972)	-	54/56	66,92 (17,126)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	66,20 (10,455)	-	11/11	51,01 (15,776)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	101/117	48,12 (23,104)	-16,21 (2,136)	47/56	55,38 (22,173)	-8,37 (2,991)	-7,84 [-14,17; -1,52] 0,015	-0,37 [-0,73; -0,02]
≥ 65 Jahre	6/6	28,70 (5,172)	-45,46 (8,783)	10/11	47,50 (13,637)	-8,90 (6,074)	-36,56 [-51,50; -21,63] < 0,001	-1,72 [-3,33; -0,69]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Juckreiz								
Interaktionsterm p^e = 0,021								
Baseline								
< 65 Jahre	113/117	2,3 (1,08)	-	54/56	2,8 (1,13)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	2,8 (1,33)	-	11/11	2,8 (1,17)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	101/117	1,3 (0,98)	-0,83 (0,132)	47/56	2,2 (1,14)	-0,48 (0,184)	-0,34 [-0,73; 0,05] 0,083	-0,26 [-0,62; 0,08]
≥ 65 Jahre	6/6	1,0 (0,00)	-2,07 (0,764)	10/11	2,9 (0,99)	-0,23 (0,528)	-1,84 [-3,14; -0,54] 0,009	-1,00 [-2,35; 0,01]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Müdigkeit/Abgeschlagenheit								
Interaktionsterm p^e = 0,034								
Baseline								
< 65 Jahre	113/117	3,3 (0,87)	-	54/56	3,2 (0,90)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	3,0 (0,89)	-	11/11	2,7 (0,90)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	101/117	2,4 (1,12)	-0,75 (0,128)	47/56	2,6 (1,12)	-0,61 (0,179)	-0,14 [-0,51; 0,24] 0,478	-0,11 [-0,46; 0,24]
≥ 65 Jahre	6/6	1,5 (0,84)	-2,09 (1,059)	10/11	2,6 (0,97)	-0,45 (0,732)	-1,64 [-3,44; 0,16] 0,070	-0,64 [-1,89; 0,39]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Kopfschmerzen								
Interaktionsterm p^e = 0,045								
Baseline								
< 65 Jahre	113/117	2,2 (1,06)	-	54/56	2,3 (1,08)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	1,7 (0,52)	-	11/11	1,2 (0,87)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	101/117	1,7 (1,09)	-0,45 (0,120)	47/56	1,9 (1,05)	-0,39 (0,168)	-0,06 [-0,41; 0,30] 0,744	-0,05 [-0,40; 0,30]
≥ 65 Jahre	6/6	0,5 (0,55)	-1,83 (0,448)	10/11	1,1 (1,10)	-0,17 (0,310)	-1,67 [-2,43; -0,91] < 0,001	-1,54 [-3,08; -0,52]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Muskel- oder Gelenkschmerzen								
Interaktionsterm p^e = 0,008								
Baseline								
< 65 Jahre	113/117	2,8 (1,16)	-	54/56	2,9 (1,12)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	3,0 (0,63)	-	11/11	2,0 (1,18)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	101/117	2,2 (1,17)	-0,43 (0,128)	47/56	2,3 (1,19)	-0,43 (0,179)	0,00 [-0,38; 0,38] 0,990	0,00 [-0,35; 0,35]
≥ 65 Jahre	6/6	1,2 (0,75)	-2,11 (0,751)	10/11	2,0 (1,25)	-0,38 (0,519)	-1,74 [-3,01; -0,46] 0,012	-0,96 [-2,30; 0,05]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Sport/körperliche Betätigung								
Interaktionsterm p^e = 0,001								
Baseline								
< 65 Jahre	113/117	2,6 (1,32)	-	54/56	2,7 (1,21)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	3,2 (0,75)	-	11/11	1,6 (1,21)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	101/117	1,8 (1,38)	-0,78 (0,155)	47/56	2,3 (1,27)	-0,46 (0,218)	-0,32 [-0,78; 0,14] 0,170	-0,21 [-0,56; 0,14]
≥ 65 Jahre	6/6	1,0 (0,89)	-2,98 (0,594)	10/11	1,8 (1,32)	-0,23 (0,411)	-2,75 [-3,76; -1,74] < 0,0001	-1,92 [-3,60; -0,87]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Schlaf								
Interaktionsterm p^e = 0,015								
Baseline								
< 65 Jahre	113/117	2,4 (1,10)	-	54/56	2,4 (1,33)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	3,0 (0,89)	-	11/11	2,1 (1,58)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	101/117	1,7 (1,30)	-0,64 (0,140)	47/56	2,0 (1,34)	-0,18 (0,196)	-0,46 [-0,87; -0,05] 0,030	-0,33 [-0,69; 0,02]
≥ 65 Jahre	6/6	1,0 (0,89)	-2,91 (1,176)	10/11	2,2 (1,32)	-0,70 (0,813)	-2,21 [-4,21; -0,21] 0,033	-0,78 [-2,07; 0,24]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
tagsüber müde								
Interaktionsterm p^e = 0,026								
Baseline								
< 65 Jahre	113/117	2,9 (1,03)	-	54/56	3,0 (0,95)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	3,2 (0,41)	-	11/11	2,8 (0,75)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	101/117	2,2 (1,21)	-0,63 (0,126)	47/56	2,5 (1,17)	-0,42 (0,176)	-0,21 [-0,58; 0,16] 0,260	-0,17 [-0,52; 0,18]
≥ 65 Jahre	6/6	1,5 (0,84)	-2,01 (0,748)	10/11	2,7 (0,82)	-0,46 (0,518)	-1,55 [-2,82; -0,28] 0,021	-0,86 [-2,17; 0,16]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
belastet durch Symptome								
Interaktionsterm p^e = 0,007								
Baseline								
< 65 Jahre	113/117	3,1 (0,95)	-	54/56	3,1 (0,92)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	3,3 (0,82)	-	11/11	3,0 (1,00)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	101/117	2,0 (1,27)	-1,01 (0,135)	47/56	2,4 (1,33)	-0,59 (0,189)	-0,41 [-0,81; -0,02] 0,042	-0,31 [-0,66; 0,04]
≥ 65 Jahre	6/6	0,8 (0,75)	-3,17 (0,705)	10/11	2,6 (1,35)	-0,99 (0,487)	-2,18 [-3,38; -0,99] 0,002	-1,28 [-2,73; -0,27]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Wahl der Kleidung								
Interaktionsterm p^e = 0,028								
Baseline								
< 65 Jahre	113/117	1,8 (1,51)	-	54/56	2,2 (1,38)	-	-	-
≥ 65 Jahre	6/6	2,5 (0,55)	-	11/11	2,6 (1,75)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 65 Jahre	101/117	1,3 (1,37)	-0,25 (0,157)	47/56	1,9 (1,53)	-0,02 (0,220)	-0,24 [-0,70; 0,23] 0,313	-0,15 [-0,50; 0,19]
≥ 65 Jahre	6/6	0,3 (0,52)	-2,39 (0,751)	10/11	2,4 (1,26)	-0,12 (0,519)	-2,26 [-3,54; -0,99] 0,002	-1,25 [-2,68; -0,24]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
<p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse. b: Anzahl der Patienten in der PP-Population. c: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde. d: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. e: Die zweiseitigen p-Werte für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe stammen aus einem ANCOVA-Modell mit Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml), Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer), Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe im Modell. f: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht. g: Der Baseline-Score ist definiert, als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS von C1D-14 bis C1D-1. Der CxD1-Score ist definiert als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS vor der CxD1-Visite. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores zwischen C1D-14 und C1D-1 fehlen, gilt der Baseline-Score dieses Patienten als fehlend. Wenn bei einem Patienten 14 Tage vor der CxD1-Visite mehr als 7 Tage fehlen, wird der CxD1-Score für den Patienten als fehlend betrachtet. Bei Patienten mit hochdosierter Steroideinnahme (> 20 mg/d Prednison oder äquivalent) innerhalb von 7 Tagen vor CxD1 oder an mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen C1D1 und C7D1 wird der CxD1-Score als fehlend betrachtet und von der ANCOVA-Analyse ausgeschlossen. h: Der "Leitsymptom" bzw. der "Leit-Domänen/Symptomcluster" Score beziehen sich auf das individuelle Symptom bzw. die Domänen/Symptomcluster mit dem höchsten Score zur Baseline bei jedem Patienten. Wenn ein Patient mehrere Leit- (schwerste) Symptome bzw. Leitdomäne/Symptomcluster aufweist, wird für die Zusammenfassung der Durchschnitt der Veränderung zur Baseline verwendet. i: Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an C1D1 in Teil 2 der Studie. j: Angegeben ist die Anzahl der Patienten in der Analyse, bei denen sowohl ein Wert zur Baseline als auch ein Wert zum jeweiligen Zyklus vorliegt. Patienten ohne Wert zur Baseline werden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.1.2.2.1a, Tabelle 35.2.2.3.2.1a, Tabelle 35.2.2.4.2.2.1a, Tabelle 35.2.2.4.4.2.1a, Tabelle 35.2.3.2.2.1a, Tabelle 35.2.4.1.2.1a, Tabelle35.2.9.2.2.1a, Tabelle35.2.7.2.1a, Tabelle 35.2.8.2.1a und Tabelle 35.2.12.2.1a</p>								

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Altersgruppe“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Behandlung	Anteil der Patienten mit Ereignis bis C7D1 n ^a /N ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^c [95 %-KI]	RD ^c [95 %-KI]
			p-Wert		
ISM-SAF					
Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der Skalenspannweite – GI-Domäne					
Interaktionsterm p^d = 0,048					
< 65 Jahre	Avapritinib + BSC	41/117 (35,0)	0,77 [0,37; 1,59] 0,427	0,86 [0,58; 1,26] > 0,999	-0,06 [-0,22; 0,09] 0,438
	Pbo + BSC	24/56 (42,9)			
≥ 65 Jahre	Avapritinib + BSC	4/6 (66,7)	n.e. [1,54; n.e.] 0,011	n.e. [n.e.; n.e.] n.e.	0,73 [0,40; 1,00] < 0,0001
	Pbo + BSC	1/11 (9,1)			
<p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl der Patienten aus der PP-Population mit dem Subgruppenmerkmal. c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo. Der zweiseitige p-Wert basiert für das OR auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für das RR auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen relativen Risikos und für das RD auf dem Mantel-Haenszel-Test. Alle drei Tests wurden für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. d: Die zweiseitigen p-Werte für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe stammen aus logistischen Regressionsmodellen mit Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml), Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer), Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe im Modell.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.2.2.3.2a</p>					

Für die mittlere Veränderung der Endpunkte „ISM-SAF – TSS“, „ISM-SAF – Knochenschmerzen“, „ISM-SAF – Erschöpfung“, „ISM-SAF – Leit- (schwerstes) Symptom“, „ISM-SAF – Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster“, „Serum-Tryptasekonzentration“, „KIT-D816V-MAF“, „EQ-5D-5L VAS“, „PGIC – Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten“, „PGIC – Grad der Veränderung“, „MC-QoL – Gesamtscore“, „MC-QoL – Symptome“, „MC-QoL – Juckreiz“, „MC-QoL – Müdigkeit/Abgeschlagenheit“, „MC-QoL – Kopfschmerzen“, „MC-QoL – Muskel- oder Gelenkschmerzen“, „MC-QoL – Sport/körperliche Betätigung“, „MC-QoL – Schlaf“, „MC-QoL – tagsüber müde“, „MC-QoL – belastet durch Symptome“ und „MC-QoL – Wahl der Kleidung“ konnten für das Subgruppenmerkmal „Altersgruppe“ gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Für den Endpunkt „ISM-SAF – Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der Skalenspannweite – GI-Domäne“ konnte für das Subgruppenmerkmal „Altersgruppe“ ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Altersgruppe“ ausgegangen.

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

4.3.1.3.2.2 Geschlecht

Tabelle 4-85: Ergebnisse der mittleren Veränderung der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
ISM-SAF								
Bauchschmerzen^g								
Interaktionsterm p^e = 0,020								
Baseline								
männlich	35/35	3,81 (2,022)	-	15/15	5,02 (2,576)	-	-	-
weiblich	88/88	4,30 (2,244)	-	52/52	3,93 (2,334)	-	-	-
C7D1 ^f								
männlich	34/35	2,38 (1,813)	-1,22 (0,370)	15/15	2,85 (2,259)	-2,00 (0,542)	0,78 [-0,44; 2,00] 0,207	0,36 [-0,25; 1,00]
weiblich	81/88	2,49 (2,388)	-1,65 (0,252)	47/52	2,91 (2,349)	-0,88 (0,306)	-0,77 [-1,43; -0,11] 0,023	-0,35 [-0,72; 0,01]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Erschöpfung^g								
Interaktionsterm p^e = 0,038								
Baseline								
männlich	35/35	6,10 (1,754)	-	15/15	6,92 (2,129)	-	-	-
weiblich	88/88	7,28 (1,982)	-	52/52	6,75 (1,983)	-	-	-
C7D1 ^f								
männlich	34/35	4,79 (2,023)	-1,25 (0,362)	15/15	5,23 (2,725)	-1,55 (0,530)	0,30 [-0,90; 1,50] 0,616	0,14 [-0,48; 0,77]
weiblich	81/88	5,15 (2,855)	-2,00 (0,301)	47/52	5,93 (2,417)	-0,74 (0,365)	-1,26 [-2,04; -0,47] 0,002	-0,47 [-0,85; -0,12]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Kopfschmerzen^g								
Interaktionsterm p^e = 0,042								
Baseline								
männlich	35/35	3,47 (2,321)	-	15/15	4,60 (2,701)	-	-	-
weiblich	88/88	4,66 (2,465)	-	52/52	4,15 (2,725)	-	-	-
C7D1 ^f								
männlich	34/35	2,46 (2,112)	-1,03 (0,321)	15/15	3,18 (2,625)	-1,45 (0,471)	0,41 [-0,65; 1,47] 0,438	0,22 [-0,40; 0,85]
weiblich	81/88	2,95 (2,493)	-1,69 (0,252)	47/52	3,38 (2,635)	-0,79 (0,306)	-0,90 [-1,56; -0,24] 0,008	-0,41 [-0,78; -0,05]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Mastozytose auf der Haut^h								
vorderer Oberschenkel								
Interaktionsterm p^e = 0,038								
Baseline								
männlich	17/35	7,3 (9,18)	-	8/15	24,1 (34,40)	-	-	-
weiblich	47/88	8,2 (17,93)	-	27/52	17,6 (27,90)	-	-	-
C7D1^f								
männlich	12/35	7,6 (9,61)	-0,01 (5,712)	5/15	23,6 (32,78)	-8,13 (8,085)	8,11 [-10,49; 26,71] 0,363	0,40 [-0,68; 1,61]
weiblich	36/88	6,5 (16,32)	-2,40 (1,468)	14/52	15,3 (29,60)	1,98 (2,114)	-4,39 [-9,12; 0,34] 0,068	-0,50 [-1,17; 0,11]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
<p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse. b: Anzahl der Patienten in der PP-Population. c: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde. d: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. e: Die zweiseitigen p-Werte für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe stammen aus einem ANCOVA-Modell mit Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml), Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer), Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe im Modell. f: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht. g: Der Baseline-Score ist definiert, als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS von C1D-14 bis C1D-1. Der CxD1-Score ist definiert als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS vor der CxD1-Visite. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores zwischen C1D-14 und C1D-1 fehlen, gilt der Baseline-Score dieses Patienten als fehlend. Wenn bei einem Patienten 14 Tage vor der CxD1-Visite mehr als 7 Tage fehlen, wird der CxD1-Score für den Patienten als fehlend betrachtet. Bei Patienten mit hochdosierter Steroideinnahme (> 20 mg/d Prednison oder äquivalent) innerhalb von 7 Tagen vor CxD1 oder an mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen C1D1 und C7D1 wird der CxD1-Score als fehlend betrachtet und von der ANCOVA-Analyse ausgeschlossen. h: Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an C1D1 in Teil 2 der Studie.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.2.3.2.2a und Tabelle 35.2.11.4.2.2a</p>								

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Geschlecht“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Behandlung	Anteil der Patienten mit Ereignis bis C7D1 n ^a /N ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]
			p-Wert		
ISM-SAF					
Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der Skalenspannweite – neurokognitives Symptomcluster					
Interaktionsterm p^d = 0,043					
männlich	Avapritinib + BSC	8/35 (22,9)	0,35 [0,06; 1,90]	0,55 [0,25; 1,19]	-0,19 [-0,45; 0,08]
	Pbo + BSC	6/15 (40,0)	0,155	> 0,999	0,167
weiblich	Avapritinib + BSC	39/88 (44,3)	2,18. [0,97; 4,97.]	1,64 [0,99; 2,72]	0,17 [0,01; 0,34]
	Pbo + BSC	14/52 (26,9)	0,043	0,054	0,033
KIT-D816V-MAF					
≥ 50 %ige Reduktion					
Interaktionsterm p^c = 0,039					
männlich	Avapritinib + BSC	20/30 (66,7)	5,67 [1,02; 34,83]	2,84 [0,98; 8,19]	0,39 [0,10; 0,68]
	Pbo + BSC	3/14 (21,4)	0,024	0,053	0,008
weiblich	Avapritinib + BSC	50/73 (68,5)	265,20 [17,98; 6038,36]	41,65 [4,60; 377,08]	0,68 [0,57; 0,79]
	Pbo + BSC	1/47 (2,1)	< 0,0001	< 0,001	< 0,0001
<p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl der Patienten aus der PP-Population mit dem Subgruppenmerkmal. c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo. Der zweiseitige p-Wert basiert für das OR auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für das RR auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen relativen Risikos und für das RD auf dem Mantel-Haenszel-Test. Alle drei Tests wurden für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. d: Die zweiseitigen p-Werte für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe stammen aus logistischen Regressionsmodellen mit Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml), Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer), Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe im Modell.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.2.2.3.2a und Tabelle 35.2.4.3.2a</p>					

Für die mittlere Veränderung der Endpunkte „ISM-SAF – Bauchschmerzen“, „ISM-SAF – Erschöpfung“, „ISM-SAF – Kopfschmerzen“ und „Mastozytose auf der Haut – vorderer Oberschenkel“ konnten für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ nicht-gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Für den Endpunkt „ISM-SAF – Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der Skalenspannweite – neurokognitives Symptomcluster“ konnte für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ein nicht-gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht-gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte konnte im Rahmen des zugrundeliegenden Dossiers jedoch nicht festgestellt werden.

Für den Endpunkt „KIT-D816V-MAF – ≥ 50 %ige Reduktion“ konnte ein gleichgerichteter Effekt beobachtet werden.

Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ ausgegangen.

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

4.3.1.3.2.3 Region

Tabelle 4-87: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
MC-QoL								
allergischer Schock								
Interaktionsterm p^e = 0,013								
Baseline ^f								
Nordamerika	49/52	1,9 (1,25)	-	30/32	2,0 (1,43)	-	-	-
Europa	70/71	1,7 (1,37)	-	35/35	1,5 (1,01)	-	-	-
C7D1 ^g								
Nordamerika	41/52	1,0 (1,02)	-0,93 (0,174)	23/32	1,1 (1,08)	-1,18 (0,218)	0,25 [-0,21; 0,70] 0,286	0,22 [-0,29; 0,75]
Europa	66/71	1,0 (1,26)	-0,56 (0,151)	34/35	1,5 (1,13)	0,07 (0,201)	-0,63 [-1,07; -0,19] 0,005	-0,52 [-0,95; -0,10]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
<p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse. b: Anzahl der Patienten in der PP-Population. c: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde. d: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. e: Die zweiseitigen p-Werte für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe stammen aus einem ANCOVA-Modell mit Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml), Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer), Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe im Modell. f: Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an CID1 in Teil 2 der Studie. Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht. g: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.12.2.3a</p>								

Für die mittlere Veränderung des Endpunktes „MC-QoL – allergischer Schock“ konnte für das Subgruppenmerkmal „Region“ ein nicht-gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht-gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte konnte im Rahmen des zugrundeliegenden Dossiers jedoch nicht festgestellt werden.

Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Region“ ausgegangen.

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

4.3.1.3.2.4 Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline

Tabelle 4-88: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
ISM-SAF								
TSS^g								
Interaktionsterm p^e = 0,028								
Baseline								
< 20 ng/ml	26/26	54,02 (20,695)	-	13/13	60,05 (18,743)	-	-	-
≥ 20 ng/ml	97/97	53,13 (16,528)	-	54/54	52,99 (18,591)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 20 ng/ml	25/26	38,72 (22,752)	-13,63 (3,692)	12/13	41,02 (17,967)	-16,75 (5,682)	3,12 [-10,21; 16,46] 0,637	0,16 [-0,54; 0,89]
≥ 20 ng/ml	87/97	33,88 (19,458)	-17,78 (1,658)	49/54	44,91 (21,021)	-7,50 (2,098)	-10,29 [-15,39; -5,19] <0,001	-0,67 [-1,05; -0,32]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
GI-Domäne^h								
Interaktionsterm p^e = 0,009								
Baseline								
< 20 ng/ml	26/26	10,43 (7,063)	-	13/13	13,62 (6,504)	-	-	-
≥ 20 ng/ml	97/97	10,43 (5,785)	-	54/54	10,24 (6,695)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 20 ng/ml	25/26	7,25 (5,920)	-2,52 (1,022)	12/13	7,57 (5,351)	-5,50 (1,573)	2,98 [-0,71; 6,67] 0,110	0,56 [-0,13; 1,32]
≥ 20 ng/ml	90/97	5,99 (5,591)	-3,96 (0,523)	50/54	7,75 (6,519)	-2,15 (0,673)	-1,80 [-3,43; -0,18] 0,030	-0,37 [-0,72; -0,02]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Bauchschmerzen^g								
Interaktionsterm p^e = 0,026								
Baseline								
< 20 ng/ml	26/26	3,98 (2,436)	-	13/13	5,21 (2,150)	-	-	-
≥ 20 ng/ml	97/97	4,21 (2,126)	-	54/54	3,93 (2,426)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 20 ng/ml	25/26	2,69 (2,383)	-1,09 (0,387)	12/13	3,05 (1,802)	-1,96 (0,596)	0,87 [-0,53; 2,27] 0,215	0,43 [-0,26; 1,18]
≥ 20 ng/ml	90/97	2,39 (2,190)	-1,63 (0,207)	50/54	2,85 (2,430)	-0,92 (0,266)	-0,71 [-1,35; -0,06] 0,031	-0,36 [-0,72; -0,02]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Übelkeit^g								
Interaktionsterm p^e = 0,038								
Baseline								
< 20 ng/ml	26/26	3,39 (2,915)	-	13/13	4,53 (2,474)	-	-	-
≥ 20 ng/ml	97/97	3,16 (2,419)	-	54/54	3,30 (2,428)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 20 ng/ml	25/26	2,25 (2,356)	-0,84 (0,405)	12/13	2,27 (1,942)	-1,81 (0,624)	0,97 [-0,49; 2,44] 0,185	0,46 [-0,23; 1,21]
≥ 20 ng/ml	90/97	1,86 (2,138)	-1,10 (0,216)	50/54	2,63 (2,352)	-0,63 (0,278)	-0,47 [-1,14; 0,20] 0,168	-0,23 [-0,59; 0,11]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Flecken auf der Haut^g								
Interaktionsterm p^e = 0,008								
Baseline								
< 20 ng/ml	26/26	5,17 (3,305)	-	13/13	5,83 (2,361)	-	-	-
≥ 20 ng/ml	97/97	5,65 (2,944)	-	54/54	6,09 (3,172)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 20 ng/ml	25/26	4,26 (2,986)	-1,01 (0,435)	12/13	4,35 (2,216)	-1,53 (0,669)	0,52 [-1,05; 2,09] 0,503	0,23 [-0,47; 0,96]
≥ 20 ng/ml	90/97	3,37 (2,552)	-2,08 (0,219)	50/54	5,79 (2,932)	-0,27 (0,282)	-1,81 [-2,49; -1,13] < 0,0001	-0,88 [-1,26; -0,53]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Diarrhoe^e								
Interaktionsterm p^e = 0,026								
Baseline								
< 20 ng/ml	26/26	3,05 (2,724)	-	13/13	3,88 (2,499)	-	-	-
≥ 20 ng/ml	97/97	3,06 (2,350)	-	54/54	3,02 (2,655)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 20 ng/ml	25/26	2,30 (2,538)	-0,59 (0,462)	12/13	2,24 (2,125)	-1,73 (0,711)	1,14 [-0,53; 2,80] 0,175	0,47 [-0,22; 1,22]
≥ 20 ng/ml	90/97	1,74 (2,176)	-1,23 (0,204)	50/54	2,27 (2,572)	-0,61 (0,262)	-0,63 [-1,26; 0,01] 0,053	-0,33 [-0,68; 0,02]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Leit- (schwerste) Domäne/Symptomclusterⁱ								
Interaktionsterm p^e = 0,032								
Baseline								
< 20 ng/ml	26/26	18,51 (5,768)	-	13/13	18,88 (5,421)	-	-	-
≥ 20 ng/ml	97/97	18,40 (5,504)	-	54/54	19,38 (6,018)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 20 ng/ml	25/26	12,85 (6,152)	-5,39 (1,239)	12/13	12,97 (6,925)	-5,71 (1,907)	0,32 [-4,15; 4,80] 0,885	0,05 [-0,66; 0,77]
≥ 20 ng/ml	90/97	10,94 (6,728)	-7,13 (0,620)	50/54	16,77 (7,246)	-2,46 (0,797)	-4,66 [-6,59; -2,74] < 0,0001	-0,80 [-1,17; -0,45]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Serum-Tryptasekonzentrationⁱ								
Interaktionsterm p^e = 0,006								
Baseline								
< 20 ng/ml	26/26	11,27 (4,777)	-	13/13	12,72 (5,290)	-	-	-
≥ 20 ng/ml	97/97	69,21 (53,628)	-	54/54	81,12 (77,496)	-	-	-
C7D1 ^f								
< 20 ng/ml	25/26	8,54 (8,440)	-2,24 (1,286)	12/13	12,87 (6,183)	0,97 (1,953)	-3,21 [-7,75; 1,32] 0,159	-0,48 [-1,23; 0,21]
≥ 20 ng/ml	91/97	36,05 (44,351)	-33,00 (4,716)	48/54	91,35 (107,575)	12,25 (6,225)	-45,25 [-60,24; -30,27] < 0,0001	-1,01 [-1,40; -0,66]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
PGIC^j								
Grad der Veränderung								
Interaktionsterm p^e = 0,030								
Baseline								
< 20 ng/ml	25/26	4,5 (1,08)	-	12/13	4,1 (1,00)	-	-	-
≥ 20 ng/ml	94/97	4,2 (1,67)	-	51/54	4,5 (1,19)	-	-	-
C7D1^f								
< 20 ng/ml	24/26	4,0 (1,62)	3,93 (0,335)	11/13	4,0 (1,55)	3,82 (0,518)	0,11 [-1,10; 1,31] 0,859	0,06 [-0,67; 0,81]
≥ 20 ng/ml	87/97	3,6 (1,91)	3,56 (0,204)	47/54	5,1 (1,54)	5,10 (0,268)	-1,53 [-2,18; -0,89] < 0,0001	-0,81 [-1,20; -0,45]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
PGIS^{j,k}								
Interaktionsterm p^e = 0,041								
Baseline								
< 20 ng/ml	25/26	2,5 (0,92)	-	12/13	2,8 (0,97)	-	-	-
≥ 20 ng/ml	94/97	2,8 (0,90)	-	53/54	2,8 (0,92)	-	-	-
C7D1^f								
< 20 ng/ml	23/26	2,2 (0,93)	-0,14 (0,234)	10/13	2,0 (0,63)	-0,29 (0,382)	0,15 [-0,71; 1,01] 0,722	0,13 [-0,64; 0,91]
≥ 20 ng/ml	84/97	1,8 (0,92)	-0,99 (0,120)	47/54	2,4 (0,92)	-0,35 (0,154)	-0,65 [-1,02; -0,28] < 0,001	-0,60 [-0,97; -0,24]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
SF-12^{j,k}								
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung								
Interaktionsterm p^e = 0,035								
Baseline								
< 20 ng/ml	25/26	33,95 (9,475)	-	11/13	35,84 (9,216)	-	-	-
≥ 20 ng/ml	94/97	33,16 (9,612)	-	53/54	33,61 (10,919)	-	-	-
C7D1^f								
< 20 ng/ml	23/26	35,98 (12,229)	0,64 (2,055)	9/13	40,48 (8,835)	3,85 (3,745)	-3,21 [-11,31; 4,89] 0,424	-0,31 [-1,14; 0,48]
≥ 20 ng/ml	84/97	39,42 (10,729)	6,40 (1,093)	47/54	35,38 (11,337)	0,95 (1,408)	5,45 [2,04; 8,86] 0,002	0,55 [0,19; 0,92]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
<p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse. b: Anzahl der Patienten in der PP-Population. c: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde. d: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. e: Die zweiseitigen p-Werte für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe stammen aus einem ANCOVA-Modell mit Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml), Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer), Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe im Modell. f: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht. g: Der Baseline-Score ist definiert, als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS von C1D-14 bis C1D-1. Der CxD1-Score ist definiert als der 14-Tage-Durchschnitt des TSS vor der CxD1-Visite. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores zwischen C1D-14 und C1D-1 fehlen, gilt der Baseline-Score dieses Patienten als fehlend. Wenn bei einem Patienten 14 Tage vor der CxD1-Visite mehr als 7 Tage fehlen, wird der CxD1-Score für den Patienten als fehlend betrachtet. Bei Patienten mit hochdosierter Steroideinnahme (> 20 mg/d Prednison oder äquivalent) innerhalb von 7 Tagen vor CxD1 oder an mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen C1D1 und C7D1 wird der CxD1-Score als fehlend betrachtet und von der ANCOVA-Analyse ausgeschlossen. h: Der Baseline-Score ist definiert, als der 14-Tage-Durchschnitt des Domänenscore von C1D-14 bis C1D-1. Der CxD1-Score ist definiert als der 14-Tage-Durchschnitt des Domänenscore vor der CxD1-Visite. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores zwischen C1D-14 und C1D-1 fehlen, gilt der Baseline-Score dieses Patienten als fehlend. Wenn bei einem Patienten mehr als 7 Tage des Scores von dem 14 Tagezeitraum für die Berechnung des CxD1-Scores fehlen, wird der CxD1-Score als fehlend betrachtet. i: Der "Leitsymptom" bzw. der "Leit-Domänen/Symptomcluster" Score beziehen sich auf das individuelle Symptom bzw. die Domänen/Symptomcluster mit dem höchsten Score zur Baseline bei jedem Patienten. Wenn ein Patient mehrere Leit- (schwerste) Symptome bzw. Leitdomäne/Symptomcluster aufweist, wird für die Zusammenfassung der Durchschnitt der Veränderung zur Baseline verwendet. j: Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an C1D1 in Teil 2 der Studie. k: Angegeben ist die Anzahl der Patienten in der Analyse, bei denen sowohl ein Wert zur Baseline als auch ein Wert zum jeweiligen Zyklus vorliegt. Patienten ohne Wert zur Baseline werden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.1.2.2.6a, Tabelle 35.2.2.2.2.6a, Tabelle 35.2.3.2.2.6a, Tabelle 35.2.4.4.2.6a, Tabelle 35.2.3.2.2.6a, Tabelle 35.2.7.2.6a, Tabelle 35.2.6.2.6a und Tabelle 35.2.10.2.6a</p>								

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Behandlung	Anteil der Patienten mit Ereignis bis C7D1 n ^a /N ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]
			p-Wert		
ISM-SAF					
Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der Skalenspannweite – TSS					
Interaktionsterm p^d = 0,001					
< 20 ng/ml	Avapritinib + BSC	8/26 (30,8)	0,21 [0,04; 1,13] 0,036	0,46 [0,22; 0,94] > 0,999	-0,37 [-0,69; -0,05] 0,023
	Pbo + BSC	9/13 (69,2)			
≥ 20 ng/ml	Avapritinib + BSC	46/97 (47,4)	3,90 [1,61; 9,65] < 0,001	2,37 [1,34; 4,17] 0,003	0,27 [0,13; 0,41] < 0,001
	Pbo + BSC	10/54 (18,5)			
Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der Skalenspannweite – GI-Domäne					
Interaktionsterm p^c = 0,001					
< 20 ng/ml	Avapritinib + BSC	5/26 (19,2)	0,08 [0,01; 0,56] 0,002	0,33 [0,16; 0,70] > 0,999	-0,50 [-0,80; -0,21] < 0,001
	Pbo + BSC	10/13 (76,9)			
≥ 20 ng/ml	Avapritinib + BSC	40/97 (41,2)	1,69 [0,76; 3,85] 0,165	1,37 [0,87; 2,17] 0,176	0,11 [-0,04; 0,26] 0,156
	Pbo + BSC	15/54 (27,8)			
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamtrate – schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Interaktionsterm p^c = 0,013					
< 20 ng/ml	Avapritinib + BSC	12/26 (46,2)	10,286 [1,162; 91,068] 0,016	6,000 [0,872; 41,267] 0,069	0,385 [0,144; 0,625] 0,002
	Pbo + BSC	1/13 (7,7)			
≥ 20 ng/ml	Avapritinib + BSC	14/97 (14,4)	0,532 [0,229; 1,235] 0,138	0,600 [0,304; 1,181] 0,139	-0,096 [-0,230; 0,037] 0,158
	Pbo + BSC	13/54 (24,1)			

Endpunkt Subgruppe	Behandlung	Anteil der Patienten mit Ereignis bis C7D1 n ^a /N ^b (%)	Avapritinib + BSC vs. Pbo + BSC ^c		
			OR ^c [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]
			p-Wert		
<p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl der Patienten aus der PP-Population mit dem Subgruppenmerkmal. c: Werte für OR > 1, RR > 1 und RD > 0 begünstigen Avapritinib im Vergleich zu Placebo. Der zweiseitige p-Wert basiert für das OR auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, für das RR auf der asymptotischen normalen Annäherung der logarithmierten Mantel-Haenszel-Schätzung des gemeinsamen relativen Risikos und für das RD auf dem Mantel-Haenszel-Test. Alle drei Tests wurden für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml) und dem Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. d: Die zweiseitigen p-Werte für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe stammen aus logistischen Regressionsmodellen mit Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml), Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer), Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe im Modell. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.1.3.3.2a und Tabelle 35.2.2.2.3.2a</p>					

Für die mittlere Veränderung der „Serum-Tryptasekonzentration“ wurde ein gleichgerichteter Effekt beobachtet.

Für die mittlere Veränderung der Endpunkte „ISM-SAF – TSS“, „ISM-SAF – GI-Domäne“, „ISM-SAF – Bauchschmerzen“, „ISM-SAF – Übelkeit“, „ISM-SAF – Flecken auf der Haut“, „ISM-SAF – Diarrhoe“, „ISM-SAF – Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster“, „PGIC – Grad der Veränderung“, „PGIS“ und „SF-12 – allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ für das Subgruppenmerkmal „Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline“ wurden nicht-gleichgerichtete Effekte beobachtet.

Auch für den TSS und die GI-Domäne des Endpunkts „ISM-SAF – Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Reduktion der Skalenspannweite“ und den Endpunkt „Gesamtrate – schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) konnten für das Subgruppenmerkmal „Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline“ nicht-gleichgerichtete Effekte beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht-gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte konnte im Rahmen des zugrundeliegenden Dossiers jedoch nicht festgestellt werden.

Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline“ ausgegangen.

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

4.3.1.3.2.5 ECOG PS Status

Tabelle 4-90: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Region“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
MC-QoL								
Sexualität								
Interaktionsterm p^e = 0,010								
Baseline ^f								
0 oder 1	110/114	1,8 (1,47)	-	61/63	1,6 (1,49)	-	-	-
2+	9/9	2,7 (1,66)	-	4/4	3,5 (1,00)	-	-	-
C7D1^g								
0 oder 1	98/114	1,2 (1,37)	-0,45 (0,157)	53/63	1,4 (1,42)	0,05 (0,204)	-0,50 [-0,94; -0,06] 0,025	-0,33 [-0,67; 0,01]
2+	9/9	2,9 (1,27)	0,05 (1,068)	4/4	2,0 (1,41)	-1,65 (1,347)	1,70 [-0,93; 4,33] 0,178	0,51 [-0,71; 1,98]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
<p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse. b: Anzahl der Patienten in der PP-Population. c: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde. d: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. e: Die zweiseitigen p-Werte für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe stammen aus einem ANCOVA-Modell mit Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml), Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer), Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe im Modell. f: Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an CID1 in Teil 2 der Studie. g: Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.12.2.7a</p>								

Für die mittlere Veränderung des Endpunktes „MC-QoL – Sexualität“ konnte für das Subgruppenmerkmal „ECOG PS Status“ ein nicht-gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht-gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte konnte im Rahmen des zugrundeliegenden Dossiers jedoch nicht festgestellt werden.

Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „ECOG PS Status“ ausgegangen.

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

4.3.1.3.2.6 Vorherige TKI-Therapie

Tabelle 4-91: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der Subgruppenanalyse für das Merkmal „vorherige TKI-Therapie“ je Endpunkt mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Mastozytose auf der Haut^e								
vorderer Oberschenkel								
Interaktionsterm p^f = 0,004								
Baseline								
ja	5/10	19,8 (37,21)	-	3/3	37,7 (43,94)	-	-	-
nein	59/113	7,0 (13,04)	-	32/64	17,3 (27,70)	-	-	-
C7D1 ^g								
ja	4/10	22,5 (43,01)	27,20 (16,406)	3/3	18,3 (10,60)	-7,40 (11,776)	34,60 [-16,82; 86,02] 0,122	1,02 [-0,54; 3,79]
nein	44/113	5,3 (9,31)	-2,32 (1,242)	16/64	17,3 (32,37)	2,11 (1,893)	-4,44 [-8,56; -0,31] 0,036	-0,54 [-1,16; 0,03]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
MC-QoL^e								
belastet durch Symptome								
Interaktionsterm p^f = 0,043								
Baseline								
ja	10/10	3,7 (0,48)	-	3/3	3,3 (0,58)	-	-	-
nein	109/113	3,1 (0,95)	-	62/64	3,1 (0,94)	-	-	-
C7D1^g								
ja	8/10	1,5 (0,93)	-2,03 (0,675)	3/3	3,3 (0,58)	0,05 (0,765)	-2,08 [-4,16; -0,00] 0,050	-1,06 [-3,00; 0,28]
nein	99/113	2,0 (1,29)	-0,99 (0,137)	54/64	2,3 (1,34)	-0,54 (0,178)	-0,45 [-0,83; -0,07] 0,021	-0,33 [-0,68; -0,00]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
Verschlechterung der Mastozytose								
Interaktionsterm p^f = 0,034								
Baseline								
ja	10/10	2,6 (1,17)	-	3/3	2,7 (0,58)	-	-	-
nein	109/113	2,3 (1,20)	-	62/64	2,3 (1,02)	-	-	-
C7D1 ^g								
ja	8/10	0,6 (0,52)	-1,68 (0,472)	3/3	2,7 (0,58)	0,15 (0,534)	-1,83 [-3,29; -0,38] 0,020	-1,34 [-3,42; -0,01]
nein	99/113	1,4 (1,28)	-0,78 (0,145)	54/64	1,5 (1,23)	-0,62 (0,188)	-0,15 [-0,55; 0,25] 0,456	-0,11 [-0,44; 0,23]

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

Endpunkt Zeitpunkt Subgruppe	Avapritinib + BSC			Pbo + BSC			Behandlungseffekt	
	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	n ^a /N ^b	MW (SD)	MWD ^c (SE)	ΔLS-MWD ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Hedges' g [95 %-KI]
beunruhigt								
Interaktionsterm p^f = 0,048								
Baseline								
ja	10/10	2,8 (1,23)	-	3/3	2,3 (0,58)	-	-	-
nein	109/113	2,5 (1,06)	-	62/64	2,4 (1,03)	-	-	-
C7D1 ^g								
ja	8/10	0,6 (0,74)	-2,27 (0,805)	3/3	2,3 (0,58)	-0,02 (0,912)	-2,25 [-4,73; 0,23] 0,069	-0,96 [-2,86; 0,39]
nein	99/113	1,6 (1,29)	-0,91 (0,157)	54/64	1,9 (1,30)	-0,47 (0,203)	-0,44 [-0,87; -0,00] 0,048	-0,28 [-0,62; 0,05]
<p>a: Anzahl der Patienten in der Analyse. b: Anzahl der Patienten in der PP-Population. c: Die Zusammenfassung der Veränderung zur Baseline (MWD) und die Differenz der mittleren Veränderung zur Baseline (LS-MWD) zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC ergeben sich aus der Schätzung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate des ANCOVA-Modells, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert wurde. d: Zweiseitiger p-Wert aus einem ANCOVA-Modell, das für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) kontrolliert. e: Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an C1D1 in Teil 2 der Studie. f: Die zweiseitigen p-Werte für die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe stammen aus einem ANCOVA-Modell mit Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Serum Tryptase < 20 ng/ml vs. ≥ 20 ng/ml), Baseline ISM Status (mittelschwer vs. schwer), Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe im Modell. Das Studienmedikament wurde in kontinuierlichen 28-Tage Zyklen verabreicht. g: Der Baseline-Score bezieht sich auf den letzten Untersuchungswert vor Verabreichung an C1D1 in Teil 2 der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Nachberechnungsdokument [52]; Tabelle 35.2.11.4.2.8a und Tabelle 35.2.12.2.8a</p>								

Für den Endpunkt „Mastozytose auf der Haut – vorderer Oberschenkel“ konnte für das Subgruppenmerkmal „vorherige TKI-Therapie“ ein nicht-gleichgerichteter Effekt beobachtet werden. Eine auffällige Häufung nicht-gleichgerichteter Effekte über ausreichend viele Endpunkte konnte im Rahmen des zugrundeliegenden Dossiers jedoch nicht festgestellt werden.

Für die mittlere Veränderung der Endpunkte „MC-QoL – belastet durch Symptome“, „MC-QoL – Verschlechterung der Mastozytose“ und „MC-QoL – beunruhigt“ konnten für das Subgruppenmerkmal „vorherige TKI-Therapie“ gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „vorherige TKI-Therapie“ ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-92: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	Quellen
PIONEER (BLU-285-2203)	Studiendokumente: <ul style="list-style-type: none"> • CSR [5] • CSP [7] • SAP [8] • Nachberechnungen [52] Publikation: <ul style="list-style-type: none"> • [49] Registerberichte: <ul style="list-style-type: none"> • Clinicaltrials.gov: NCT03731260 [50] • EU-CTR: 2017-004836-13 [51]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-97: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Europäische Kommission erklärte Avapritinib zur Behandlung der Mastozytose am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) zu einem Orphan Drug [2]. Dieser Orphan Drug Status wurde am 24. März 2022 [3] sowie am 11. Dezember 2023 erneut bestätigt [4]. Basierend auf dem Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, durch die Zulassung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V als belegt. Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist laut VerFO des G-BA (nach § 35a SGB V) daher per se nicht notwendig, wurde der Vollständigkeit und Transparenz halber jedoch durchgeführt. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib in der oben genannten Indikation wird gemäß VerFO des G-BA anhand der pivotalen Zulassungsstudie PIONEER bewertet. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der zweite Teil (RCT-Part) der Studie PIONEER herangezogen und die Daten der PP-Population verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Evidenzstufe

Die PIONEER-Studie entspricht gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 einer Studie mit dem Evidenzgrad Ib (randomisierte klinische Studien).

Studienqualität und Verzerrungspotential

Für die Herleitung des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib wurden die Studierendokumente der PIONEER-Studie verwendet [5, 7, 8]. Die Methodik der Studie entspricht den internationalen Standards der GCP. Die Studie wurde anhand des CONSORT-Statements in Bezug auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin bewertet (siehe Anhang 4-E). Das Verzerrungspotential wurde anhand der Cochrane-Kriterien in Anhang 4-F bewertet und als niedrig eingestuft.

Validität der Endpunkte

Für die PIONEER-Studie werden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit dargestellt. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte sind als valide zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Avapritinib ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann [1]. Basierend auf dem Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Avapritinib im genannten Anwendungsgebiet durch die Zulassung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V als belegt.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet wird auf Basis der Zulassungsstudie PIONEER (BLU-285-2203) abgeleitet. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird der zweite Teil (RCT-Part) der Studie PIONEER herangezogen und die Daten der PP-Population verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Da es sich bei ISM um eine seltene Erkrankung handelt, stellen die vorgelegten Nachweise das bestmögliche Maß an klinischer Evidenz dar, das in dieser Indikation verfügbar ist. Die Bewertung des Zusatznutzens von Avapritinib erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der PIONEER-Studie werden in Tabelle 4-104 zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt eingeschätzt. Die zur Zusatznutzenableitung herangezogenen Ergebnisse beruhen auf dem präspezifizierten Datenschnitt vom 23. Juni 2022 (Teil 2 der Studie PIONEER).

Tabelle 4-104: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität			
Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF			
Veränderung des ISM-SAF im Vergleich zur Baseline			
TSS	Δ LS-MWD Hedges'g	-7,53 [-12,36; -2,70]; 0,002 -0,42 [-0,74; -0,11]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet
GI-Domäne	Δ LS-MWD Hedges'g	-0,80 [-2,30; 0,69]; 0,292 -0,14 [-0,46; 0,17]	
Haut-Domäne	Δ LS-MWD Hedges'g	-3,76 [-5,56; -1,96]; < 0,0001 -0,56 [-0,88; -0,25]	
neurokognitives Symptomcluster	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,59 [-3,09; -0,09]; 0,038 -0,28 [-0,60; 0,03]	
Leit- (schwerstes) Symptom	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,03 [-1,72; -0,34]; 0,003 -0,40 [-0,72; -0,09]	
Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster	Δ LS-MWD Hedges'g	-3,71 [-5,48; -1,94]; < 0,0001 -0,56 [-0,88; -0,25]	
Anteil der Patienten mit einer Reduktion des TSS des ISM-SAF im Vergleich zur Baseline			
≥ 50 %ige Reduktion TSS	RR	3,67 [1,52; 8,82]; 0,004	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
≥ 30 %ige Reduktion TSS	RR	1,67 [1,10; 2,55]; 0,017	
≥ 15 %ige Reduktion TSS der Skalenspannweite ($\geq 16,5$ Punkte)	RR	1,50 [0,98; 2,31]; 0,065	
GI-Domäne ($\geq 4,5$ Punkte)	RR	0,98 [0,67; 1,42]; > 0,999	
Haut-Domäne ($\geq 4,5$ Punkte)	RR	1,97 [1,30; 2,98]; 0,001	

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
neurokognitives Symptomcluster (≥ 4,5 Punkte)	RR	1,25 [0,82; 1,91]; 0,296	
Serum-Tryptasekonzentration			
Veränderung der Serum- Tryptasekonzentration im Vergleich zur Baseline	Δ LS-MWD Hedges'g	-36,58 [-48,73; -24,44]; < 0,0001 -0,80 [-1,14; -0,49]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit ≥ 50 %iger Reduktion der Serum-Tryptase- konzentration im Vergleich zur Baseline	RR	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.	Zusatznutzen nicht belegt
KIT-D816V-Mutationslast			
Veränderung der KIT- D816V-Mutationslast im Blut im Vergleich zur Baseline	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,22 [-1,83; -0,60]; < 0,001 -0,54 [-0,87; -0,22]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit ≥ 50 %iger Reduktion der KIT-D816V- Mutationslast im Blut im Vergleich zur Baseline	RR	11,42 [4,15; 31,43]; < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Mastzellen im Knochenmark			
Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark zur Baseline	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,47 [-4,66; 1,73]; 0,366 -0,13 [-0,46; 0,19]	Zusatznutzen nicht belegt
Anteil der Patienten mit ≥ 50 %iger Reduktion der Mastzellen im Knochenmark	RR	2,36 [1,37; 4,06]; 0,002	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
EQ-5D-5L VAS			
Veränderung der EQ-5D- 5L VAS zur Baseline	Δ LS-MWD Hedges'g	7,72 [2,22; 13,21]; 0,006 0,38 [0,06; 0,71]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet
≥ 15 % der Skalenspannweite der EQ-5D-5L VAS zur Baseline	RR	3,42 [1,53; 7,63]; 0,003	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere der Erkrankung gemäß PGIC			
<i>Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIC</i>			
Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten	Δ LS-MWD Hedges'g	1,49 [0,92; 2,06]; < 0,0001 0,72 [0,40; 1,05]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet
Grad der Veränderung	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,23 [-1,80; -0,66]; < 0,0001 -0,59 [-0,92; -0,27]	
Anteil der Patienten mit einer Veränderung			
Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (Anteil der Patienten, die zu Studienende \geq Stufe 5, zum Ausgangswert, erreicht haben)	RR	2,35 [1,40; 3,94]; 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Grad der Veränderung	RR	4,69 [0,50; 43,81]; 0,175	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere der Erkrankung gemäß PGIS			
Veränderung des PGIS im Vergleich zur Baseline	Δ LS-MWD Hedges'g	-0,47 [-0,82; -0,13]; 0,007 -0,38 [-0,71; -0,06]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet
\geq 15 % der Skalenspannweite des PGIS zur Baseline	RR	1,61 [1,12; 2,33]; 0,011	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
BSC Gebrauch			
Anteil an Patienten mit einem verringerten Gebrauch von BSC	RR	1,92 [0,94; 3,94]; 0,074	Zusatznutzen nicht belegt
Mastozytose auf der Haut			
<i>Veränderung der Mastozytose auf der Haut im Vergleich zur Baseline</i>			
am stärksten betroffene Körperregion	Δ LS-MWD Hedges'g	-3,82 [-7,37; -0,26]; 0,036 -0,50 [-1,06; 0,03]	Zusatznutzen nicht belegt
hinterer Oberschenkel	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,90 [-6,36; 2,56]; 0,397 -0,20 [-0,75; 0,34]	
hinterer Torso	Δ LS-MWD Hedges'g	-2,26 [-7,56; 3,04]; 0,397 -0,20 [-0,75; 0,34]	
vorderer Oberschenkel	Δ LS-MWD Hedges'g	-1,02 [-6,46; 4,42]; 0,710 -0,09 [-0,63; 0,45]	
vorderer Torso	Δ LS-MWD Hedges'g	-4,46 [-7,59; -1,34]; 0,006 -0,66 [-1,24; -0,13]	

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
MC-QoL				
<i>Veränderung des MC-QoL im Vergleich zur Baseline</i>				
Gesamtscore	Δ LS-MWD Hedges'g	-10,80 [-16,26; -5,34]; < 0,001 -0,54 [-0,88; -0,22]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
SF-12				
<i>Veränderung zur Baseline</i>				
PCS	Δ LS-MWD Hedges'g	3,55 [1,11; 5,98]; 0,005 0,39 [0,07; 0,73]	Zusatznutzen wird von den Responderanalysen abgeleitet	
MCS	Δ LS-MWD Hedges'g	2,53 [-0,51; 5,57]; 0,103 0,22 [-0,10; 0,56]		
<i>> 15 % der Skalenspannweite</i>				
PCS (9,1 Punkte)	HR	1,645 [1,018; 2,656]; 0,0419	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
MCS (8,5 Punkte)	HR	1,217 [0,784; 1,891]; 0,3810	Zusatznutzen nicht belegt	
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse				
Jegliche UE	RR	1,002 [0,921; 1,090]; 0,971	kein Schaden	
SUE	RR	0,409 [0,148; 1,128]; 0,084		
nicht-schwere UE (CTCAE-Grad \leq 2)	RR	1,018 [0,930; 1,114]; 0,698		
schwere UE (CTCAE- Grad \geq 3)	RR	1,012 [0,568; 1,802]; 0,969		
UE, die zum Therapieabbruch führen	RR	0,545 [0,035; 8,570]; 0,666		
UE, die zum Tod führen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.		
UESI				
UESI – kognitive Effekte	RR	0,726 [0,167; 3,150]; 0,669		
schwerwiegende UESI – kognitive Effekte	RR	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.		
nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad \leq 2) – kognitive Effekte	RR	1,089 [0,205; 5,794]; 0,920		
schwere UESI (CTCAE- Grad \geq 3) – kognitive Effekte	RR	n.e. [n.e.; n.e.]; n.e.		

Nutzendimension/ Endpunkt	Effektschätzer	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert (Avapritinib 25 mg + BSC vs. Pbo + BSC)	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
UESI – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
schwerwiegende UESI – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
nicht-schwere UESI (CTCAE-Grad ≤ 2) – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) – intrakranielle Blutungen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
Ödeme CMQ			
Ödeme CMQ	RR	2,315 [1,138; 4,710]; 0,021	
schwerwiegende Ödeme CMQ	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
nicht-schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2)	RR	2,315 [1,138; 4,710]; 0,021	
schwere Ödeme CMQ (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
Ödeme CMQ, die zum Therapieabbruch führen	RR	n.a. [n.a.; n.a.]; n.a.	
Datenschnitt 23. Juni 2022			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Morbidität

Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF

Statistisch signifikante und klinische relevante Behandlungseffekte zugunsten von Avapritinib + BSC-Arm traten auf für die:

- Haut-Domäne
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -3,76 [-5,56; -1,96]; $p < 0,0001$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,56 [-0,88; -0,25])
- Leit- (schwerste) Domäne/Symptomcluster
(Δ LS-MWD [95 %-KI]: -3,71 [-5,48; -1,94], $p < 0,0001$;
Hedges'g [95 %-KI]: -0,56 [-0,88; -0,25])

Abgesehen von der GI-Domäne lagen für den TSS, dem neurokognitiven Symptomcluster sowie der Leit- (schwersten) Symptom des ISM-SAF statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Avapritinib + BSC vor (siehe Tabelle 4-21; Tabelle 4-22 und Tabelle 4-104).

Auch für den Anteil der Patienten mit einer Reduktion des TSS um $\geq 50\%$ (RR [KI-95 %]: 3,67 [1,52; 8,82]; $p = 0,004$) sowie um $\geq 30\%$ (RR [KI-95 %]: 1,67 [1,10; 2,55]; $p = 0,017$) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avapritinib + BSC gezeigt werden. Die Analyse der Patienten mit einer $\geq 15\%$ igen Reduktion der Skalenspannweite zeigte zudem für die Haut-Domäne einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 1,97 [1,30; 2,98]; $p = 0,001$). Für den TSS, die GI-Domäne und das neurokognitive Symptomcluster konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden (siehe Tabelle 4-104).

Fazit Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß ISM-SAF

Patienten mit ISM leiden lebenslang unter beeinträchtigenden Beschwerden, die zum Großteil durch eine vermehrte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren ausgelöst werden. Zu diesen Symptomen zählen unter anderem Nahrungsmittel- und Medikamentenunverträglichkeiten, Beschwerden des Gastrointestinaltrakts, Osteopenie/Osteoporose sowie lebensbedrohliche Anaphylaxien. Auch die betroffene Haut der Patienten ist ein maßgebliches Charakteristikum der Erkrankung [9]. Das primäre Behandlungsziel für Patienten mit ISM ist daher die Reduzierung der Symptome und die Verbesserung der Lebensqualität [10-12]. Der ISM-SAF-Fragebogen ermöglicht die tägliche Bewertung von krankheitsspezifischen Symptomen und wurde von Blueprint Medicines zusammen mit Adelphi Values speziell für Patienten mit ISM entwickelt und validiert [5].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die krankheitsspezifische Symptomatik gemessen mit dem ISM-SAF bei den Patienten im Avapritinib + BSC-Arm deutlich verbessert hat. Für den ISM-SAF zeigt sich ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*.

Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration

Für die mittlere Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration zeigte sich ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -36,58 [-48,73; -24,44]; $p < 0,0001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,80 [-1,14; -0,49]) (siehe Tabelle 4-104).

Eine $\geq 50\%$ ige Reduktion der „Serum-Tryptasekonzentration“ trat bei 53,7 % (66/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm auf. Im Gegensatz dazu konnte in diesem Zeitraum bei keinem Patienten im Pbo + BSC-Arm die Serum-Tryptasekonzentration um $\geq 50\%$ reduziert werden, eine Auswertung war daher nicht möglich (siehe Tabelle 4-28).

Fazit Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration

Tryptase ist eine Serinprotease, die hauptsächlich von Mastzellen produziert wird und in größeren Mengen in den Granula der Mastzellen gespeichert werden kann. Durch eine Aktivierung der Mastzellen kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung der Tryptase aus den Granula. Die Serum-Tryptasekonzentration korreliert dabei mit der Gesamtbelastung durch die Mastzellen und deren Aktivierung und hängt damit direkt mit der beeinträchtigten Lebensqualität der Patienten zusammen [9, 13]. Die Reduktion der Serum-Tryptase-Werte kann als Indikator des Behandlungserfolgs der Patienten dienen und eignet sich als Parameter für das Monitoring der Erkrankung. Da die Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration mit einer Reduktion der Krankheitslast und einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten verbunden ist, ist diese als patientenrelevant zu bewerten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib zu einer deutlichen Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration geführt hat. Daher wird für die mittlere Veränderung der Serum-Tryptasekonzentration ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen* abgeleitet. Für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %ige Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration konnte keine Auswertung erfolgen, da keine Patienten im Pbo + BSC-Arm eine 50 %ige Reduktion bei C7D1 aufwiesen. Daher ist hier ein *Zusatznutzen nicht belegt*.

Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast im Blut

Für die mittlere Veränderung der KIT-D816V-MAF im Blut zeigte sich ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,22 [-1,83; -0,60]; $p < 0,001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,54 [-0,87; -0,22]) (siehe Tabelle 4-104).

Eine ≥ 50 %ige Reduktion der KIT-D816V-MAF im Blut konnte in 68,0 % (70/103) der Patienten, die mit Avapritinib + BSC behandelt wurden und nur in 6,6 % (4/61) der Patienten, die mit Pbo + BSC behandelt wurden, erzielt werden (siehe Tabelle 4-32). Hierbei lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Avapritinib + BSC vor (RR [KI-95 %]: 11,42 [4,15; 31,43]; $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-104).

Fazit Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast im Blut

Bei 80 - 95 % der SM-Patienten ist eine KIT-D816-Mutation (davon > 95 % KIT-D816V) nachweisbar [9]. Die KIT-D816V-Mutationslast ist ein Marker für die gesamte Krankheitslast eines Patienten und ist neben einem Diagnosekriterium auch ein wichtiger Verlaufsparemeter für die Prognose der Erkrankung [9]. Die Reduktion der KIT-D816-Mutationslast stellt einen messbaren Indikator des Behandlungserfolgs dar und ist mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten verbunden und kann somit als patientenrelevant bewertet werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib zu einer deutlichen Reduktion der KIT-D816V-MAF im Blut geführt hat. Daher wird für die mittlere Veränderung der KIT-D816V-MAF ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* abgeleitet. Für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %ige Reduktion KIT-D816V-MAF oder keine Aggregate liegt ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen* vor.

Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark

Im Verlauf der Studie nahm der Anteil der Mastzellen im Knochenmark sowohl im Avapritinib + BSC-Arm als auch im Pbo + BSC-Arm ab. Für den Endpunkt Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (siehe Tabelle 4-104).

Eine ≥ 50 %ige Reduktion der Aggregate konnte im Avapritinib + BSC-Arm für 51,6 % (47/91) der Patienten und im Pbo + BSC-Arm für 24,1 % (13/91) der Patienten erreicht werden (siehe Tabelle 4-35). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 2,36 [1,37; 4,06]; $p = 0,002$) (siehe Tabelle 4-104).

Fazit Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark

Charakteristisch für die SM ist eine pathologische Anhäufung von meist spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und anderen Organen [9]. Die Reduktion der Mastzellen oder sogar die vollständige Beseitigung der Mastzellaggregate im Knochenmark ist mit einer Reduktion der Krankheitslast und einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten verbunden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib zu einer Reduktion oder einer vollständigen Beseitigung der Mastzellaggregate im Knochenmark geführt hat. Für die mittlere Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark ist ein *Zusatznutzen nicht belegt*. Für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 50 %ige Reduktion der Aggregate kann ein *Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen* abgeleitet werden.

EQ-5D-5L VAS

Für die mittlere Veränderung des Endpunktes EQ-5D-5L VAS zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (Δ LS-MWD [95 % KI]: 7,72 [2,22; 13,21]; $p = 0,006$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,38 [0,06; 0,71]) (siehe Tabelle 4-104).

Bei 30,1 % (37/123) der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 9,0 % (6/67) der Patienten im Pbo + BSC-Arm kam es zu einer ≥ 15 %igen Verbesserung der EQ-5D-5L VAS von Baseline bis zu C7D1 (siehe Tabelle 4-41). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 3,42 [1,53; 7,63]; $p = 0,003$) (siehe Tabelle 4-104).

Fazit EQ-5D-5L VAS

Der EQ-5D-5L ist ein allgemein anerkanntes, standardisiertes und validiertes Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes [14]. Mittels der EQ-5D-5L VAS kann der aktuell selbstberichtete Gesundheitszustand von Patienten abgebildet werden und ist somit unmittelbar patientenrelevant.

Unter der Behandlung mit Avapritinib + BSC kam es zu einer deutlichen Verbesserung des selbstberichteten Gesundheitszustandes der Patienten. Für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung der EQ-5D-5L VAS kann ein *Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen* abgeleitet werden.

Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS

Für den Endpunkt mittlere Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIC zeigte sich für die Domäne Gesamteinschätzung der Veränderungen durch den Patienten (Δ LS-MWD [95 %-KI]: 1,49 [0,92; 2,06]; $p < 0,0001$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,72 [0,40; 1,05]), als auch für die Domäne Grad der Veränderung (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -1,23 [-1,80; -0,66]; $p < 0,0001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,59 [-0,92; -0,27]) ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC. Zudem war der Anteil der Patienten mit einer mindestens moderaten (≥ 5) Verbesserung der Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten bis zu C7D1 statistisch signifikant zugunsten von Avapritinib + BSC (RR [KI-95 %]: 2,35 [1,40; 3,94]; $p = 0,001$). Für die ≥ 15 %ige Verbesserung der Skalenspannweite des Grads der Veränderung konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden (siehe Tabelle 4-104).

Für die Endpunkte mittlere Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIS (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -0,47 [-0,82; -0,13]; $p = 0,007$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,38 [-0,71; -0,06]) sowie für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung des PGIS von Baseline bis zu C7D1 (RR [KI-95 %]: 1,61 [1,12; 2,33]; $p = 0,011$) traten statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Avapritinib + BSC auf (siehe Tabelle 4-104).

Fazit Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS

Der PGIC und der PGIS sind indikationsübergreifende Erhebungsinstrumente, welche den Behandlungserfolg beurteilen und so einen Rückschluss auf den gegenwärtigen Gesundheitszustand der betroffenen Person zulassen. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2020-B-097) wurde bestätigt, dass die Erhebung der Einschätzung des Patienten zur Veränderung seines Gesundheitszustands und dem Schweregrad seiner Symptome mittels PGIC und PGIS als patientenrelevant zu bewerten sind [15].

Für den PGIC liegt ein *Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen* bei dem Endpunkt des Anteils der Patienten mit einer mindestens moderaten (≥ 5) Verbesserung der Gesamteinschätzung der Veränderung durch den Patienten vor. Für den Grad der Veränderung ist der *Zusatznutzen nicht belegt*. Ein *Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen* kann für den Anteil der Patienten mit einer ≥ 15 %igen Verbesserung des PGIS abgeleitet werden.

Veränderung im Gebrauch von BSC

Im Avapritinib + BSC-Arm wurde der Gebrauch von BSC bei 23,6 % (29/123) der Patienten und im Pbo + BSC-Arm nur bei 11,9 % (8/67) der Patienten während der Studie reduziert oder vollständig abgesetzt (siehe Tabelle 4-52). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 4-104).

Fazit Veränderung im Gebrauch von BSC

Patienten mit einer ISM leiden unter einer Vielzahl an Symptomen, welche sich sowohl in körperlicher als auch emotionaler und psychosozialer Hinsicht stark negativ auf die Funktionalität und Lebensqualität der Patienten auswirken [16]. Aufgrund fehlender wirksamer Therapiemöglichkeiten kann die heterogene Symptomatik bislang nur unzureichend behandelt werden. Die Reduktion oder das komplette Absetzen der BSC-Medikamente bedeutet für den Patienten eine erhebliche Reduzierung möglicher Nebenwirkungen und kann ein Hinweis darauf sein, dass sich die Symptomatik der Patienten verbessert hat oder nicht mehr auftritt. Folglich führt die Reduktion oder das komplette Absetzen der BSC-Medikation zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit ISM und kann daher als patientenrelevant bewertet werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib zu einer vermehrten Reduktion oder einem kompletten Absetzen der BSC-Medikamente im Vergleich zu Placebo geführt hat. Ein *Zusatznutzen* ist *nicht belegt*.

Mastozytose auf der Haut

Für den Endpunkt Mastozytose auf der Haut zeigte sich für die am stärksten betroffene Region (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -3,82 [-7,37; -0,26]; $p = 0,036$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,50 [-1,06; 0,03]), als auch für den vorderen Torso (Δ LS-MWD [95 %-KI]: -4,46 [-7,59; -1,34]; $p = 0,006$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,66 [-1,24; -0,13]) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC. Für die Bereiche hinterer Oberschenkel, hinterer Torso und vorderer Oberschenkel lagen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor (siehe Tabelle 4-104).

Fazit Mastozytose auf der Haut

Bei ISM-Patienten ist die Haut eines der am stärksten und häufigsten betroffenen Organe [17]. Das klinische Befallsmuster ist hierbei vielfältig und mit variablen Symptomen assoziiert, die von einem Minimalbefall ohne Symptome bis zu einem subtotalen Hautbefall reichen. Es treten ausgeprägte Rötungen, Schwellungen, Hitzewallungen, Juckreiz und teilweise auch Blasenbildungen auf. Des Weiteren kommt es zu generalisierten makulösen oder makulopapulösen, kleinfleckigen Pigmentexanthenen mit positivem Darier-Zeichen [9]. Zusätzlich zum Unwohlsein durch das Hitzegefühl berichten Patienten, dass Hitze und Brennen oft den Beginn einer größeren MC-Aktivierungsattacke anzeigen, so dass das Erröten Angstgefühle bei den Patienten auslösen [10]. Unter anderem durch die starke Symptomatik der Haut ist auch die Lebensqualität bei den betroffenen ISM-Patienten beeinträchtigt. Daher ist die Verbesserung der durch die Mastozytose betroffenen Hautbereiche als patientenrelevant zu bewerten.

Bei den Patienten mit Mastozytose auf der Haut konnte eine deutliche Verbesserung des klinischen Befallsmusters durch Avapritinib + BSC erreicht werden. Der *Zusatznutzen* ist hier *nicht belegt*.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

MC-QoL

Für den Endpunkt MC-QoL zeigte sich für den Gesamtscore (Δ LS-MWD [95 % KI]: -10,80 [-16,26; -5,34]; $p < 0,001$; Hedges'g [95 %-KI]: -0,54 [-0,88; -0,22]) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (siehe Tabelle 4-104).

Fazit MC-QoL

Eine Verbesserung der eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten ist als patientenrelevant zu bewerten.

Unter der Behandlung von Avapritinib + BSC verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Für den Gesamtscore kann ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* abgeleitet werden.

SF-12

Für den Endpunkt mittlere Veränderung des SF-12 trat für den PCS (Δ LS-MWD [95 %-KI]: 3,55 [1,11; 5,98]; $p = 0,005$; Hedges'g [95 %-KI]: 0,39 [0,07; 0,73]) ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC auf. Für die MCS lag kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor (siehe Tabelle 4-104).

Für die Zeit bis zur Verbesserung des SF-12 um ≥ 15 % der Skalenspannweite in der PCS-Domäne zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Avapritinib + BSC (HR [95 %-KI]: 1,645 [1,018; 2,656]; $p = 0,0419$). Für die MCS-Domäne zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-104).

Fazit SF-12

Eine Verbesserung der eingeschränkten gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten ist als patientenrelevant zu bewerten.

Für die Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite der PCS-Domäne zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, welche mit Avapritinib + BSC behandelt wurden. Hier kann ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* abgeleitet werden. Der *Zusatznutzen* für die Zeit bis zur Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite der MCS kann *nicht belegt* werden.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Es wurde nur für die Gesamtraten der Ödeme CMQ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Avapritinib + BSC und Pbo + BSC beobachtet. Es traten bei 27,6 % der Patienten im Avapritinib + BSC-Arm und bei 11,9 % der Patienten im Pbo + BSC-Arm ein Ödem CMQ auf (RR [95 %-KI]: 2,315 [1,138; 4,710]; $p = 0,021$). Bei allen aufgetretenen Ödemen handelte es sich um ein nicht-schweres Ödem CMQ (CTCAE-Grad ≤ 2). In allen weiteren Kategorien des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-104).

Fazit Unerwünschte Ereignisse

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und das Vermeiden von Nebenwirkungen ist patientenrelevant. Die UE wurden gemäß der MedDRA Version 25.0 nach SOC und PT klassifiziert und somit handelt es sich um eine valide Erhebung des Endpunktes.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib zu keinem vermehrten Auftreten von unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo geführt hat. Daher ist *kein Schaden* durch Avapritinib belegt.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Avapritinib in ISM

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich für Patienten im Anwendungsgebiet um eine schwerwiegende Erkrankung handelt. Patienten sind durch mittelschwere bis schwere Symptome gekennzeichnet, welche zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen. Die Erkrankung wird durch eine vermehrte Ausschüttung von Mastzell-Mediatoren ausgelöst. Vor der Zulassung von Avapritinib konnten die Patienten nur mit symptomatischen Therapien behandelt werden. Für 25 - 35 % der Patienten mit ISM waren diese allerdings nur unzureichend wirksam. Eine spezifische für ISM-Patienten zugelassene Therapie gibt es in Deutschland bisher nicht. Mit Avapritinib steht den Patienten im Anwendungsgebiet nun erstmals eine selektive und zielgerichtete Therapie, welche gegen die krankheitsauslösende KIT-D816V-Mutation gerichtet ist, zur Verfügung.

In der PIONEER-Studie zeigten die Patienten im Avapritinib + BSC-Arm eine deutliche Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und Schwere der Erkrankung. Dies konnte mit dem speziell für Patienten mit ISM entwickelten ISM-SAF-Fragebogen und den generischen EQ-5D-5L VAS-, PGIS- und PGIC-Fragebogen gezeigt werden. Durch die potente und selektive Hemmung von KIT-D816V durch Avapritinib konnte in der PIONEER-Studie eine rasche und tiefgreifende Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration, der KIT-D816V-Mutationslast und der Mastzellen im Knochenmark erzielt werden. Zusammenfassend wird für die Nutzendimension Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Die Lebensqualität der Patienten wurde mit dem Mastrozytose-spezifischen MC-QoL- sowie dem generischen SF-12-Fragebogen erhoben. Eine Verbesserung der Lebensqualität konnte für beide Fragebögen in vielen Domänen bzw. Gesamtscores anhand eines statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Avapritinib gezeigt werden. Für den Gesamtscore des MC-QoL und die Responderanalyse zum PCS des SF-12 kann ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen* abgeleitet werden. Für die anderen Domänen und Scores zeigten die statistisch signifikanten Unterschiede einen Vorteil von Avapritinib, eine klinische Relevanz lag nicht vor. Daher wird für die Nutzendimension gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusammenfassend ein **geringer Zusatznutzen** abgeleitet.

Während der Studie kam es zu keinen Todesfällen und nur jeweils ein Patient in beiden Behandlungsarmen hat die Studie aufgrund eines UE vorzeitig abgebrochen. Die wenigen Nebenwirkungen, welche in beiden Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt aufgetreten sind, zeigten eine gute Verträglichkeit von Avapritinib. Daher kommt es durch die Einnahme von Avapritinib zu **keinem Schaden** bei den Patienten im Anwendungsgebiet.

Für Patienten im Anwendungsgebiet wird basierend auf der Zulassungsstudie PIONEER in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet.

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

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

Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit ISM mit mittelschweren bis schweren Symptomen, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Blueprint Medicines (Netherlands) B. V. Fachinformation AYVAKYT® 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg/300 mg Filmtabletten [Stand: Dezember 2023]. 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Avapritinib for the treatment of mastocytosis. 2018.
3. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of type II variation of a designated orphan medicinal product. 2022.
4. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report. Ayvakyt (Avapritinib). Treatment of mastocytosis. EU/3/18/2074. 2023.
5. Blueprint Medicines Corporation. Studienbericht PIONEER. A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy [Stand: 20. Oktober 2022]. 2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. April 2023, in Kraft getreten am 22. Juli 2023. 2023.
7. Blueprint Medicines Corporation. Studienprotokoll PIONEER: A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy [Stand: 07. Juni 2022]. 2022.
8. Blueprint Medicines Corporation. Statistischer Analyseplan (SAP) PIONEER: A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indolent and Smoldering Systemic Mastocytosis with Symptoms Inadequately Controlled with Standard Therapy [Stand: 07. Juni 2022]. 2022.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: März 2020]. 2020.
10. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, et al. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(3):505-25.

11. Mesa RA, Sullivan EM, Dubinski D, Carroll B, Slee VM, Jennings SV, et al. Patient-reported outcomes among patients with systemic mastocytosis in routine clinical practice: Results of the TouchStone SM Patient Survey. *Cancer*. 2022;128(20):3691-9.
12. Mesa RA, Sullivan EM, Dubinski D, Carroll B, Slee VM, Jennings SV, et al. Perceptions of patient disease burden and management approaches in systemic mastocytosis: Results of the TouchStone Healthcare Provider Survey. *Cancer*. 2022;128(20):3700-8.
13. Gülen T, Hägglund H, Dahlen B, Nilsson G. Mastocytosis: the puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. *J Intern Med*. 2016;279(3):211-28.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ramucirumab. 2015.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-097. 2020.
16. Jennings S, Russell N, Jennings B, Slee V, Sterling L, Castells M, et al. The Mastocytosis Society Survey on Mast Cell Disorders: Patient Experiences and Perceptions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):70-6. Epub 2014/02/26.
17. Aberer E, Sperr WR, Bretterklieber A, Avian A, Hadzijusufovic E, Klun-Nelemans HC, et al. Clinical Impact of Skin Lesions in Mastocytosis: A Multicenter Study of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Invest Dermatol*. 2021;141(7):1719-27.
18. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-5.
19. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J, Group obotCIRM. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. 2011.
20. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.
21. Padilla B, Shields AL, Taylor F, Li X, McDonald J, Green T, et al. Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF) in a phase 2 clinical study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):434.

22. Jensen B, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Nielsen DS. Everyday life and mastocytosis from a patient perspective-a qualitative study. *J Clin Nurs*. 2018;28(7-8):1114-24.
23. Shields AL, Taylor F, Lamoureux RE, Padilla B, Severson K, Green T, et al. Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF((c))) and determination of a threshold score for moderate symptoms. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):69.
24. 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((c)). *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):414.
25. 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.
26. Cappelleri JC, Zou KH, Bushmakina AG, Alvir JMJ, Alemayehu D, Symonds T. Patient-reported outcomes: measurement, implementation and interpretation.: CRC Press; 2014.
27. Shields A, Coon C, Hao Y, Krohe M, Yaworsky A, Mazar I, et al. Patient-reported outcomes for US oncology labeling: review and discussion of score interpretation and analysis methods. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(6):951-9.
28. Coon CD, Cappelleri JC. Interpreting Change in Scores on Patient-Reported Outcome Instruments. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50(1):22-9.
29. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2023.
30. Naumann N, Lübke J, Baumann S, Schwaab J, Hoffmann O, Kreil S, et al. Adverse Prognostic Impact of the KIT D816V Transcriptional Activity in Advanced Systemic Mastocytosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5).
31. Hoermann G, Gleixner KV, Dinu GE, Kundi M, Greiner G, Wimazal F, et al. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy*. 2014;69(6):810-3.
32. Whynes DK. Correspondence between EQ-5D health state classifications and EQ VAS scores. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:94.
33. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005;6(2):124-30.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab. 2019.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abrocitinib (Atopische Dermatitis). 2022.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung 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). 2022.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Upadacitinib (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). 2019.
39. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(4):508-25.
40. Buonomo A, Nucera E, Criscuolo M. Treatment of Indolent and Advanced Systemic Mastocytosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022;14(1):e2022040.
41. Gerds AT, Gotlib J, Abdelmessieh P, Ali H, Castells M, Dunbar A, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]), Systemic Mastocytosis, Version 4.2023 [Stand: August 2023]. 2023.
42. Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, et al. Development and Validation of the Mastocytosis Quality of Life questionnaire: MC-QoL. *Allergy.* 2016;71(6):869-77.
43. Green T, Powell D, Baisley W, Lahue B. German Patient Outcomes of the PRISM Survey. 2023.
44. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Med Care.* 1996;34(3):220-33.
45. Maruish ME. User's manual for the SF-12v2 Health Survey (3rd ed.): Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2012.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor – AWG B. 2019.

47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Givosiran. 2020.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 [Stand: 19.09.2023]. 2023.
49. Gotlib J, Castells M, Oude Elberink H, Siebenhaar F, Hartmann K, Broesby-Olsen S, et al. Avapritinib versus Placebo in Indolent Systemic Mastocytosis. *NEJM Evidence*. 2023;2(6):EVIDoa2200339.
50. ClinicalTrials.gov. NCT03731260: (PIONEER) Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, Versus Placebo in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis. [Zuletzt aktualisiert 15.06.2023; abgerufen am 20.11.2023]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03731260>.
51. EU Clinical Trials Register. 2018-000588-99: A 3-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib (BLU-285), a Selective KIT Mutation-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Indole... [Zuletzt aktualisiert 15.03.2019; abgerufen am 20.11.2023]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000588-99>.
52. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Nachberechnungsdokument. 2023.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.11.2023	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Avapritinib.mp.	30
2	(BLU285 or BLU-285).mp.	8
3	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	5
4	(Ayvakit or Ayvakyt).mp.	0
5	(70C366 or 70-C366 or C-366 or C366).mp.	12
6	(CS3007 or CS-3007 or SC3007 or SC-3007).mp.	0
7	(BLU112317 or BLU-112317).mp.	4
8	(X720776 or X-720776).mp.	4
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	43
10	remove duplicates from 9	17

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

Datenbankname	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.11.2023	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch/Deutsch	
Suchfilter	Filter für RCT nach Cochrane 2008 [19].	
	Filter für RCT nach Wong 2006 [18].	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Avapritinib.mp.	151
2	(BLU285 or BLU-285).mp.	22
3	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	7
4	(Ayvakit or Ayvakyt).mp.	7
5	(70C366 or 70-C366 or C-366 or C366).mp.	49
6	(CS3007 or CS-3007 or SC3007 or SC-3007).mp.	1
7	(BLU112317 or BLU-112317).mp.	0
8	(X720776 or X-720776).mp.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	211
10	randomized controlled trial.pt.	603374
11	controlled clinical trial.pt.	95455
12	randomi#ed.ab.	745680
13	placebo.ab.	243207
14	clinical trials as topic.sh.	201437
15	randomly.ab.	420977
16	trial.ti.	297032
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	1608435
18	exp animals/ not humans.sh.	5171610
19	17 not 18	1483048
20	randomized controlled trial.pt.	603374
21	randomi#ed.mp.	1090335
22	placebo*.mp.	265688
23	20 or 21 or 22	1167254
24	9 and 19	17
25	9 and 23	10
26	24 or 25	20
27	limit 26 to (english or german)	19
28	remove duplicates from 27	19

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.11.2023	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Sprache	Englisch/Deutsch	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong 2006 [18].	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp avapritinib/	495
2	Avapritinib.mp.	516
3	(BLU285 or BLU-285).mp.	82
4	(KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp.	26
5	(Ayvakit or Ayvakyt).mp.	28
6	(70C366 or 70-C366 or C-366 or C366).mp.	55
7	(CS3007 or CS-3007 or SC3007 or SC-3007).mp.	4
8	(BLU112317 or BLU-112317).mp.	0
9	(X720776 or X-720776).mp.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	612
11	random*.tw.	1997301
12	placebo*.mp.	528057
13	double-blind*.tw.	246565
14	11 or 12 or 13	2276861
15	10 and 14	72
16	15 not Medline.cr.	69
17	limit 16 to (english or german)	68
18	remove duplicates from 17	56

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	20.11.2023
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU-285 OR AYVAKIT OR (KIT AND EXON AND 17) OR 70C366 OR C366 OR CS3007 OR BLU112317 OR X720776 [Advanced Search, Other Terms]
Treffer	34

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20.11.2023
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU-285 OR AYVAKIT OR (KIT AND EXON AND 17) OR 70C366 OR C366 OR CS3007 OR BLU112317 OR X720776 [SearchTerm]
Treffer	11

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	20.11.2023
Suchstrategie	AVAPRITINIB OR BLU-285 OR AYVAKIT OR (KIT AND EXON AND 17) OR 70C366 OR C366 OR CS3007 OR BLU112317 OR X720776 [SearchTerm]
Treffer	24

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Gotlib J. et al. 2023. Reductions in Indolent Systemic Mastocytosis Biomarker Burden With Avapritinib in the Registrational, Double-Blind, Placebo-Controlled PIONEER Trial. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 23 (Supplement 1), S398-S399	Publikationstyp
2	Maurer M. et. al. 2023. Avapritinib Improved Skin Findings In Patients With Indolent Systemic Mastocytosis (ISM) In the Registrational, Double-Blind, Placebo Controlled PIONEER Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 151 (2) Supplement, AB340	Publikationstyp
3	Castells M. et al. 2023. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . Efficacy and Safety of Avapritinib in Indolent Systemic Mastocytosis (ISM): Results from the Double Blinded Placebo-Controlled PIONEER Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 151 (2) Supplement, AB204	Publikationstyp
4	Akin C. et al. 2023. Avapritinib Improved Symptoms and Quality of Life in Patients With Indolent Systemic Mastocytosis in the PIONEER Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 151 (2) Supplement, AB50	Publikationstyp
5	Maurer M. et. al. 2023. Results from PIONEER: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of avapritinib in patients with indolent systemic mastocytosis (ISM). <i>Oncol Res Treat</i> (2020) 43 (Suppl. 4): 1–292	Publikationstyp
6	Akin C. et al. 2020. Pioneer Part 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Avapritinib in Indolent Systemic Mastocytosis. <i>Blood</i> . 136 (Supplement 1): 41–42	Publikationstyp
7	George T.I. et al. 2020. Increased Detection of KIT D816V Mutation in Peripheral Blood Samples from Patients with Indolent Systemic Mastocytosis (ISM) in the Phase 2 Pioneer Study Using a High Sensitivity Droplet Digital (dd) PCR Assay Compared with Next Generation Sequencing (NGS). <i>Blood</i> . 136 (Supplement 1): 7–8	Publikationstyp
8	Akin C. et al. 2019. Pioneer: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study of avapritinib in patients with indolent or smoldering systemic mastocytosis with symptoms inadequately controlled with standard therapy. <i>Blood</i> . 134 (Supplement 1): 2950	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT02268435	Asan Medical Center. 2015 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Dovitinib in Combination With Imatinib in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02268435	Population
2	NCT01440959	Asan Medical Center. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Dovitinib for Imatinib/Sumitinib-failed Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): TKI258. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01440959	Population
3	NCT03609424	Asan Medical Center Novartis. 2023 Jan 3. ClinicalTrials.gov: PDR001 Plus Imatinib for Metastatic or Unresectable GIST. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03609424	Population
4	NCT03862885	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03862885	Population
5	NCT02508532	Blueprint Medicines Corporation. 2022 Jun 21. ClinicalTrials.gov: (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02508532	Population
6	NCT03465722	Blueprint Medicines Corporation. 2022 Okt 6. ClinicalTrials.gov: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03465722	Population
7	NCT04908176	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Drug-drug Interaction Study of Avapritinib and Midazolam. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04908176	Population
8	NCT02561988	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02561988	Population
9	NCT04773782	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Jun 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Avapritinib in Pediatric Patients With Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04773782	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
10	NCT03580655	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Aug 2. ClinicalTrials.gov: (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. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03580655	Population
11	NCT04825574	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Study for Patients Previously Treated in Avapritinib Clinical Trials. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04825574	Population
12	NCT04714086	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Program for Avapritinib. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04714086	Studientyp
13	NCT04695431	Blueprint Medicines Corporation Analysis Group I. 2022 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Retrospective Study Assessing the Effect of Avapritinib Versus Best Available Therapy in Patients With AdvSM. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04695431	Population
14	NCT04116541	Centre Leon Berard. 2023 Nov 20. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Activity of Anti-cancer Treatments Targeting Tumor Molecular Alterations/Characteristics in Advanced / Metastatic Tumors. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04116541	Population
15	NCT04927260	Centre Leon Berard Blueprint Medicines Corporation. 2021 Jun 15. ClinicalTrials.gov: French Long Term Registry With Longitudinal Follow up of PDGFRA D842V-GIST Patients Treated With Avapritinib. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04927260	Population
16	NCT02606097	Chang Gung Memorial Hospital. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02606097	Population
17	NCT05381753	CStone Pharmaceuticals. 2023 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Avapritinib in Chinese Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) in the Real World. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05381753	Population
18	NCT04254939	CStone Pharmaceuticals Blueprint Medicines Corporation. 2023 Apr 27. ClinicalTrials.gov: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04254939	Population
19	NCT04106024	Cttq. 2019 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Anlotinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor After Failure of Imatinib: a Prospective, Single Arm and Multicenter Trial. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04106024	Population
20	NCT05734105	Deciphera Pharmaceuticals LLC. 2023 Nov 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Ripretinib vs Sunitinib in Patients With Advanced GIST With Specific KIT Exon Mutations Who Were Previously Treated With Imatinib. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05734105	Population
21	NCT01602939	Hospital Virgen de la Salud. 2016 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01602939	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
22	NCT06087263	M.D.Anderson Cancer Center Bayer. 2023 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy of Regorafenib in Specific GIST Mutation Subsets (KIT Exon 17, 18, or 14 Mutation and SDHB Deficient GIST) in the Post-imatinib Second-line Setting. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06087263	Population
23	NCT04771520	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2023 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Avapritinib for the Treatment of CKIT or PDGFRA Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04771520	Population
24	NCT01227746	National University Hospital S. 2014 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study of C-kit Mutation Status in Asian Patients With Advanced Gastro-intestinal Stromal Tumors (GIST) Treated With Imatinib. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01227746	Population
25	NCT03056599	Presage Biosciences Fred Hutchinson Cancer Center University of Washington Northwell Health Oregon Health and Science University. 2021 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Precise Local Injection of Anti-cancer Drugs Using Presage's CIVO Device in Soft Tissue Sarcoma. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03056599	Population
26	NCT01543113	Rennes University Hospital QIAGEN Gaithersburg I. 2023 Mai 24. ClinicalTrials.gov: cKIT, BRAF/NRAS Mutations in Advanced Melanoma : Clinical Outcome in Response to Tyrosine-kinase Inhibitors - KitMel Project. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01543113	Population
27	NCT05821738	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2023 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Avapritinib in CBF-AML With KIT Mutations. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05821738	Population
28	NCT04471961	University Hospital MSaoM. 2021 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Analyse of Tumour and Constitutional DNA for the Study of the Determinism in Child Neoplasia. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04471961	Population
29	NCT05366816	University of Miami. 2023 Okt 23. ClinicalTrials.gov: ctDNA-Guided Sunitinib And Regorafenib Therapy for GIST. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05366816	Population
30	NCT00483366	University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2023 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Imatinib Mesylate, Gemcitabine, and Capecitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00483366	Population
31	NCT03018574	Xijing Hospital Soochow University. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Candidate Gene Screening for Attention Deficit/Hyperactive Disorder (ADHD). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03018574	Population
32	NCT05461664	Xinhua Zhang MPUCH&IFUPUPHCPGHXHoCSUPUSHNHSM. 2022 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Avapritinib in the Treatment of Unresectable or Recurrent Metastatic GIST Non-exon18 Mutations of PDGFRA. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05461664	Population
33	NCT05464875	Xinhua Zhang MPUCH&IFUPUPHCPGHXHoCSUPUSHNHSM. 2022 Jul 19. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Study of Avapritinib Efficacy and Safety of Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05464875	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
34	2020-005751-21	Blueprint Medicines. 2021 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety of Long-Term Treatment with Avapritinib for Patients Previously Involved in an Avapritinib Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005751-21	Population
35	2017-003497-14	Blueprint Medicines Corporation. 2018 Apr 23. ClinicalTrialsRegister.eu: An International, Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Study of BLU-285 vs Regorafenib in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003497-14	Population
36	2017-004836-13	Blueprint Medicines Corporation. 2018 Dez 29. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Ma... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004836-13	Population
37	2022-001535-87	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Feb 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, open-label, 2-arm study evaluating BLU-263 as monotherapy and in combination with azacitidine, in patients with KIT altered hematologic malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001535-87	Population
38	2020-005234-15	Blueprint Medicines Corporation. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, Single-arm Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Avapritinib in Pediatric Patients with Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005234-15	Population
39	2015-001048-12	GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas). 2015 Okt 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II, single arm, non-randomized and multicenter clinical trial of regorafenib as a single agent in the first-line setting for patients with metastatic and/or unresectable KIT/PDGFR Wild Type GIST. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001048-12	Population
40	2012-000797-35	Hospital Virgen de la Salud TS. 2013 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical Trial with Cladribine (2-CDA) and Pegylated Interferon Alfa-2a in patients with advanced systemic mastocytosis carrying D816V KIT mutation (or different mutations involving exon 17 of KIT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000797-35	Population
41	2009-015514-21	Novartis Pharma Services AG. 2010 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: The TEAM Trial (Tasigna Efficacy in Advanced Melanoma): A randomized, phase III, open label, multicenter, two-arm study to compare the efficacy of Tasigna versus dacarbazine (DTIC) in the treatm... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015514-21	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	2011-002168-26	Roche (Magyarorsz[ig] Kft.. 2012 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: OPEN LABEL STUDY OF ERLOTINIB (TARCEVA™) AS SINGLE AGENT FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA WITH ACTIVATING EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (E... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002168-26	Population
43	2013-002073-22	The Christie NHS Foundation Trust R. 2015 Jul 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Trial of PLX3397 in the Treatment of KIT Mutated Advanced Acral and Mucosal Melanoma(PIANO). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002073-22	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
44	NCT04771520	Anderson Cancer Center MD. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: Avapritinib for the Treatment of CKIT or PDGFRA Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771520	Population
45	NCT06087263	Anderson Cancer Center MD. 2023 Okt 23. WHO ICTRP: Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy of Regorafenib in Specific GIST Mutation Subsets (KIT Exon 17, 18, or 14 Mutation and SDHB Deficient GIST) in the Post-imatinib Second-line Setting. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06087263	Population
46	EUCTR2020-005751-21-FR	Blueprint Medicine. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: Clinical Trial Extension Study with Avapritinib for Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005751-21-FR	Population
47	NCT03465722	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465722	Population
48	NCT03862885	Blueprint Medicines Corporation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862885	Population
49	NCT02508532	Blueprint Medicines Corporation. 2021 Jul 12. WHO ICTRP: (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508532	Population
50	NCT04695431	Blueprint Medicines Corporation. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Retrospective Study Assessing the Effect of Avapritinib Versus Best Available Therapy in Patients With AdvSM. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04695431	Population
51	NCT04908176	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Mrz 20. WHO ICTRP: A Drug-drug Interaction Study of Avapritinib and Midazolam. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908176	Population
52	NCT02561988	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Mrz 27. WHO ICTRP: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561988	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT04773782	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Jun 26. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Pediatric Patients With Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04773782	Population
54	NCT04825574	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Study for Patients Previously Treated in Avapritinib Clinical Trials. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04825574	Population
55	EUCTR2020-005234-15-AT	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Sep 26. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Pediatric Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005234-15-AT	Population
56	NCT04714086	Blueprint Medicines Corporation. 2023 Okt 3. WHO ICTRP: Expanded Access Program for Avapritinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714086	Studientyp
57	NCT04927260	Centre LB. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: French Long Term Registry With Longitudinal Follow up of PDGFRA D842V-GIST Patients Treated With Avapritinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04927260	Population
58	NCT02606097	Chang Gung MH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606097	Population
59	NCT04254939	CStone P. 2023 Mai 8. WHO ICTRP: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254939	Population
60	NCT05381753	CStone P. 2023 Jul 18. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Avapritinib in Chinese Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) in the Real World. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05381753	Population
61	NCT05734105	Deciphera Pharmaceuticals LLC. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: A Study of Ripretinib vs Sunitinib in Patients With Advanced GIST With Specific KIT Exon Mutations Who Were Previously Treated With Imatinib. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05734105	Population
62	ChiCTR2200062170	Fujian Medical University Union Hospital. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: A real-world study of Avapritinib in the treatment of D842V-mutated gastrointestinal stromal tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062170	Population
63	NCT01602939	Hospital Virgen de la Salud. 2016 Sep 5. WHO ICTRP: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602939	Population
64	NCT05821738	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Avapritinib in CBF-AML With KIT Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05821738	Population
65	ChiCTR2300067286	The First Affiliated Hospital ZU. 2023 Jul 16. WHO ICTRP: An exploratory clinical study evaluating the safety and effectiveness of avapritinib in refractory/relapsed acute myeloid leukemia (R/R AML) with RUNX1::RUNX1T1 or CBFβ::MYH11 with C-KIT mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300067286	Population
66	NCT05464875	Xinhua Zhang MD. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: A Multicenter Study of Avapritinib Efficacy and Safety of Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05464875	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
67	NCT05461664	Xinhua Zhang MD. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Avapritinib in the Treatment of Unresectable or Recurrent Metastatic GIST Non-exon18 Mutations of PDGFRA. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05461664	Population
<i>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Clinical Trials.GOV: Last Update Posted EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PIONEER (BLU-285-2203)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie BLU-285-2203 ist eine dreigeteilte, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie, zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib in Kombination mit BSC im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC bei Patienten mit ISM, deren Symptome durch BSC nicht ausreichend kontrolliert werden konnten.</p> <p>Die Studie wurde in 3 Teilen durchgeführt. Die jeweiligen Ziele der Studie waren wie folgt:</p> <p><u>Teil 1:</u> Bestimmung der empfohlenen Phase-2-Dosis (RP2D) von Avapritinib in Kombination mit BSC bei Patienten mit ISM, im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC zur Verwendung in Teil 2 und Teil 3 der Studie.</p> <p><u>Teil 2:</u> Untersuchung der Wirksamkeit von Avapritinib in Kombination mit BSC bei Patienten mit ISM, im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC.</p> <p><u>Teil 3:</u> Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Avapritinib bei Patienten mit ISM.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><u>Teil 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer/Patienten) • Verblindung: doppelblind • Studienhorizont: ca. 26 Wochen • Design: vierarmig, parallel, Placebo-kontrolliert • Studienorganisation: multizentrisch • Phase: II (Dosisfindungsstudie/-phase) <p>Nach Beendigung der mindestens 12-wöchigen Behandlungsphase hatten alle Studienteilnehmer die Möglichkeit in die open-label Phase (Teil 3 der Studie) zu wechseln.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Teil 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 2:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer/Patienten) • Verblindung: doppelblind • Studienhorizont: ca. 38 Wochen • Design: zweiarmig, parallel, Placebo-kontrolliert • Studienorganisation: multizentrisch • Phase: II (Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit) <p>Nach Beendigung der 24-wöchigen Behandlungsphase in Teil 2 hatten alle Studienteilnehmer die Möglichkeit, in die open-label Phase (Teil 3 der Studie) zu wechseln.</p> <p>Teil 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allokation: einarmiger Studienteil, nicht randomisiert, roll-over • Verblindung: open-label • Studienhorizont: bis zu 5 Jahre • Design: einarmig (roll-over), open-label • Studienorganisation: multizentrisch • Phase: II (Untersuchung der Langzeitsicherheit)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab insgesamt 11 Amendments zum Originalprotokoll. Die Amendments 1, 2, 4, 7 und 9 wurden global umgesetzt. Es gab 5 länderspezifische Amendments, die für Deutschland (Amendment 3, 5, 8, 10 und 11) und eine für das Vereinigte Königreich (Amendment 6) herausgegeben wurden. Es gab ein Schreiben, das im Anschluss an das Protokollamendment 7 an die Studienzentren versandt wurde; in diesem Schreiben wurden geringfügige Korrekturen vorgenommen. Die für Deutschland spezifischen Amendments 5, 8 und 10, sind identisch mit den globalen Amendments 4, 7 bzw. 9. Die Änderungen in anderen länderspezifischen Amendments waren geringfügig. Das Originalprotokoll inklusive aller Amendments (global und länderspezifisch) sind in Anhang 16.1.1 des CSR zu finden.</p> <p>Im Folgenden ist eine Zusammenfassung der wichtigsten, globalen Protokollamendments und des länderspezifischen Amendments 11 aufgelistet:</p> <p>Amendment 1 vom 30. Juli 2018:</p> <p>Die Änderungen waren vor Studienbeginn (Einschluss des ersten Patienten am 16. April 2019) durchgeführt worden.</p> <p>Amendment 2 vom 14. Februar 2020:</p> <p>Um das Risiko einer intrakraniellen Blutung (ICB) zu verringern, wurden die folgenden Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung einer neuen Dosisanpassung für mäßige Thrombozytopenie (< 75.000/μl)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung von Vorsichtsmaßnahmen bei gleichzeitiger Koagulopathie und Verwendung von Antithrombotika und Antikoagulantien • Hinzufügung eines explorativen Ziels zur Bewertung der Thrombozytenaggregation • Verstärkte Überwachung auf ICB, einschließlich fokalneurologischer Anamnese und Untersuchung bei jeder Visite • Überarbeitete Einverständniserklärung <p>Weitere wichtige Änderungen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhebung der QTc-Ausschlusschwelle von 450 auf 480 msec • Hinzufügen von Ausschlusskriterien zum Ausschluss von Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der Hilfsstoffe • Hinzufügen von Ausschlusskriterien zum Ausschluss von Patienten, die an einer anderen Studie teilnehmen • Hinzufügung der Vorsichtsmaßnahme, Kleidung und Sonnenschutzmittel zu verwenden, um direkte Sonneneinstrahlung zu vermeiden <p>Amendment 4 vom 15. Juni 2020:</p> <p>Wesentliche Überarbeitungen von Teil 2 (Wirksamkeit) vor Beginn der Rekrutierung für Teil 2 der Studie. (Start des Screenings für Teil 2 am 23. Juli 2020, Einschluss des ersten Patienten in Teil 2 der Studie am 24. September 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigung, dass die RP2D 25 mg QD beträgt, basierend auf gleichwertiger Wirksamkeit, aber besserer Verträglichkeit als 50 und 100 mg QD • Festlegung des klinisch wichtigen Ansprechens als eine $\geq 30\%$ige Verringerung des TSS gegenüber Baseline auf der Grundlage der psychometrischen Bewertung des ISM-SAF in Teil 1 der Studie. • Änderung des primären Endpunkts in „<i>der Anteil der mit Avapritinib-behandelten ISM-Patienten, mit einer $\geq 30\%$igen Reduktion des TSS, ausgehend vom Baselinewert bis zu C7D1, im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten</i>“ • Die folgenden vier wichtigen, sekundären Endpunkte wurden hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der mit Avapritinib-behandelten Patienten mit einer $\geq 50\%$igen Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration, ausgehend vom Baselinewert bis C7D1, im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten ○ Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$igen Reduktion der peripheren KIT-D816V-Allelfraction, von Baseline bis zu C7D1; oder nicht nachweisbar

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(< 0,02 %) bei Patienten mit nachweisbarer Mutation zur Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestimmung der mittleren Veränderung des ISM-SAF TSS von Baseline bis zu C7D1 ○ Anteil der Patienten mit einem Rückgang der Mastzellen im Knochenmark um ≥ 50 % ausgehend vom Baselinewert bis zu C7D1 oder ohne Aggregate, bei Patienten mit Aggregaten zur Baseline <p>Weitere wichtige Änderungen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergrößerung der Stichprobe in Teil 2 auf ca. 204 Patienten, wodurch sich die Gesamtzahl der Patienten in allen Teilen auf ca. 244 Patienten erhöht • Hinzufügen einer Stratifizierung zur Randomisierung der Behandlungszuweisung in Teil 2 • Einführung einer Verblindung für Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration, der Mastzellen im Knochenmark und der KIT-D816V-Allelfraction in Teil 2 der Studie • Begrenzung der Studienpopulation auf ISM in Teil 2 der Studie • Klärung des Ausschlusskriteriums hinsichtlich laufender signifikanter medizinischer Erkrankungen, die symptomatisch unkontrolliert sind • Erhöhung der Anzahl der Prüfzentren von ca. 20 auf ca. 35 • Streichung der Dosis-Eskalation auf > 25 mg QD • Aktualisierung der Leitlinien zur Dosisanpassung, um die Unterbrechung der Behandlung mit Avapritinib zu empfehlen, wenn die Thrombozytenwerte eines Patienten < 100.000/μl fallen • Wegfall der wöchentlichen Sicherheitsvisiten in Teil 2 und 3 zu C1D8, C1D15 und C1D22 • Neuer Anhang mit Hinweisen zur Durchführung der Studie im Falle von Reisebeschränkungen <p>Amendment 7 vom 01. November 2021:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung der Option einer Eskalation der Avapritinib-Dosis auf 50 mg in Teil 3 der Studie. Spezifische Kriterien für diese Dosiseskulation wurden hinzugefügt • Erweiterung des Zeitplans für die ISM-SAF- und QoL über C13D1 hinaus bis zum EOT • Klärung der Verwendung von Kortikosteroiden während der Studie. Wenn ein Patient zu Beginn der Studie keine Kortikosteroide erhielt, wurden Kortikosteroide während der Studie nicht empfohlen. Ebenso wurde für Patienten, die zu Studienbeginn Kortikosteroide erhielten, eine Erhöhung der Dosierung dieser Medikamente während der Studie nicht empfohlen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 9 vom 07. Juni 2022:</p> <p>Basierend auf der im Mai 2022 eingegangenen Rückmeldungen der FDA wurden die folgenden Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des primären Ziels für Teil 2 der Studie von "Anteil der mit Avapritinib-behandelten ISM-Patienten mit einer $\geq 30\%$igen Reduktion im TSS, ausgehend vom Baselinewert bis C7D1 im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten" in "mittlere Veränderung der ISM-SAF TSS, ausgehend vom Baselinewert bis C7D1 im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten". Dies ermöglicht die Analyse der Symptomreduktion als kontinuierliche Variable anstelle eines dichotomen Endpunkts • Der Endpunkt "Anteil der mit Avapritinib-behandelten ISM-Patienten mit einer $\geq 30\%$igen Reduktion des TSS, ausgehend vom Baselinewert bis C7D1, im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten" wurde zu einem zentralen, sekundären Endpunkt für Teil 2 erklärt. Ein zusätzlicher, zentraler sekundärer Endpunkt für Teil 2, der "Anteil der mit Avapritinib-behandelten ISM-Patienten mit einer $\geq 50\%$igen Reduktion des TSS, ausgehend vom Baselinewert bis C7D1, im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten" wurde hinzugefügt • Die Analysemethode für die "mittlere Veränderung des ISM-SAF TSS von Baseline bis zu C7D1, im Vergleich zu Placebo" wurde von einem t-Test mit zwei Stichproben auf eine ANCOVA geändert, kontrolliert für den Randomisierungs-Stratifizierungsfaktor (Tryptase) und den Baseline ISM-Status (mittelschwer vs. schwer) • Entfernung der LOCF-Methode zur Imputation fehlender Daten <p>Wichtige Änderungen der länderspezifischen Protokollamendments:</p> <p>Amendment 11 vom 22. Dezember 2022:</p> <p>Diese Änderung ist spezifisch für Deutschland, und aktualisiert und ersetzt das Amendment 10 vom 13. Juni 2022.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dauer der Studienteilnahme wurde auf der Grundlage der Sicherheitsdaten aus Teil 1, 2 und 3, wie in der Prüfarztbroschüre v12 dargelegt, von 2 auf 5 Jahre geändert. • In den Untersuchungsplantabellen (Appendix 1 und 2) wurde der Punkt "Demografische Daten & medizinische Vorgeschichte" dahingehend korrigiert, dass dies während der BSC-Optimierung und der TSS-Eignungsperiode (Wochen 1-6 des Screenings) erhoben wird, anstatt während des Screening-Verfahrens (nach der Bestätigung der TSS-Eignung).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn sie folgende Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten ≥ 18 Jahre 2. Patienten mit SM, bestätigt durch eine zentrale Pathologie-Untersuchung von einer BM-Biopsie, und zentraler Prüfung von B- und C-Befunden gemäß den WHO-Diagnosekriterien (CSP, Appendix 3 und Appendix 4) 3. Der Patient muss mittelschwere bis schwere Symptome haben, basierend auf einem minimalen mittleren TSS während des 14-tägigen Screeningzeitraums zur Beurteilung des TSS-Wertes. Der minimale TSS zur Teilnahme an der Studie ist ≥ 28 4. Dem Patienten war es, nach Feststellung des Prüfarztes, nicht gelungen eine Symptomkontrolle über ein- oder mehrere Symptome zur Baseline durch mindestens 2 der folgenden symptomatischen Therapien, zu erreichen: <ul style="list-style-type: none"> • H1-Blocker • H2-Blocker • Protonenpumpenhemmer • Leukotrien-Inhibitoren. • CromoglicinsäureKortikosteroide • Omalizumab 5. Die symptomatischen SM-Therapien des Patienten (z. B. H1- und H2-Blocker) müssen stabil sein (gleiche Dosis, keine neuen Medikamente ≥ 14 Tage vor Beginn der 14-tägigen ISM-SAF-Bestimmung des TSS zur Testung der Teilnahmeeignung) 6. Bei Patienten, die Kortikosteroide erhielten, musste die Dosis ≤ 20 mg/d Prednison oder Äquivalent und ≥ 14 Tage vor Beginn der 14-tägigen ISM-SAF-Bestimmung des TSS zur Testung der Teilnahmeeignung sein. 7. Der Patient musste einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) von 0 bis 2 gehabt haben. 8. Der Patient musste eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben haben. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, waren von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, die mit einer der folgenden WHO SM-Subklassifikationen diagnostiziert wurden:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • nur CM (d. h. ohne Dokumentation einer systemischen Beteiligung) • SSM • SM-AHN • ASM • Mastzelleukämie (MCL) • MC-Sarkom <p>2. Patienten die mit einer anderen myeloproliferativen Erkrankung (z. B. myelodysplastisches Syndrom, myeloproliferatives Neoplasma) diagnostiziert wurden.</p> <p>3. Patienten, die eines der folgenden C-Befunde für Organschäden, die auf SM zurückzuführen sind, aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytopenie • Hepatomegalie mit Aszites und eingeschränkter Leberfunktion • Palpable Splenomegalie mit Hypersplenismus • Malabsorption mit Hypoalbuminämie und erheblichem Gewichtsverlust • Skelettveränderungen: große osteolytische Läsionen mit pathologischen Frakturen • Lebensbedrohliche Organschäden in anderen Organsystemen, die durch MC-Infiltration in Gewebe verursacht werden <p>4. Patienten, die eine der folgenden Laborkriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase > 3,0 × obere Normgrenze (ULN) • Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN; bei Vorliegen der Gilbert-Krankheit > 3,0 × ULN (Im Falle einer Gilbert-Krankheit ist ein direktes Bilirubin > 2,0 × ULN ein Ausschlusskriterium.) • Albumin < 1 × LLN • Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR; berechnet nach der Gleichung des Modification of Diet in Renal Disease) < 30 ml/min/1,73 m² oder Kreatinin > 1,5 × ULN. • Absolute Neutrophilenzahl < 1,5 × 10⁹/l • Hämoglobin < 10 g/dL • Thrombozytenzahl < 100.000 µl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Der Patient hat eines der folgenden Medikamente, Therapien oder Verfahren in den angegebenen Zeiträumen erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede vorherige Behandlung mit Avapritinib • Ein TKI, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Masitinib und Midostaurin, oder ein Prüfpräparat für < 14 Tage oder 5 Halbwertszeiten des Medikaments (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor Beginn der 14-tägigen ISM-SAF-Bestimmung des TSS zur Testung der Teilnahmeeignung • Jegliche antineoplastische Arzneimitteltherapie (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Cladribin und Interferon alpha, pegyliertes Interferon oder Antikörpertherapie) < 28 Tage oder 5 Halbwertszeiten des Medikaments (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor Beginn der 14-tägigen ISM-SAF-Bestimmung des TSS zur Testung der Teilnahmeeignung • Strahlentherapie oder Therapie mit Psoralen und Ultraviolett A (PUVA) < 14 Tage vor Beginn der 14-tägigen ISM-SAF-Bestimmung des TSS zur Testung der Teilnahmeeignung • Jegliche Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren < 14 Tage vor Beginn der 14-tägigen ISM-SAF-Bestimmung des TSS zur Testung der Teilnahmeeignung • Jeder größere chirurgische Eingriff (kleinere chirurgische Eingriffe wie das Legen eines zentralen Venenkatheters, eine Knochenmark-Biopsie und das Legen einer Ernährungssonde gelten nicht als größere chirurgische Eingriffe) < 14 Tage vor Beginn des ISM-SAF zur Testung der Teilnahmeeignung <p>6. Der Patient benötigt eine Begleittherapie mit einem starken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) Inhibitor oder starken oder moderaten Induktor (siehe Appendix 6)</p> <p>7. Der Patient hat eine Vorgeschichte einer bösartigen Erkrankung, die innerhalb von 3 Jahren vor der ersten Dosis des Studienmedikaments diagnostiziert wurde oder eine Therapie erforderte. Patienten mit einer früheren oder gegenwärtigen bösartigen Erkrankung, deren natürlicher Verlauf oder Behandlung die Bewertung der Sicherheit oder Wirksamkeit des Prüfpräparats nicht beeinträchtigen kann, können nach Genehmigung durch den ärztlichen Betreuer aufgenommen werden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Der Patient hat ein nach der Fridericia-Formel korrigiertes QT-Intervall (QTcF) > 480 msec</p> <p>9. Der Patient hat ein Anfallsleiden in der Vorgeschichte (z. B. Epilepsie) oder benötigt antikonvulsive Medikamente</p> <p>10. Der Patient hat einen vorangegangenen zerebrovaskulären Unfall oder eine transitorische ischämische Attacke innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments</p> <p>11. Der Patient hat ein bekanntes Risiko- oder ein kürzlich vorangegangenes Ereignis (12 Monate vor der ersten Dosis des Studienmedikaments) ICB (z. B. Hirnaneurysma)</p> <p>12. Der Patient hat einen primären bösartigen Hirntumor oder Metastasen im Gehirn</p> <p>13. Der Patient hat eine klinisch signifikante, unkontrollierte kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich einer Herzinsuffizienz des Grades III oder IV nach der Klassifikation II der New York Heart Association (NYHA), einen Myokardinfarkt oder eine instabile Angina pectoris innerhalb der letzten 6 Monate, klinisch signifikante, unkontrollierte Herzrhythmusstörungen oder einen unkontrollierten Bluthochdruck</p> <p>14. Der Patient war nicht willens oder in der Lage, die geplanten Visiten, die Pläne zur Medikamentenverabreichung, die Labortests oder andere Studienverfahren, einschließlich der obligatorischen BM- und Hautbiopsien, sowie die Studienbeschränkungen einzuhalten</p> <p>15. Weibliche Patienten, die, sofern sie nicht postmenopausal oder chirurgisch steril waren, nicht bereit waren, während des Verabreichungszeitraums des Studienmedikaments und für mindestens 6 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder hochwirksame Verhütungsmittel anzuwenden. Männliche Patienten, die, sofern sie nicht chirurgisch steril waren, nicht bereit waren, während des Verabreichungszeitraums des Studienmedikaments und mindestens 6 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder hochwirksame Verhütungsmethoden anzuwenden</p> <p>16. Frauen, bei denen, mittels eines innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments durchgeführten Schwangerschaftstests auf beta-humanes Choriongonadotropin (β-hCG), eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwangerschaft nachgewiesen wurde. Frauen mit β-hCG-Werten, die innerhalb des Bereichs für eine Schwangerschaft lagen, aber nicht schwanger waren (falsch-positive Werte), konnten mit schriftlicher Genehmigung des Sponsors nach Ausschluss einer Schwangerschaft in die Studie aufgenommen werden. Frauen im nicht-gebärfähigen Alter (postmenopausal, Hysterektomie, bilaterale Salpingektomie oder bilaterale Oophorektomie) benötigten keinen β-hCG-Schwangerschaftstest</p> <p>17. Stillende Frauen</p> <p>18. Patienten mit einer vorangegangenen oder aktuellen klinisch bedeutsamen Krankheit, einem medizinischen Zustand, einer chirurgischen Vorgeschichte, einem körperlichen Befund oder einer Laboranomalie, die, nach Ansicht des Prüfarztes, die Sicherheit des Patienten beeinträchtigt, die Absorption, Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung des Studienmedikaments verändert oder die Bewertung der Studienergebnisse beeinflusst hätte. Patienten mit unkontrollierten symptomatischen Erkrankungen, die nicht mit Mastozytose in Zusammenhang stehen und den ISM-SAF oder die Bewertung der Lebensqualität beeinträchtigen könnten (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Psoriasis oder Sichelzellenanämie), sind von der Studie ausgeschlossen</p> <p>19. Der Patient war Analphabet oder aus anderen Gründen nicht in der Lage oder nicht willens, die täglichen ISM-SAF-Bewertungen in das elektronische Tagebuch (eDiary) einzutragen. Der Patient muss die Sprache(n) beherrschen, die für den ISM-SAF und andere Fragebögen zur Lebensqualität zur Verfügung stehen.</p> <p>20. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit für Avapritinib oder gegen einen der Bestandteile</p> <p>21. Der Patient erhält ein Prüfpräparat in einer anderen interventionellen Studie.</p> <p>22. Der Patient ist vom Sponsor, Prüfarzt oder der Studieneinrichtung abhängig</p> <p>23. Der Patient wird aufgrund einer behördlichen oder gerichtlichen Anordnung institutionalisiert.</p> <p>24. Patienten, die eine gerinnungshemmende Therapie wie Warfarin oder ähnliche Mittel benötigen, die eine therapeutische Überwachung mit der international normalized ratio (INR) erfordern.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	42 Studienzentren einschließlich 19 Studienzentren in Nordamerika, 20 Studienzentren in Europa und 3 Studienzentren in Großbritannien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Alle Patienten erhielten während der gesamten Studie weiterhin BSC. Dosierungen und Zeitpläne der BSC zur Behandlung der SM-Symptome mussten vor der Initiierung der ISM-SAF-TSS-Eignung mindestens 14 Tage lang stabil sein (dies konnte schon vor der Unterzeichnung des ICF erreicht worden sein). Anzahl, Häufigkeit und Dosierung der BSC konnte jedoch im Verlauf der Studie nach dem Ermessen des behandelnden Arztes geändert werden.</p> <p><u>Teil 1 der Studie:</u></p> <p>Avapritinib (in einer Dosis von 25, 50 oder 100 mg pro Tag) oder ein entsprechendes Placebo wurde oral in Form von drei Tabletten (zwei kleine Tabletten, mit jeweils 25 mg oder 0 mg sowie eine große Tablette mit 100 mg oder 0 mg Avapritinib) täglich in einem 28-tägigen Zyklus über mindestens 12 Wochen verabreicht, bevor der Patient zu Teil 3 der Studie hinüberwechselte. Nach dem Originalprotokoll war auch eine 200 mg-Gruppe vorgesehen. Aufgrund einer Überprüfung der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten aus der Phase-I-Studie BLU-285-2101 wurde die 200 mg-Dosisgruppe in dieser Studie gestrichen, und kein Patient erhielt eine Dosis von 200 mg im Rahmen dieser Studie.</p> <p><u>Teil 2 der Studie:</u></p> <p>Avapritinib RP2D (25 mg) oder ein entsprechendes Placebo wurde oral, QD, in einem 28-tägigen Zyklus über 6 Zyklen verabreicht.</p> <p>Nach Beendigung der 6 Behandlungszyklen (24 Wochen; C7D1) und allen Untersuchungen im Anschluss an C7D1, wechselten die Patienten zu Teil 3 der Studie, wo alle Patienten die Möglichkeit hatten, 25 mg QD Avapritinib in einer open-label Behandlung zu erhalten.</p> <p><u>Teil 3 der Studie:</u></p> <p>Alle Patienten erhielten Avapritinib 25 mg oral, QD bis zu 5 Jahre lang in 28-tägigen Zyklen, einschließlich Teil 1 und Teil 2. Das Studienmedikament wurde mit der gleichen Dosierungshäufigkeit verabreicht wie im letzten Zyklus von Teil 1 oder Teil 2. Die verabreichte Dosis konnte unter bestimmten Umständen geändert werden. Leitlinien für Dosisänderungen sind in Abschnitt 9.4.5 des CSR enthalten.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p><u>Teil 1 der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der empfohlenen Phase-II-Dosis (RP2D) bei Patienten mit ISM <p><u>Teil 2 der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung des ISM-SAF TSS von Baseline bis Woche 12 (C7D1) bei Avapritinib-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Teil 3 der Studie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Avapritinib <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p><u>Nur Teil 2 der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der mit Avapritinib-behandelten ISM-Patienten mit einer $\geq 50\%$igen Reduktion der Serum-Tryptasekonzentration von Baseline bis C7D1, im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten • Anteil der mit Avapritinib-behandelten ISM-Patienten mit einer $\geq 50\%$igen Reduktion des Anteils der KIT-D816V-Allele im peripheren Blut von Baseline bis C7D1, oder nicht nachweisbar ($< 0,02\%$) bei Patienten mit nachweisbarer Mutation zur Baseline, im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten • Anteil der mit Avapritinib-behandelten ISM-Patienten mit einer Reduktion des ISM-SAF TSS um $\geq 50\%$, ausgehend vom Baselinewert bis C7D1, im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten • Anteil der mit Avapritinib-behandelten ISM-Patienten mit einer Reduktion der ISM-SAF TSS um $\geq 30\%$, ausgehend vom Baselinewert bis C7D1, im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten • Anteil der mit Avapritinib-behandelten ISM-Patienten mit einer $\geq 50\%$igen Reduktion der Mastzellen im Knochenmark, ausgehend von Baseline bis C7D1, oder ohne Aggregate bei Patienten mit Aggregaten zur Baseline, im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <p><u>Teil 1 und Teil 2 der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Krankheitslast der Mastzellen in jeder Behandlungs-Kohorte von Baseline bis C4D1 (Teil 1 der Studie) und bis C7D1 (Teil 2 der Studie) anhand folgender Messgrößen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tryptasekonzentration im Serum ○ KIT-D816V-Allelbelastung im Blut ○ Mastzellen im Knochenmark • Veränderung im Gebrauch von BSC • Veränderungen in den Domänen Gastrointestinal und Haut, der neurokognitiven Symptomgruppe (Hirnebel, Kopfschmerzen und Schwindel) und der einzelnen Symptom-Scores des ISM-SAF • Veränderungen der ISM-SAF-Scores des (schwersten) „Leit-Symptom“ und der (schwersten) „Leit-Domäne/Leit-Symptomcluster“ • Veränderungen im: MC-QoL, PGIS, SF 12, PGIC und EQ-5D-5L • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Avapritinib anhand von UE, Vital-, EKG- und Laborwerten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der PK von Avapritinib • Korrelationen zwischen der Avapritinib-Exposition und den Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten <p><u>Teil 3 der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Krankheitslast anhand folgender Messgrößen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tryptasekonzentration im Serum ○ KIT-D816V-Allelbelastung im Blut ○ Mastzellen im Knochenmark (fakultativ etwa 1 Jahr nach der Biopsie am Ende von Teil 1 und Teil 2 der Studie) • Veränderung im Gebrauch der BSC-Begleitmedikation • Anteil der mit Avapritinib-behandelten ISM-Patienten, mit einer ≥ 50 %igen Reduktion im TSS nach 1 Jahr gegenüber dem Baselinewert in Teil 3 der Studie (und gegenüber dem Wert zu Beginn des Teil 1 oder Teil 2 der Studie, bei Patienten, die in beiden Teilen der Studie die gleiche Dosis Avapritinib erhalten hatten) • Anteil der mit Avapritinib-behandelten ISM-Patienten, mit einer ≥ 30 %igen Reduktion im TSS nach 1 Jahr gegenüber dem Baselinewert in Teil 3 der Studie (und gegenüber dem Baselinewert in Teil 1 oder Teil 2 der Studie, bei Patienten, die in beiden Teilen der Studie die gleiche Dosis Avapritinib erhalten hatten) • Veränderung der TSS, der Symptom-Cluster, der Domänen-Scores und der einzelnen Symptom-Scores des ISM-SAF, ausgehend vom Baselinewert in Teil 3 der Studie (und vom Baselinewert in Teil 1 oder Teil 2 der Studie bei Patienten, die in beiden Teilen der Studie die gleiche Dosis Avapritinib erhalten hatten) bis C4D1, C7D1, C11D1 und C13D1 • Veränderungen im: MC-QoL, PGIS, SF 12, PGIC und EQ 5D-5L • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Avapritinib anhand UE, Vital-, EKG- und Laborwerten <p>Explorative Endpunkte:</p> <p><u>Teil 1, Teil 2 und Teil 3 der Studie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Potenzielle Korrelationen zwischen ISM-SAF, PGIS, anderen PRO- und QoL-Messungen und individuellen Messungen der Mastzellenbelastung • Korrelation klinischer Merkmale (z. B. demografische Daten, Laboruntersuchungen, Begleitmedikationen, Nebenwirkungen, Begleitmutationen usw.) mit der Aktivität gegen ISM • Status der explorativen Biomarker im Blut (DNA, RNA, Serumprotein) in Bezug auf Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte für Avapritinib • Thrombozytenaggregationsstudien zu Beginn und während der Behandlung, einschließlich des Zeitpunkts von Blutungsereignissen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Knochendichte (optional, wird nach Ermessen des Prüferarztes durchgeführt) • Veränderung des prozentualen Anteils der von Mastozytose betroffenen Körperoberfläche in der Haut, Veränderung der Anzahl der Läsionen und Veränderung der Pigmentierung der Hautläsionen bei Patienten mit Mastozytose in der Haut zur Baseline • Veränderung des prozentualen Anteils der Körperoberfläche, der von Mastozytose in der Haut betroffen ist, Veränderung der Anzahl der Läsionen und Veränderung der Pigmentierung der kutanen Läsionen bei Patienten mit neuer Mastozytose in der Haut zur Baseline von Teil 3 der Studie • Veränderung der Mastzellen in der Haut bei Patienten mit Mastozytose in der Haut zur Baseline, gemessen vom Baselinewert bis C4D1 (in Teil 1), C7D1 (in Teil 2) und C13D1 (in Teil 3, optional). • Veränderung der Zahl der Anaphylaxie-Episoden, basierend auf der Verwendung von Epinephrin
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b in dieser Tabelle.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für den primären Endpunkt: Die mittlere, prozentuale Verringerung des ISM-SAF-TSS von Baseline bis C7D1 bei Avapritinib-behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten und unter der Annahme der Nullhypothese, einer mittleren Veränderung des TSS von -10 in der Placebogruppe gegenüber der Alternativhypothese, einer mittleren Veränderung des TSS von -19,7 in der Avapritinib-Gruppe, wird die Standardabweichung der mittleren Veränderung des TSS mit 20 angenommen. Bei einem Randomisierungsverhältnis von 1:2 (Placebo:Avapritinib) hat eine einseitige Typ-I-Fehlerrate von 0,025 die Stichprobengröße von 204 Patienten eine Power von > 90 % unter Verwendung eines zweiseitigen t-Tests.</p> <p>Unterstützende Hinweise lieferten die Analyseergebnisse aus Teil 1, die eine mittlere Veränderung von -19,7 (SD 20,2, n = 10) bei den mit 25 mg Avapritinib behandelten Patienten im Vergleich zu -3,2 (SD 9,0, n = 9) bei den mit Placebo behandelten Patienten zeigten. Darüber hinaus ergab die psychometrische Bewertung des ISM-SAF in Teil 1 unter Verwendung verteilungsbasierter Methoden, dass ein Schwellenwert von 10 Punkten ein konservativerer Ansatz ist, der eine Orientierungshilfe für die Interpretation substanzieller Ergebnisse bietet, wenn der ISM-SAF für den Vergleich der mittleren Differenz zwischen den Behandlungsgruppen verwendet wird. Daher wurde in Teil 2 die Annahme einer mittleren Veränderung von -10 in der Placebogruppe verwendet, um einen konservativen Ansatz für die Power der Studie zu wählen und gleichzeitig einen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unterschied von etwa 10 zwischen Placebo- und Avapritinib-Behandlung zu erhalten.</p> <p>Die Berechnungen der Stichprobengrößen für die sekundären Endpunkte werden in Abschnitt 1.4.2 des finalen SAP (Appendix 16.1.9) bereitgestellt.</p> <p>Für Teil 3 wurde die Anzahl der Patienten, die von Teil 1 auf Teil 2 wechselten, auf ca. 243 Patienten geschätzt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalysen:</p> <p>Gemäß Protokoll wurde einmal eine Interimsanalyse zur Bestimmung der RP2D, der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt, sobald alle Studienteilnehmer aus Teil 1 die C4D1-Bewertung abgeschlossen hatten. Für die Studie war keine weitere Interimsanalyse geplant.</p> <p>Vorzeitiger Therapieabbruch:</p> <p>Patienten haben das Recht, die Studie jederzeit und aus beliebigen Gründen abubrechen.</p> <p>Patienten mussten aus einem der folgenden Gründe von der Studienbehandlung zurücktreten oder ausgeschlossen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICB (beliebigen Grades) • anhaltende Neutropenie, Anämie oder Thrombozytopenie des Grades 3 oder 4 • klinisches Fortschreiten der SM <ul style="list-style-type: none"> ○ Entwicklung eines assoziierten hämatologischen Neoplasmas ○ Fortschreiten zur MC-Leukämie ○ Fortschreiten zu ASM mit neuen WHO C-Befunden, die auf SM zurückzuführen sind: <ul style="list-style-type: none"> ○ Knochenmarkdysfunktion, verursacht durch neoplastische MC-Infiltration, manifestiert durch ≥ 1 Zytopenie: absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$, Hämoglobinspiegel < 10 g/dl, und/oder Thrombozyten $< 100.000/\mu l$ ○ Tastbare Hepatomegalie mit Beeinträchtigung der Leberfunktion, Aszites und/oder portale Hypertension (d. h. erhöhte Transaminasen und/oder Bilirubinwerte und/oder Hypoalbuminämie [mit oder ohne Aszites oder portale Hypertension]) ○ Palpable Splenomegalie mit Hypersplenismus ○ Malabsorption mit Gewichtsverlust aufgrund von gastrointestinalen MC-Infiltraten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Skelettbefall mit großen osteolytischen Läsionen und/oder pathologischen Frakturen • Schwangerschaft oder Stillen • Beginn einer anderen zytoreduktiven- oder Untersuchungstherapie • Tod • Lost-to Follow-up • Rücknahme der Einwilligung <p>Zu den spezifischen Gründen, aus denen Patienten von der Studie zurücktreten oder aus ihr ausgeschlossen werden können, gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Protokollabweichung • Non-Compliance • Entscheidung des Prüfarztes <p>Vorzeitiger Studienabbruch:</p> <p>Die Studie konnte nach dem Ermessen des Sponsors abgebrochen werden, wenn ein hinreichend begründeter Grund vorlag. Zu den Umständen, die einen vorzeitigen Abbruch rechtfertigten, gehörten unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Feststellung eines unerwarteten, erheblichen oder inakzeptablen Risikos für die Patienten • Unzureichende Einhaltung der Anforderungen des Prüfplans • Pläne, die Entwicklung des Studienmedikaments zu ändern, auszusetzen oder einzustellen • Versäumnis, Patienten mit einer akzeptablen Rate zu rekrutieren, nachdem alle Bemühungen zur Verbesserung der Rekrutierung ausgeschöpft wurden • Andere administrative Gründe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><u>Teil 1 der Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 (auf die drei Dosen Avapritinib von 25 mg, 50 mg und 100 mg sowie Placebo) • Stratifizierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mastozytose in der Haut zur Baseline (ja vs. nein) ○ Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline (< 20 vs. ≥ 20 ng/ml)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Teil 2 der Studie:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung im Verhältnis 2:1 • Stratifizierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline (< 20 vs. ≥ 20 ng/ml)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet* c) verblindet *Mit Ausnahme bestimmter, nicht verblindeter Mitarbeiter, die mit der Sicherheit und Pharmakovigilanz sowie dem Management des IDMC befasst waren. Die Informationen über die Behandlungszuweisung der Patienten wurde, in einem vorab identifizierten, sicheren Ordner mit begrenztem Zugang oder in einem sicheren Netzwerkbereich aufbewahrt (Informationen zum Verblindungsplan sind im Anhang 16.1.9 des CSR enthalten).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl das Prüfpräparat als auch das Placebo waren in ihrer Form, ihrem Aussehen und ihrer Herstellung gleich und wurden als weiße Tabletten zur oralen Verabreichung nach den geltenden GMP-Praktiken formuliert und hergestellt. Anhand der Erscheinung der Tabletten konnte nicht auf die Zuteilung zu der Behandlung rückgeschlossen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Allgemeine Methodik</p> <p>Die Analysen von Teil 1 der Studie basieren auf dem Datenschnitt vom 27. Dezember 2019, die Analysen von Teil 2 und 3 der Studie auf dem Datenschnitt vom 23. Juni 2022.</p> <p>Bei der Analyse der langfristigen Gesamtdaten wurden Informationen aus Teil 1, 2 und 3 der Studie in die Analysen einbezogen.</p> <p>Die Analysen für Teil 1 werden nach Behandlungsgruppen dargestellt.</p> <p>Alle Analysen für Teil 2 werden nach Behandlungsarm, "Placebo" und "25 mg" dargestellt.</p> <p>Die Analysen für Teil 3, die den Baselinewert für Teil 3 verwenden, werden nach dem ursprünglichen Behandlungsarm der Patienten in Teil 1 oder Teil 2 wie folgt dargestellt:</p> <p>"Placebo zu 25 mg", "25 zu 25 mg", "50 zu 25 mg", "100 zu 25 mg", "Placebo oder 25 zu 25 mg" und "insgesamt".</p> <p>Das gleiche Layout wie in Teil 3 wird für die Langzeit-Avapritinib-Zusammenfassungstabellen verwendet, die die Avapritinib-Baselinewerte und die Daten aus Teil 1, Teil 2 und Teil 3 verwenden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen des primären und der wichtigsten sekundären Endpunkte basieren auf der ITT-Population. • Auf Basis der PP-Population werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. • Anhand des Gatekeeping-Verfahrens wurde sichergestellt, dass der Family Wise Fehler vom Typ-I sowohl für den primären Endpunkt als auch für die wichtigsten sekundären Endpunkte mit einem einseitigen α von 0,025 streng kontrolliert wurde. • Für kontinuierliche Variablen werden die Anzahl an Beobachtungen (n), der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie das Minimum und Maximum dargestellt. • Für kategoriale Variablen werden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit Ereignis, der Mittelwert, die Standardabweichung sowie das Minimum, der Median und das Maximum zusammengefasst. Bei Bedarf werden auch entsprechende 95 %-KI angegeben. Die Zusammenfassung der Statistiken für kategoriale Variablen wurde in Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt. • Time to Event-Daten werden mit Hilfe der KM-Methode zusammengefasst, einschließlich Anzahl der Ereignisse und Zensoren, geschätztem Median mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>95 %-KI, dem Minimum, Maximum sowie 25. und 75. Perzentil.</p> <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Analyse des primären Endpunkts wurde zum Wirksamkeitsvergleich von Avapritinib gegenüber Placebo eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt, bei der der Stratifizierungsfaktor und der ISM-Status zur Baseline (mäßig vs. schwer) berücksichtigt wurden. Avapritinib wurde im Vergleich zu Placebo als überlegen eingestuft, wenn der einseitige p-Wert < 0,025 war. <p>Alle Patienten mit hochdosierter Steroideinnahme innerhalb von 7 Tagen vor C7D1 oder > 14 aufeinanderfolgenden Tagen zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen C1D1 und C7D1 sowie Patienten mit fehlendem TSS-Wert zur Baseline oder zu C7D1 wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um die Wirksamkeit der Behandlung anhand der wichtigsten sekundären Endpunkte zu bewerten, wird ein Vergleich der Behandlung mit Avapritinib gegenüber Placebo unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, kontrolliert um den Stratifizierungsfaktor und den ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer), durchgeführt. <p>Sicherheitsanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Sicherheitsdaten werden anhand der Safety-Population analysiert. • Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE vor der Behandlung werden nach PT zusammengefasst. • Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE sowie die Häufigkeit von UE und SUE nach PT, nach SOC und PT sowie nach CTCAE-Schweregraden werden zusammengefasst. • UESI werden nach Kategorien (kognitive Effekte, intrakranielle Blutungen) und relevanten PTs zusammengefasst. • Die allgemeinen Regeln für die Zusammenfassung von UE gelten ebenso für UESI bei Avapritinib-behandelten Patienten. • Bei mindestens 5 Patienten in einer UESI-Kategorie, werden KM-Analysen mit entsprechendem KM-Plot für die Zeit bis zum Auftreten von UESI (Monate) dargestellt. • Ebenfalls dargestellt wird die Zeit bis zur Verbesserung von Grad 2+ auf Grad 0 oder 1.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Labor- und Vitalparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Labor- und Vitalparameter und Veränderungen zur Baseline werden für die Safety-Population dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es werden für folgende Subgruppenanalyse zu den primären und sekundären Endpunkten durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Region (Nordamerika vs. Europa) • Land (Belgien, Kanada, Schweiz, Deutschland, Dänemark, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweden, USA) • ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer) • Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline (< 20 ng/mL vs. ≥ 20 ng/mL) • ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2+) • vorherige TKI-Therapie (ja vs. nein) <p>Für die Sicherheit werden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Region (Nordamerika vs. Europa) • Land (Belgien, Kanada, Schweiz, Deutschland, Dänemark, Spanien, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweden, USA) • ISM-Status zur Baseline (mittelschwer vs. schwer), • Serum-Tryptasekonzentration zur Baseline (< 20 ng/mL vs. ≥ 20 ng/mL) • Anzahl der Baseline BSC (< 4 vs. ≥ 4) • vorherige zytoreduktive Therapie (ja vs. nein) • Baseline Opioid Gebrauch (ja vs. nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Teil 1 der Studie. Datenschnitt (27. Dezember 2019)</p> <p>a) Randomisierte Patienten Avapritinib 25 mg: n = 10 Avapritinib 50 mg: n = 10 Avapritinib 100 mg: n = 10 Placebo: n = 9</p> <p>b) Patienten mit geplanter Studienmedikation Avapritinib 25 mg: n = 10 Avapritinib 50 mg: n = 10 Avapritinib 100 mg: n = 10 Placebo: n = 9</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden Avapritinib 25 mg: n = 10 Avapritinib 50 mg: n = 10 Avapritinib 100 mg: n = 10 Placebo: n = 9</p> <p>Teil 2 der Studie. Datenschnitt (23. Juni 2022)</p> <p>a) Randomisierte Patienten Avapritinib 25 mg: n = 141 Placebo: n = 71</p> <p>b) Patienten mit geplanter Studienmedikation Avapritinib 25mg: n = 141 Placebo: n = 71</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden Avapritinib 25mg: n = 141 Placebo: n = 71</p> <p>Teil 3 der Studie. Datenschnitt (23. Juni 2022)</p> <p>a) Patienten aus Teil 1 und Teil 2 der Studie: n = 235 Placebo zu Avapritinib 25 mg: n = 75 Avapritinib 25 mg zu 25 mg: n = 143 Avapritinib 50 mg zu 25 mg: n = 8 Avapritinib 100 mg zu 25 mg: n = 9</p> <p>b) Patienten mit geplanter Studienmedikation Placebo zu Avapritinib 25 mg: n = 75 Avapritinib 25 mg zu 25 mg: n = 143 Avapritinib 50 mg zu 25 mg: n = 8 Avapritinib 100 mg zu 25 mg: n = 9</p> <p>c) Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden Placebo zu Avapritinib 25 mg: n = 75 Avapritinib 25 mg zu 25 mg: n = 143 Avapritinib 50 mg zu 25 mg: n = 8 Avapritinib 100 mg zu 25 mg: n = 9</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Teil 1 – Studie abgebrochen</p> <p>Avapritinib 25 mg: n = 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Non-compliance: n = 1 ○ UE: n = 1 <p>Avapritinib 50 mg: n = 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Non-compliance: n = 1 ○ UE: n = 1 <p>Avapritinib 100 mg: n = 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n = 1 <p>Placebo: n = 0</p> <p>Teil 2 – Studie abgebrochen</p> <p>Avapritinib 25 mg: n = 5</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n = 2 ○ UE: n = 1 ○ klinische Progression der SM: n = 1 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 1 <p>Placebo n = 5</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n = 3 ○ Andere Gründe: n = 2 <p>Teil 3 – Studie abgebrochen:</p> <p>Avapritinib 25 mg: n = 14</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n = 2 ○ UE: n = 5 ○ klinische Progression der SM: n = 2 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 1 ○ Entscheidung des Patienten: n = 1 ○ Lost-to Follow-up: n = 1 ○ Wunsch nach (unerlaubter) Dosiserhöhung: n = 1 ○ Fehlende Wirksamkeit: n = 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 16. April 2019 Einschluss des letzten Patienten: 06. Januar 2022 Datenschnitt zur Analyse von Teil 1 der Studie: 27. Dezember 2019 Datenschnitt zu Teil 2 und zur Interimsanalyse von Teil 3 der Studie: 23. Juni 2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Teil 1 und Teil 2 der Studie wurden Protokoll-konform abgeschlossen. Teil 3 der Studie ist noch laufend.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>b: Ursprünglich war geplant, in die Studie SSM-Patienten einzubeziehen und eine Stratifizierung nach ISM vs. SSM vorzunehmen. Mit Amendment 4 wurden die Teilnahmeberechtigungen jedoch geändert und es wurden keine SSM-Patienten eingeschlossen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

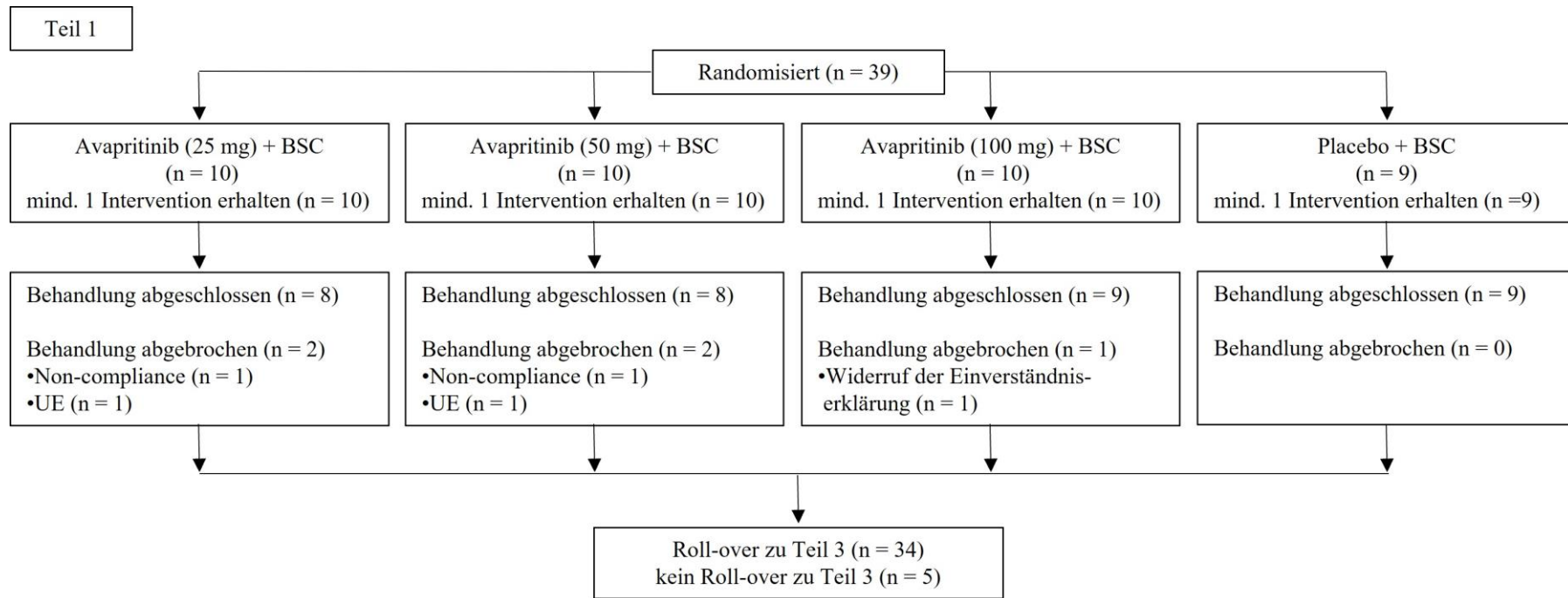


Abbildung 4-77: Disposition der Patienten in Teil 1 der PIONEER-Studie.

Quelle: Studienbericht [5].

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

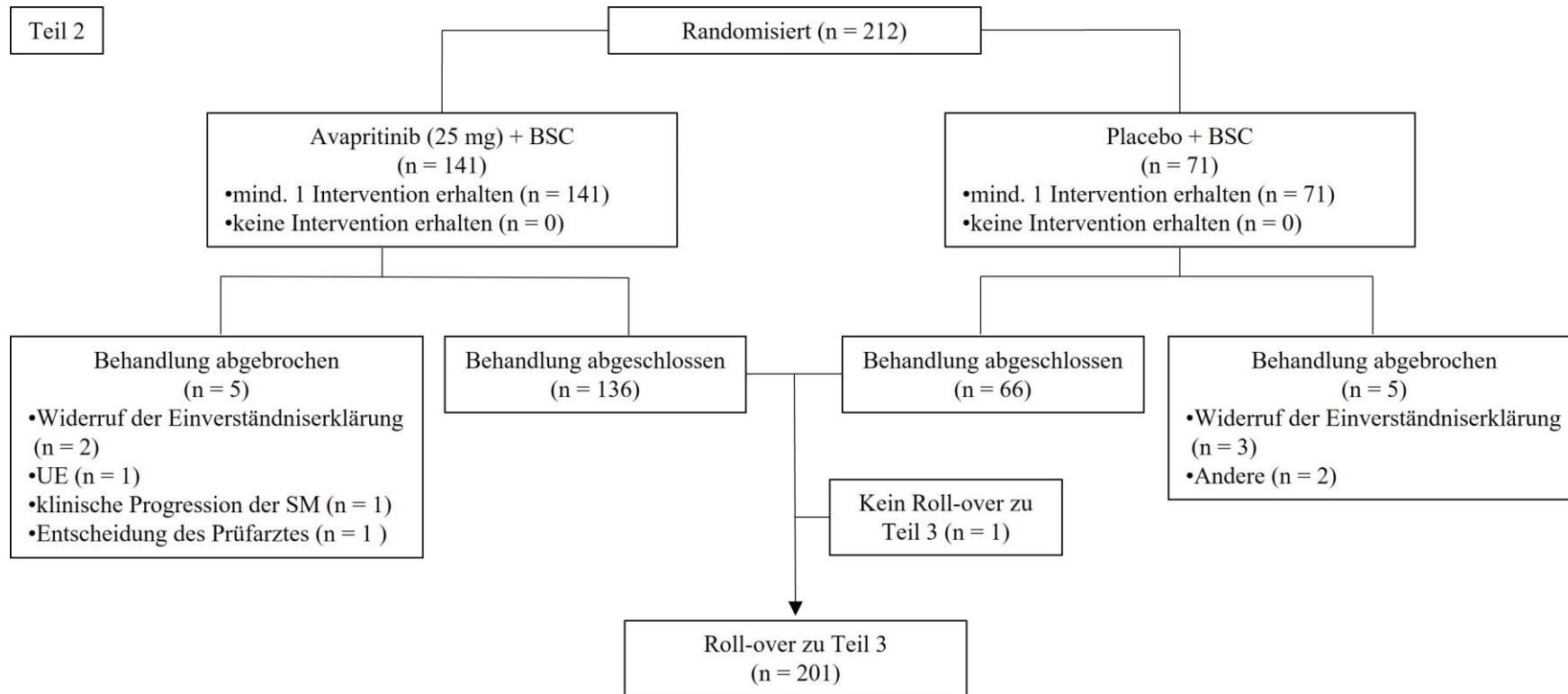


Abbildung 4-78: Disposition der Patienten in Teil 2 der PIONEER-Studie.

Quelle: Studienbericht [5].

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

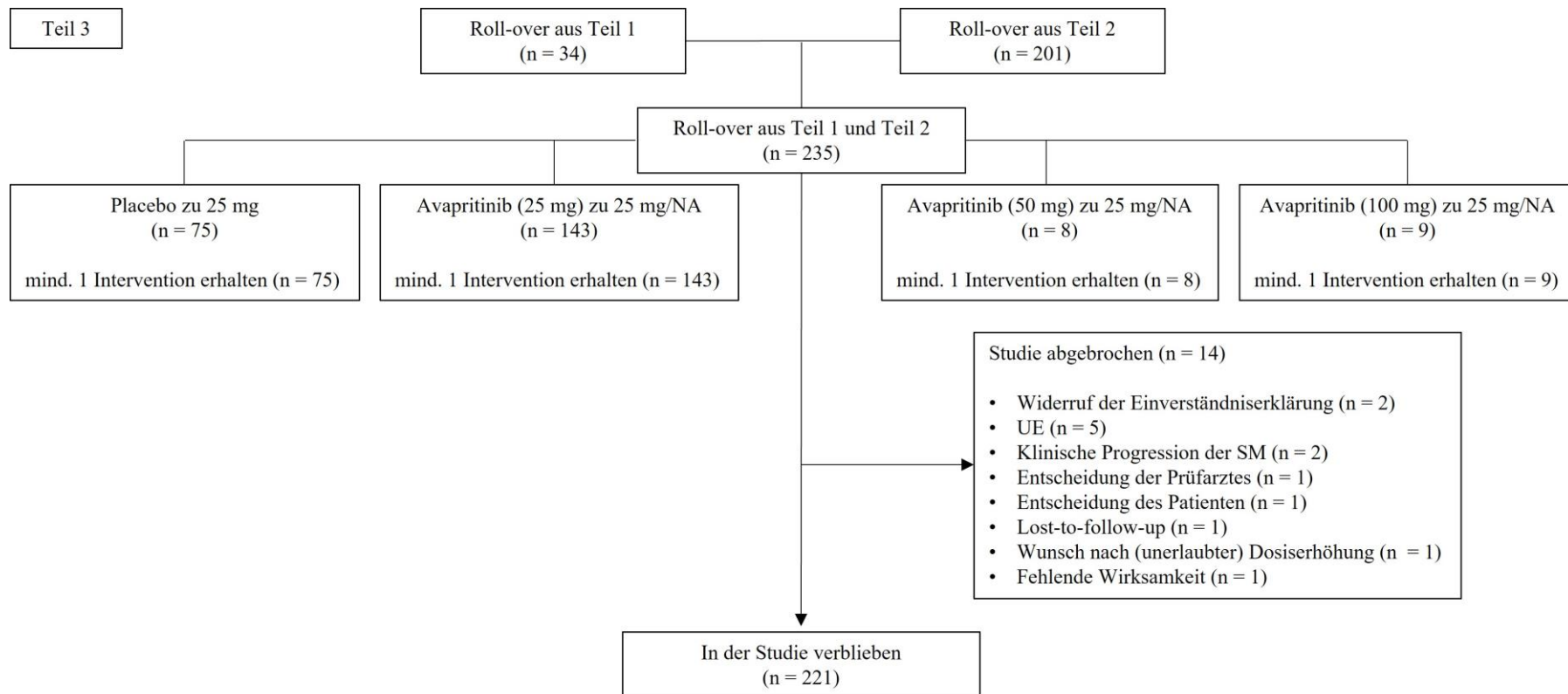


Abbildung 4-79: Disposition der Patienten in Teil 3 der PIONEER-Studie.

Quelle: Studienbericht [5].

Die verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PIONEER (BLU-285-2203)

Studie: PIONEER (BLU-285-2203)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR [5]	A
SAP [8]	B
CSP [7]	C
Registereinträge Clinicaltrials.gov: NCT03731260 [50] EU-CTR: 2018-000588-99 [51]	D
Publikation [49]	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B, C, D, E

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Die Patienten, der Monitor, das Studienpersonal und der Sponsor waren für Teil 1 und Teil 2 der Studie verblindet, nur wenige ausgewählte Mitarbeiter waren während der gesamten Studie nicht verblindet, die in erster Linie mit der Sicherheitsberichterstattung, der Pharmakovigilanz und der Durchführung des Independent Data Monitoring Committee (IDMC) betraut waren.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Aufgrund einer Rückmeldung seitens der FDA im Mai 2022 kam es mit dem Protokollamendment 9 zu einem Wechsel des primären Endpunkts des 2. Teils der Studie. Statt dem "Anteil der mit Avapritinib-behandelten ISM-Patienten mit einer $\geq 30\%$ igen Reduktion im TSS, ausgehend vom Baselinewert bis C7D1 im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten" wurde die "mittlere Veränderung der ISM-SAF TSS, ausgehend vom Baselinewert bis C7D1 im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten" als primärer Endpunkt festgelegt. Dies ermöglicht die Analyse der Symptomreduktion als kontinuierliche Variable anstelle eines dichotomen Endpunkts.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Bei der PIONEER Studie handelt es sich um eine dreigeteilte, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II Studie. Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT im Verhältnis 2:1 und wurde auf Basis der Baseline Serum-Tryptasekonzentration (< 20 vs. ≥ 20 ng/ml) stratifiziert. Eine adäquate Verdeckung der Gruppenzuteilung war gegeben. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal gegenüber der Intervention verblindet. Es konnten in den Studienunterlagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte auf Studienebene identifiziert werden, die ein erhöhtes Verzerrungspotenzial zur Folge haben könnten. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: ISM-SAF****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für
randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der ISM-SAF ist ein validierter Fragebogen, der in der PIONEER-Studie von den Studienteilnehmern selbstständig ausgefüllt wurde und daher keiner subjektiven Interpretation der behandelnden Personen unterliegt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ISM-SAF ist somit als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Alle zentralen Serum-Tryptase-Resultate, bis auf die Screening Tryptase, waren für die Prüfarzte und den Sponsor verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Die Serum-Tryptase wurde unabhängig von einem zentralen Labor untersucht und ist daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Veränderungen der Serum-Tryptasekonzentration ist somit als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Veränderungen der KIT-D816V-MAF im Blut**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Sowohl die Patienten als auch die Endpunkterheber sind gegenüber der Intervention verblindet. Die KIT-D816V-MAF im Blut wurde unabhängig von einem zentralen Labor mittels ddPCR bestimmt und ist daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Veränderungen der KIT-D816V-MAF im Blut ist somit als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der Anteil der Mastzellen im Knochenmark wurde von einem unabhängigen, zentralen Labor untersucht und ist daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark ist somit als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: EQ-5D-5L VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der EQ-5D-5L VAS ist ein validierter Fragebogen und wurde selbst von den Patienten ausgefüllt und ist daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts EQ-5D-5L VAS ist somit als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Schwere der Erkrankung gemäß PGIC/PGIS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der PGIC und PGIS sind validierte, generische Fragebögen und wurden selbst von den Patienten ausgefüllt und sind daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts PGIC/PGIS ist somit als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Veränderung im Gebrauch von BSC**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der Gebrauch von BSC wurde unabhängig von der Intervention dokumentiert. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Veränderungen im Gebrauch von BSC ist somit als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Mastozytose auf der Haut**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Die Mastozytose auf der Haut wurde von geschultem Personal dokumentiert und anhand von standardisierten Fotos von einem verblindeten Hautbewertungsausschuss beurteilt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Mastozytose auf der Haut ist somit als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: MC-QoL**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der MC-QoL ist ein validierter Fragebogen und wurde selbst von den Patienten ausgefüllt und ist daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts MC-QoL ist somit als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: SF-12**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Der SF-12 ist ein validierter Fragebogen und wurde selbst von den Patienten ausgefüllt und ist daher nicht abhängig von der subjektiven Einschätzung der behandelnden Personen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts SF-12 ist somit als niedrig zu bewerten.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Falls bei einem Patienten ein SUE auftritt und die Studienzuteilung einen Einfluss auf die klinische Behandlung des Patienten hat, kann der Prüfarzt die Zuteilung durch das IRT entblinden lassen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, E

Die Randomisierung erfolgte für den 2. Teil der Studie (RCT) mittels IRT. Die Interventionen sind sowohl gegenüber den Patienten als auch den Endpunkterhebern verblindet. Die UE wurden mithilfe der MedDRA Version 25.0 kodiert und die Schwere anhand der CTCAE Version 5.0 eingeteilt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Ergebnisse und der Patientenfluss sind transparent beschrieben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Die Studienunterlagen stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse und statistischen Analysen überein. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Sicherheit ist somit als niedrig zu bewerten.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
 - *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
 - *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

- nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
