

## 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 als Monotherapie zur  
Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver  
systemischer Mastozytose (ASM), systemischer  
Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie  
(SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL) nach  
zumindest einer systemischen Therapie indiziert.*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite     |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>  | <b>15</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>  | <b>17</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....</b>  | <b>23</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....  | 24        |
| 4.2 Methodik .....  | 40        |
| 4.2.1 Fragestellung.....  | 40        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....                           | 45        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....   | 49        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....   | 49        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....  | 49        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....                                    | 51        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....   | 52        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....   | 53        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....  | 54        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....   | 57        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen<br>Studien.....                | 57        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....                                       | 58        |
| 4.2.5.2.1 Analysepopulationen .....   | 59        |
| 4.2.5.2.2 Patientencharakteristika .....  | 61        |
| 4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte .....  | 62        |
| 4.2.5.2.3.1 Mortalität .....  | 64        |
| 4.2.5.2.3.2 Morbidität .....  | 65        |
| 4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....   | 94        |
| 4.2.5.2.3.4 Sicherheit .....  | 95        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....  | 103       |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....   | 104       |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....                                       | 106       |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....   | 107       |
| 4.2.5.6.1 Beschreibung des Designs und der Methodik des PS-adjustierten<br>indirekten Vergleichs..... | 109       |
| 4.2.5.6.1.1 Studiendesign .....   | 109       |
| 4.2.5.6.1.2 Studienpopulationen.....  | 111       |
| 4.2.5.6.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....   | 122       |
| 4.2.5.6.1.4 Statistische Analysen.....  | 123       |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....                       | 128       |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....   | 128       |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....        | 128       |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....  | 128       |

|             |  |     |
|-------------|--|-----|
| 4.3.1.1.2   | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....  | 130 |
| 4.3.1.1.3   | Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken .....                                   | 133 |
| 4.3.1.1.4   | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....   | 133 |
| 4.3.1.1.5   | Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                                     | 134 |
| 4.3.1.2     | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 135 |
| 4.3.1.2.1   | Studiendesign und Studienpopulationen .....  | 135 |
| 4.3.1.2.2   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....  | 137 |
| 4.3.1.3     | Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....   | 138 |
| 4.3.1.3.1   | <Endpunkt xxx> – RCT .....   | 139 |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT .....   | 143 |
| 4.3.1.4     | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....   | 145 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen .....   | 145 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                                       | 145 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte<br>Vergleiche .....                                 | 145 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....   | 146 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....  | 146 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....  | 146 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....  | 148 |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...  | 148 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 148 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....                        | 149 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....  | 149 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....   | 150 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 150 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende<br>Studien .....  | 151 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....                          | 151 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen .....   | 152 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....  | 152 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....  | 152 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....  | 155 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken .....                                   | 158 |
| 4.3.2.3.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....   | 159 |
| 4.3.2.3.1.5 | Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem<br>zu bewertenden Arzneimittel .....                  | 160 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....  | 162 |
| 4.3.2.3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen .....  | 162 |
| 4.3.2.3.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....  | 195 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....   | 197 |
| 4.3.2.3.3.1 | Mortalität (Gesamtüberleben, OS) – weitere Untersuchungen .....  | 199 |
| 4.3.2.3.3.2 | Morbidität – weitere Untersuchungen .....  | 209 |

|   |  |            |
|---|--|------------|
| 4.3.2.3.3.3   | Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen  | 378        |
| 4.3.2.3.3.4   | Sicherheit – weitere Untersuchungen  | 397        |
| 4.3.2.3.3.5   | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen  | 441        |
| 4.3.2.3.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen  | 442        |
| 4.4   | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens  | 443        |
| 4.4.1   | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise   | 443        |
| 4.4.2   | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß   | 445        |
| 4.4.3   | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht  | 473        |
| 4.5   | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte   | 474        |
| 4.5.1   | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche   | 474        |
| 4.5.2   | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen   | 474        |
| 4.5.3   | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 474        |
| 4.5.4   | Verwendung von Surrogatendpunkten  | 475        |
| 4.6   | Referenzliste  | 477        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche</b>   |  | <b>483</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken</b>  |  | <b>490</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)</b> |  | <b>492</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)</b>            |  | <b>494</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT</b>   |  | <b>505</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten</b>  |  | <b>582</b> |



**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....  | 28           |
| Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....  | 29           |
| Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib<br>(gekürzt).....   | 33           |
| Tabelle 4-4: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....  | 45           |
| Tabelle 4-5: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....  | 47           |
| Tabelle 4-6: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage .....  | 56           |
| Tabelle 4-7: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studien .....   | 61           |
| Tabelle 4-8: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel.....  | 63           |
| Tabelle 4-9: mIWG-Kriterien zur Bewertung der ORR von Patienten mit AdvSM.....   | 66           |
| Tabelle 4-10: mIWG-Definition der messbaren C-Findings .....   | 69           |
| Tabelle 4-11: Vergleich der IWG-Kriterien und mIWG-Kriterien .....   | 71           |
| Tabelle 4-12: AdvSM-SAF Fragebogen.....  | 85           |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen des PS-adjustierten indirekten<br>Vergleichs vor und nach der Gewichtung der inversen Behandlungswahrscheinlichkeit<br>(Demographie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel<br>(Datenschnitt 04. Oktober 2021).....                            | 113          |
| Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen des PS-adjustierten indirekten<br>Vergleichs vor und nach der Gewichtung der inversen Behandlungswahrscheinlichkeit<br>(Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – weitere Untersuchungen mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 4. Oktober 2021)..... | 115          |
| Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen des PS-adjustierten indirekten<br>Vergleichs vor und nach der Gewichtung der inversen Behandlungswahrscheinlichkeit<br>(Vorthapien) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel<br>(Datenschnitt 4. Oktober 2021).....                              | 118          |
| Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen der BAT-Kohorte des PS-<br>adjustierten indirekten Vergleichs (Charakterisierung der BAT) – weitere<br>Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 4. Oktober 2021) .....   | 121          |
| Tabelle 4-17: Zusammenfassende Statistik der abgestumpften stabilisierten Gewichte für<br>die OS-Analyse für die Subgruppe 2L+ mit umgekehrter Wahrscheinlichkeit der<br>Behandlungsgewichtung (IPTW).....   | 126          |
| Tabelle 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu<br>bewertenden Arzneimittel.....  | 129          |
| Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die<br>Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 129          |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 133 |
| Tabelle 4-21: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 134 |
| Tabelle 4-22: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 135 |
| Tabelle 4-23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 136 |
| Tabelle 4-24: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 137 |
| Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 137 |
| Tabelle 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 138 |
| Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 138 |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....   | 141 |
| Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 142 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 142 |
| Tabelle 4-31: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....   | 144 |
| Tabelle 4-32: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....   | 144 |
| Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....  | 146 |
| Tabelle 4-34: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....                                    | 146 |
| Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....   | 147 |
| Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....   | 147 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....  | 147 |
| Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....   | 149 |
| Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....  | 150 |
| Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....   | 150 |
| Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....   | 150 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-42: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 153 |
| Tabelle 4-43: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                   | 154 |
| Tabelle 4-44: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....           | 158 |
| Tabelle 4-45: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 160 |
| Tabelle 4-46: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 161 |
| Tabelle 4-47: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 164 |
| Tabelle 4-48: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 168 |
| Tabelle 4-49: Dauer der Behandlung und vorherige systemische Therapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 23. Juni 2020).....                               | 168 |
| Tabelle 4-50: Dauer der Behandlung und vorherige systemische Therapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 20. April 2021).....                              | 170 |
| Tabelle 4-51: Charakterisierung der Analyse-Populationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 172 |
| Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 23. Juni 2020).....                               | 173 |
| Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 20. April 2021).....                              | 175 |
| Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 23. Juni 2020) .....  | 179 |
| Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 20. April 2021) ..... | 183 |
| Tabelle 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 195 |
| Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 198 |
| Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität (Gesamtüberleben, OS)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 199 |
| Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben, OS)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                         | 201 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben, OS)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population .....  | 202 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für den IPTW-adjustierten Endpunkt „Gesamtüberleben, OS“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich) .....   | 205 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für den IPTW-adjustierten Endpunkt „Gesamtüberleben, OS“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich) .....   | 206 |
| Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtansprechrage (ORR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 209 |
| Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtansprechrage (ORR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 212 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrage (ORR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                  | 213 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrage (ORR) bewertet durch Prüferärzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....    | 215 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Algorithmus-Gesamtansprechrage (ORR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                       | 217 |
| Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „Dauer des Ansprechens (DOR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 219 |
| Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..  | 221 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                              | 222 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch Prüferärzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 224 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Algorithmus-Dauer des Ansprechens (DOR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                    | 226 |
| Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 228 |
| Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ....  | 229 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                            | 231 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch Prüfarzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....             | 233 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Algorithmus-Zeit bis zum Ansprechen (TTR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                              | 235 |
| Tabelle 4-78: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 237 |
| Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 238 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch das RAC anhand der mIWG-Kriterien“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 240 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch den Prüfarzt anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                    | 242 |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Algorithmus-Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                           | 244 |
| Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts „Dauer der Behandlung (DOT)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 247 |
| Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Dauer der Behandlung (DOT)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....  | 248 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse für den IPTW-adjustierten Endpunkt „Dauer der Behandlung (DOT)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich) .....  | 250 |
| Tabelle 4-86: Ergebnisse für den IPTW-adjustierten Endpunkt „Dauer der Behandlung (DOT)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich) .....  | 251 |
| Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 253 |
| Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 254 |
| Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020 ..... | 256 |
| Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021..... | 256 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen - Mastzellen im Knochenmark“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020.....  | 258 |
| Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen - Mastzellen im Knochenmark“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021.....   | 258 |
| Tabelle 4-93: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 259 |
| Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 261 |
| Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Serum-Tryptase-Werte über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020.....              | 262 |
| Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Serum-Tryptase-Werte über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021.....             | 263 |
| Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen – Serum-Tryptase-Werte“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020.....   | 266 |
| Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen – Serum-Tryptase-Werte“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021.....  | 266 |
| Tabelle 4-99: Ergebnisse für den IPTW-adjustierten Endpunkt „Veränderung der Serum-Tryptase-Werte“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich).....                                    | 267 |
| Tabelle 4-100: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 269 |
| Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 270 |
| Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der KIT-D816V-Mutationslast im Blut über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020.....  | 271 |
| Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der KIT-D816V-Mutationslast im Blut über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021..... | 272 |
| Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen – KIT-D816V-Mutationslast“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020.....   | 273 |
| Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen – KIT-D816V-Mutationslast“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021.....  | 274 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-106: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen des Milz- und Lebertumors“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 275 |
| Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen des Milz- und Lebertumors“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 276 |
| Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Milztumors über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020 .....   | 277 |
| Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Milztumors über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021 .....  | 277 |
| Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Lebertumors über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020 .....  | 280 |
| Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Lebertumors über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021 .....   | 280 |
| Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen des Milztumors“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020 .....  | 283 |
| Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen des Milztumors“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021 .....   | 283 |
| Tabelle 4-114: Operationalisierung des Endpunkts „Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..   | 284 |
| Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 286 |
| Tabelle 4-116: Ergebnisse für die Rücklaufquoten zum Fragebogen AdvSM-SAF in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020 .....  | 287 |
| Tabelle 4-117: Ergebnisse für die Rücklaufquoten zum Fragebogen AdvSM-SAF in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021 .....   | 289 |
| Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß AdvSM-SAF über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 27. Mai 2020/23. Juni 2020..... | 294 |
| Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß AdvSM-SAF über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021 .....            | 307 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-120: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere der Erkrankung gemäß PGIS“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 344 |
| Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere der Erkrankung gemäß PGIS“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 345 |
| Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIS über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020 .....   | 346 |
| Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIS über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021.....   | 347 |
| Tabelle 4-124: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 350 |
| Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 351 |
| Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020 .....     | 352 |
| Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021.....     | 358 |
| Tabelle 4-128: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 378 |
| Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 379 |
| Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020 .....  | 380 |
| Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021 ..... | 384 |
| Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 397 |
| Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 403 |
| Tabelle 4-134: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER) .....   | 404 |
| Tabelle 4-135: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER) .....   | 406 |



|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-136: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse) .....  | 407 |
| Tabelle 4-137: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 10\%$ ) UE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER) .....   | 408 |
| Tabelle 4-138: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 10\%$ ) UE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER) .....   | 411 |
| Tabelle 4-139: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 10\%$ ) UE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse) .....                                   | 413 |
| Tabelle 4-140: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE (CTCAE $\geq 3$ ) nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER) .....                        | 416 |
| Tabelle 4-141: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE (CTCAE $\geq 3$ ) nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER) .....                          | 418 |
| Tabelle 4-142: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE (CTCAE $\geq 3$ ) nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse) .....                  | 419 |
| Tabelle 4-143: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) SUE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER) .....   | 421 |
| Tabelle 4-144: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) SUE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER) .....   | 422 |
| Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) SUE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse) .....                                   | 423 |
| Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER) .....       | 424 |
| Tabelle 4-147: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse) ..... | 426 |
| Tabelle 4-148: Ergebnisse für die Detaildarstellung der Todesfälle bei Behandlung nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER) .....   | 428 |
| Tabelle 4-149: Ergebnisse für die Detaildarstellung der Todesfälle bei Behandlung nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse) .....                                       | 429 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-150: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (CTCAE Grad) und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER) .....       | 430 |
| Tabelle 4-151: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad) und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER) .....         | 432 |
| Tabelle 4-152: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (CTCAE Grad) und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse) ..... | 433 |
| Tabelle 4-153: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE $\leq$ 2) nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER) .....                          | 434 |
| Tabelle 4-154: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE $\leq$ 2) nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER) .....                            | 435 |
| Tabelle 4-155: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE $\leq$ 2) nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse) .....                    | 435 |
| Tabelle 4-156: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE $\geq$ 3) nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER) .....                          | 437 |
| Tabelle 4-157: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE $\geq$ 3) nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse) .....                    | 438 |
| Tabelle 4-158: Ergebnisse für die Detaildarstellung der SUE von besonderem Interesse nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER) .....  | 439 |
| Tabelle 4-159: Ergebnisse für die Detaildarstellung der SUE von besonderem Interesse nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER) .....  | 440 |
| Tabelle 4-160: Ergebnisse für die Detaildarstellung der SUE von besonderem Interesse nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse) .....                                    | 440 |
| Tabelle 4-161: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....  | 442 |
| Tabelle 4-162: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib.....   | 446 |
| Tabelle 4-163: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....  | 473 |
| Tabelle 4-164: Studiendesign und -methodik für Studie BLU-285-2202 (PATHFINDER) nach TREND.....   | 505 |
| Tabelle 4-165: Studiendesign und -methodik für Studie BLU-285-2101 (EXPLORER) nach TREND.....   | 536 |
| Tabelle 4-166: Studiendesign und -methodik für Studie BLU-285-2405 nach STROBE .....  | 562 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PATHFINDER.....    | 583 |
| Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die EXPLORER-Studie.....  | 593 |
| Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BLU-285-2405 ..... | 603 |

**Abbildungsverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des PS-adjustierten indirekten Vergleichs.....  | 109          |
| Abbildung 4-2: Schematische Darstellung der Studie BLU-285-2405 für die Kohorte mit systemischer Vortherapie (2L+) (Datenschnitt 04. Oktober 2021).....   | 111          |
| Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 131          |
| Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 132          |
| Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....   | 142          |
| Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 156          |
| Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 157          |
| Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) der PATHFINDER-Studie (Safety Population, Datenschnitt 20. April 2021) .....   | 204          |
| Abbildung 4-9: IPTW-Gewichtete Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS): Avapritinib (200mg) vs. BAT, 2L+.....   | 208          |
| Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021) .....                            | 223          |
| Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch Prüfarzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021) ..... | 225          |
| Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Algorithmus-Dauer des Ansprechens (DOR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse IV)“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021) .....                  | 227          |
| Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021) .....                          | 232          |
| Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch Prüfarzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021) .....                        | 234          |
| Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Algorithmus-Zeit bis zum Ansprechen (TTR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021) .....  | 236          |
| Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für das „Progressionsfreie Überleben (PFS) bewertet anhand der mIWG-Kriterien“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021).....   | 242          |

|  |     |
|--|-----|
| Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für das „Progressionsfreie Überleben (PFS) bewertet durch den Prüfarzt anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021) ..... | 244 |
| Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für das „Algorithmus-Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse III)“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021) .....      | 246 |
| Abbildung 4-19: IPTW-Gewichtete Kaplan-Meier-Kurve für Dauer der Behandlung (DOT): Avapritinib (200mg) vs. BAT, 2L+ .....  | 252 |
| Abbildung 4-20: Patientenfluss der PATHFINDER-Studie .....   | 535 |
| Abbildung 4-21: Patientenfluss der EXPLORER-Studie .....   | 561 |
| Abbildung 4-22: Patientenfluss der BLU-285-2405-Studie .....   | 581 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| 1L               | Erstlinientherapie   |
| 2L+              | zweite oder spätere Therapielinie  |
| Abs.             | Absatz   |
| AdvSM            | fortgeschrittene systematische Mastozytose (engl.: <i>advanced systemic mastocytosis</i> )   |
| AdvSM-SAF        | AdvSM-Symptom Assessment Form  |
| AHN              | assoziierte hämatologische Neoplasie   |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase  |
| AML              | akute myeloische Leukämie  |
| AM-Nutzen-V      | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung  |
| ANC              | absolute Neutrophilenzahl (engl.: <i>absolute neutrophil count</i> )   |
| ASM              | aggressive systemische Mastozytose (engl.: <i>aggressive systemic mastocytosis</i> )   |
| AST              | Aspartat-Aminotransferase  |
| BAT              | beste verfügbare Therapie (engl.: <i>best available therapy</i> )  |
| BMI              | engl.: <i>Body Mass Index</i>  |
| BSC              | engl.: <i>Best Supportive Care</i>   |
| B. V.            | geschlossene/private Gesellschaft mit beschränkter Haftung (nl.: <i>besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid</i> )                             |
| bzw.             | beziehungsweise  |
| β-hCG            | Beta-Human-Choriongonadotropin   |
| ca.              | circa  |
| CCTR             | engl.: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trial</i>  |
| CDF              | kumulative Dichtefunktion  |
| CD-Marker        | engl.: <i>clusters of differentiation marker</i>   |
| CI               | Klinische Verbesserung (engl.: <i>clinical improvement</i> )   |
| cm               | Zentimeter   |
| CONSORT          | engl.: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>   |
| CR               | komplette Remission (engl.: <i>complete remission</i> )  |
| CRh              | komplette Remission mit teilweiser Erholung des peripheren Blutbildes (engl.: <i>complete remission with partial recovery of peripheral blood counts</i> ) |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| CT               | Computertomographie  |
| CTCAE            | engl.: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>   |
| CYP3A            | Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A  |
| DD               | dosisbestimmende (engl.: <i>dose determining</i> )   |
| ddPCR            | engl.: <i>Droplet Digital™ polymerase chain reaction</i>   |
| d.h.             | das heißt  |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation  |
| dl               | Deziliter  |
| DNA              | Desoxyribonukleinsäure (engl.: <i>desoxyribonucleic acid</i> )   |
| DOR              | Dauer des Ansprechens (engl.: <i>duration of response</i> )  |
| DOT              | Dauer der Behandlung (engl.: <i>duration of treatment</i> )  |
| ECOG             | engl.: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>   |
| ECOG-PS          | engl.: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>  |
| eCRF             | elektronischer Prüfbogen (engl.: <i>electronic case report form</i> )  |
| EFS              | ereignisfreies Überleben (engl.: <i>event-free survival</i> )  |
| EG               | Europäische Gemeinschaft   |
| einschl.         | einschließlich   |
| EKG              | Elektrokardiogramm   |
| EMA              | Europäische Arzneimittel-Agentur (engl.: <i>European Medicines Agency</i> )                                    |
| EMBASE           | Excerpta Medica Database   |
| EORTC QLQ-C30    | engl.: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> |
| EOT              | Ende der Behandlung (engl.: <i>end of treatment</i> )  |
| etc.             | et cetera  |
| EU               | Europäische Union  |
| EU-CTR           | engl.: <i>European Union Clinical Trials Register</i>  |
| EudraCT          | engl.: <i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials</i>                                       |
| FDA              | engl.: <i>Food and Drug Administration</i>   |
| FIP1L1-PDGFRα    | engl.: <i>FIP1-like 1-platelet-derived growth factor receptor alpha</i>  |
| FISH             | Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung   |
| g                | Gramm  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| GCP              | engl.: <i>Good Clinical Practice</i>  |
| GE               | engl.: <i>generalized estimated equation</i>                                      |
| ggf.             | gegebenenfalls  |
| GIST             | gastrointestinale Stromatumore  |
| GmbH             | Gesellschaft mit beschränkter Haftung   |
| Halbs.           | Halbsatz  |
| HGB              | Hämoglobin  |
| HR               | engl.: <i>Hazard Ratio</i>  |
| ICTRP            | engl.: <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>       |
| i. d. R.         | in der Regel  |
| IPSS-R           | engl.: <i>Revised International Prognostic Scoring System</i>                     |
| IPTW             | engl.: <i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i>                          |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                  |
| ISM              | indolente systemische Mastozytose (engl.: <i>indolent systemic mastocytosis</i> ) |
| ITT              | engl.: <i>Intention to treat</i>  |
| k.A.             | keine Angabe  |
| kg               | Kilogramm   |
| KI               | Konfidenzintervall  |
| l                | Liter   |
| LCM              | linker Rippenbogenrand (engl.: <i>left costal margin</i> )                        |
| LOR              | Verlust des Ansprechens (engl.: <i>loss of response</i> )                         |
| LOT              | Therapielinie (engl.: <i>line of therapy</i> )                                    |
| m <sup>2</sup>   | Quadratmeter  |
| MAIC             | engl.: <i>matching-adjusted indirect comparison</i>                               |
| Max              | Maximum   |
| MCL              | Mastzellleukämie (engl.: <i>mast cell leukaemia</i> )                             |
| mCR              | morphologische CR   |
| mCRh             | morphologische CRh  |
| mDOR             | morphologische DOR  |
| MDS              | myelodysplastisches Syndrom   |
| MedDRA           | engl.: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>                        |



| <b>Abkürzung</b>          | <b>Bedeutung</b>   |
|---------------------------|--|
| MEDLINE                   | engl.: <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>  |
| mg                        | Milligramm   |
| Min                       | Minimum  |
| min.                      | Minute   |
| mind.                     | mindestens   |
| mIWG-MRT-ECNM (kurz mIWG) | engl.: <i>modified International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis</i> |
| ml                        | Milliliter   |
| MMRM                      | engl.: <i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>  |
| moCR                      | molekulare CR  |
| moCRh                     | molekulare CRh   |
| mPR                       | morphologisches PR   |
| MRT                       | Magnetresonanztomographie  |
| MTC                       | engl.: <i>Mixed Treatment Comparison</i>   |
| MTD                       | maximal verträgliche Dosis (engl.: <i>maximum-tolerated dose</i> )   |
| n                         | Anzahl   |
| N                         | Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind  |
| N <sup>1</sup>            | Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren   |
| NCI                       | engl.: <i>National Cancer Institute</i>  |
| NCT                       | engl.: <i>National Clinical Trial</i>  |
| n. a.                     | engl.: <i>not available</i>  |
| n. d.                     | nicht durchgeführt   |
| n. e.                     | nicht erreicht   |
| ng                        | Nanogramm  |
| Nr.                       | Nummer   |
| ORR                       | Gesamtansprechrage (engl.: <i>overall response rate</i> )  |
| OS                        | Gesamtüberleben (engl.: <i>overall survival</i> )  |
| PD                        | Progressive Erkrankung (engl.: <i>progressive disease</i> )  |
| PDGFRA                    | Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (engl.: <i>platelet-derived growth factor receptor alpha</i> )   |
| PFS                       | progressionsfreies Überleben (engl.: <i>progression-free survival</i> )  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| PGIS             | engl.: <i>Patient Global Impression of Symptom Severity</i>  |
| PK               | Pharmakokinetik  |
| PPR              | reines pathologisches Ansprechen (engl.: <i>pure pathologic response</i> )   |
| PPRE             | engl.: <i>Pure Pathologic Response-Evaluable Population</i>  |
| PR               | Partielle Remission (engl.: <i>partial remission</i> )   |
| PRBCs            | engl.: <i>packed red blood cells</i>   |
| PRO              | engl.: <i>Patient-Reported Outcomes</i>  |
| PS               | engl.: <i>Propensity Score</i>   |
| PT               | engl.: <i>Preferred Terms</i>  |
| µg               | Mikrogramm   |
| QTcF             | QT-Intervall korrigiert mit Freidericia´s Formel   |
| RAC              | engl.: <i>Response Assessment Committee</i>  |
| RCT              | randomisierte kontrollierte Studie (engl.: <i>Randomized Controlled Trial</i> )  |
| RNA              | Ribonukleinsäure (engl.: <i>ribonucleic acid</i> )   |
| RP2D             | empfohlene Phase-II-Dosis (engl.: <i>Recommended Phase-II Dose</i> )   |
| RR               | Relatives Risiko   |
| rwDOR            | Real-World-Dauer des Ansprechens   |
| rwORR            | Real-World-Gesamtansprechrate  |
| rwPFS            | Real-World-Progressionsfreies Überleben  |
| rwTTR            | Real-World-Zeit bis zum Ansprechen   |
| SAP              | statistischer Analyseplan  |
| SD               | stabile Erkrankung (engl.: <i>stable disease</i> )   |
| SD               | Standardabweichung (engl.: <i>standard deviation</i> )   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| SM               | systemische Mastozytose (engl.: <i>systemic mastocytosis</i> )   |
| SM-AHN           | systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (engl.: <i>systemic mastocytosis with associated hematologic neoplasm</i> ) |
| SMQs             | engl.: <i>Standardised MedDRA Queries</i>  |
| SOC              | engl.: <i>System Organ Class</i>   |
| SRSF2            | Serin- und Argininreiche Splicingfaktor 2 (engl.: <i>Serine/arginine-rich splicing factor 2</i> )  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| SSC              | engl.: <i>Study Steering Committee</i>   |
| SSM              | schwelende systemische Mastozytose (engl.: <i>smoldering systemic mastocytosis</i> ) |
| STE              | engl.: <i>Surrogate Threshold Effects</i>  |
| STROBE           | engl.: <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>   |
| SUE              | schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)                                       |
| S/A/R            | SRSF2/Transkriptionsregulator ASXL1/Transkriptionsregulator RUNX1-Panel              |
| TET2             | Tet-Methylcytosin-Dioxygenase-2 (engl.: <i>Tet methylcytosine dioxygenase 2</i> )    |
| TKI              | Tyrosinkinaseinhibitor   |
| TREND            | engl.: <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>        |
| TSS              | Gesamt-Symptom-Score (engl.: <i>total symptom score</i> )                            |
| TTmCR            | morphologische Zeit bis zur kompletten Remission                                     |
| TTmR             | morphologische Zeit bis zum Ansprechen   |
| TtNLT            | Zeit bis zur nächsten Behandlungslinie (engl.: <i>time to next treatment line</i> )  |
| TTR              | Zeit bis zum Ansprechen (engl.: <i>time to response</i> )                            |
| UE               | unerwünschte(s) Ereignis(se)   |
| ULN              | engl.: <i>upper limit of normal</i>  |
| USA              | engl.: <i>United States of America</i>   |
| VerfO            | Verfahrensordnung  |
| Vs.              | Versus   |
| WHO              | Weltgesundheitsorganisation (engl.: <i>World Health Organization</i> )               |
| 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 ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Avapritinib (AYVAKYT®). Avapritinib ist bereits als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen [1].

In der hier vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung ist Avapritinib als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert [1].

Die AdvSM beinhaltet nach der WHO-Klassifikation die ASM, SM-AHN und MCL [2].

Am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) erklärte die Europäische Kommission Avapritinib zur Behandlung der Mastozytose zu einem Orphan Drug [3]. Der Orphan Drug Status wurde vor Einreichung des Dossiers erneut bestätigt [4]. Nach § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. 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 pivotalen Zulassungsstudie PATHFINDER und eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs zu bewerten. Ergänzend werden Ergebnisse der EXPLORER-Studie und gepoolte Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studien dargestellt.

Bei der PATHFINDER-Studie (BLU-285-2202) handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib bei Patienten mit AdvSM zu untersuchen. Alle Patienten erhielten Avapritinib [5]. Avapritinib wird in der PATHFINDER-Studie täglich von Tag 1 bis Tag 28 in wiederkehrenden 28-Tage Zyklen oral eingenommen [6]. Im Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der Patienten dargestellt, die entsprechend dem Anwendungsgebiet von Avapritinib mit der zugelassenen Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden und mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben.

Bei der EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) handelt es sich um eine zweiteilige, offene Phase-I-Studie, bestehend aus der Dosisescalationsphase (Teil 1) und Erweiterungsphase (Teil 2). Die Erweiterungsphase (Teil 2) beginnt, sobald im Rahmen der Dosisescalationsphase (Teil 1) eine maximal verträgliche Dosis (MTD) oder eine empfohlene Phase-II-Dosis (RP2D) bestimmt wurde. Die Studie ermöglicht eine vollständige Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und antineoplastischen Aktivität von Avapritinib bei Patienten mit AdvSM. Alle Patienten erhielten Avapritinib [7]. Avapritinib wird in der EXPLORER-Studie täglich morgens von Tag 1 bis Tag 28 in wiederkehrenden 28-Tage Zyklen oral eingenommen. Die Einnahme erfolgte kontinuierlich ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen [8]. Im Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse derjenigen Patienten supportiv dargestellt, die entsprechend dem Anwendungsgebiet von Avapritinib mit der zugelassenen Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden und mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben.

Der PS-adjustierte indirekte Vergleich vergleicht eine Behandlung mit Avapritinib (Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie) mit einer Behandlung mit der besten verfügbaren Therapie (BAT) (Daten der retrospektiven Studie, BLU-285-2405).

Bei der Studie BLU-285-2405 handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive, synthetische Kontroll- und Beobachtungstudie. Die Studie wurde geplant, um die klinischen Ergebnisse von Avapritinib (Avapritinib-Kohorte, Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie) im Vergleich zur BAT (BAT-Kohorte) für Patienten mit AdvSM zu untersuchen [9]. In den Studienunterlagen zur Studie BLU-285-2405 werden sowohl die retrospektive Studie selbst als auch der PS-adjustierte indirekte Vergleich beschrieben. Die Einnahme von Avapritinib erfolgte analog der Beschreibung für die PATHFINDER- und EXPLORER-Studie. Bei Patienten der BAT-Kohorte handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Patientenakten der beteiligten Kliniken (vom 01. Januar 2009 bis 04. Oktober 2021), daher wurde keine Intervention innerhalb der Studie verabreicht [10]. Im Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse derjenigen Patienten dargestellt, die entsprechend dem Anwendungsgebiet von Avapritinib mit der zugelassenen Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden und mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben (Avapritinib-Kohorte) sowie die Patienten der BAT-Kohorte mit zumindest einer systemischen Vortherapie.

Für die Nutzenbewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erfasst:

### ***PATHFINDER & EXPLORER***

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Ansprechen
    - Gesamtansprechrage (ORR)

- Dauer des Ansprechens (DOR)
- Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
- progressionsfreies Überleben (PFS)
- krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung
  - Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark
  - Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte
  - Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast
  - Veränderungen des Milz- und Lebervolumens
  - krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF)
  - Schwere der Erkrankung gemäß „Patient Global Impression of Symptom Severity“ (PGIS)
- Symptomatik gemäß “European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30” (EORTC QLQ-C30)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
- Sicherheit
  - unerwünschte Ereignisse (UE)

**BLU-285-2405**

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Dauer der Behandlung (DOT)
  - krankheitsspezifische Symptomatik
    - Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte

Die Endpunkte zum Ansprechen (Real-World-Gesamtansprechrates (rwORR), Real-World-DOR (rwDOR), Real-World-Zeit bis zum Ansprechen (rwTTR)), zur Zeit bis zur nächsten Behandlungslinie (TtNLT) und Sicherheit (UE) werden nicht berichtet, da für eine Auswertung der genannten Endpunkte keine adäquaten Daten zur Verfügung standen [10, 11]. Ergebnisse zu dem Endpunkt Real-World-Progressionsfreies Überleben (rwPFS) liegen derzeit noch nicht vor.

## 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 [12]. Im Rahmen der Dossiererstellung wurden 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 das Studienregister [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), das Studienregister der europäischen Union („European Union Clinical Trials Register“, EU-CTR), das Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (internationales Metaregister klinischer Studien, „International Clinical Trials Registry Platform Search Portal“, ICTRP), das Suchportal für klinische Daten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie das Arzneimittelinformationssystem AMIce nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht. Zudem wurde die Internetseite des G-BA zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren untersucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister und auf der Internetseite des G-BAs einzeln und mit einer adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie der bibliographischen Suche ist in Anhang 4-A dokumentiert. Die Suchen in den Datenbanken [clinicaltrials.gov](http://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, der Seite von AMIce und der Internetseite des G-BA wurde gemäß VerfO in Anhang 4-B verzichtet.



**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der beschriebenen Fragestellung wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

**Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (randomisierte kontrollierte Studien, RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

| Kriterium                 | Einschlusskriterien  | Ausschlusskriterien  | Begründung   |
|---------------------------|--|--|--|
| <b>Population</b>         | Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert  | erwachsene Patienten ohne ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie;<br>Patienten < 18 Jahre           | gemäß Fachinformation [1]  |
| <b>Intervention</b>       | Avapritinib (empfohlene Anfangsdosierung 200 mg einmal täglich, wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden) | andere Intervention oder abweichende Anfangsdosierungen  | gemäß Fachinformation [1]  |
| <b>Vergleichstherapie</b> | nicht zutreffend   | nicht zutreffend   | gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbsatz (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 |
| <b>Endpunkte</b>          | Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können  | keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit herangezogen werden können | Auswahl der Nutzen dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO, Sicherheit zur Schadensabwägung [12]   |
| <b>Studientyp</b>         | RCT  | keine RCT  | Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 VerfO [12]  |

| Kriterium   | Einschlusskriterien  | Ausschlusskriterien  | Begründung   |
|---|--|--|--|
| <b>Studiendauer</b>   | keine Einschränkung  | nicht anwendbar  | Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet |
| <b>Publikationstyp</b>  | 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                              |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |  |  |

***Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel***

Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

| Kriterium           | Einschlusskriterien  | Ausschlusskriterien   | Begründung                |
|---------------------|--|---|---------------------------|
| <b>Population</b>   | Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert  | erwachsene Patienten ohne ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie; Patienten < 18 Jahre | gemäß Fachinformation [1] |
| <b>Intervention</b> | Avapritinib (empfohlene Anfangsdosierung 200 mg einmal täglich, wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden) | andere Intervention oder abweichende Anfangsdosierungen   | gemäß Fachinformation [1] |

| <b>Kriterium</b>  | <b>Einschlusskriterien</b>   | <b>Ausschlusskriterien</b>   | <b>Begründung</b>   |
|---|--|--|---|
| <b>Vergleichstherapie</b>   | 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 |
| <b>Endpunkte</b>  | Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können  | keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit herangezogen werden können   | Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO, Sicherheit zur Schadens-abwägung [12]   |
| <b>Studientyp</b>   | keine Einschränkung auf RCT  | Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien   | bei Arzneimitteln mit einem Orphan Drug Status basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie, bei der es sich in diesem Fall um eine einarmige Studie handelt [12]                                |
| <b>Studiendauer</b>   | keine Einschränkung  | nicht anwendbar  | Auf die Berücksichtigung einer Mindest-studiendauer als Einschlusskriterium wird verzichtet   |
| <b>Publikationstyp</b>  | 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   |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |  |   |

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

### ***Bewertung der Aussagekraft der Nachweise***

Am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) erklärte die Europäische Kommission Avapritinib zur Behandlung der Mastozytose zu einem Orphan Drug [3]. Der Orphan Drug Status wurde vor Einreichung des Dossiers erneut bestätigt [4]. Basierend auf dem Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, 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 auf Grundlage der Zulassungsstudie PATHFINDER und ergänzend auf Grundlage des PS-adjustierten indirekten Vergleichs. Ergänzend werden Ergebnisse der EXPLORER-Studie und gepoolte Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studien dargestellt.

### ***Evidenzstufe***

Die PATHFINDER-Studie, die EXPLORER-Studie und die Studie BLU-285-2405 entsprechen gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 Studien mit dem Evidenzgrad IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien).

### ***Studienqualität und Verzerrungspotential***

Im Dossier wurden die Studiendokumente der PATHFINDER-Studie [5, 6, 13-15], der EXPLORER-Studie [7, 8, 14-16] und der Studie BLU-285-2405 [9-11, 17] herangezogen. Die Methodik der Studien entsprechen den internationalen Standards der „Good Clinical Practice“ (GCP). Die Studien wurden anhand des „Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design“ (TREND)-Statements (PATHFINDER-Studie und EXPLORER-Studie) und des „Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology“ (STROBE)-Statements (Studie BLU-285-2405) in Bezug auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin bewertet.

Das Verzerrungspotential wurde anhand der Cochrane-Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist sowohl das Verzerrungspotential der PATHFINDER-Studie als auch das Verzerrungspotential der EXPLORER-Studie als hoch zu bewerten. Das Verzerrungspotential der Studie BLU-285-2405 ist aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ebenfalls als hoch zu bewerten.

### *Validität der Endpunkte*

In der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie sowie der gepoolten Analyse werden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In der Studie BLU-285-2405 werden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität dargestellt. Daten zu Nutzendimension Sicherheit liegen nicht vor (siehe Abschnitt 4.2.5.2). 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 PATHFINDER-Studie, der EXPLORER-Studie und der gepoolten Analyse werden den in der Verfo des G-BA vorgegebenen patientenrelevanten Nutzendimensionen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Die Ergebnisse der Studie BLU-285-2405 werden den patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Um den Anforderungen der Verfo zu entsprechen, werden die Ergebnisse laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur für Patienten mit vorheriger systemischer Therapie dargestellt, die mit einer Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib behandelt wurden. Da diese Analysen im Studienbericht nicht für alle Endpunkte vorlagen, wurden die Ergebnisse nachberechnet [14, 15].

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib im zu bewertenden Anwendungsgebiet wird auf Basis der Zulassungsstudie PATHFINDER (BLU-285-2102) sowie eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs (BLU-285-2405) abgeleitet. Die Ergebnisse, zu denen in beiden Studien Daten vorliegen sowie ergänzend die Ergebnisse zur Lebensqualität und Sicherheit werden in Tabelle 4-3/Tabelle 4-162 zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt eingeschätzt.

Die ausführliche Darstellung aller Ergebnisse ist Abschnitt 4.3.2.3 und Abschnitt 4.4.2 zu entnehmen. Dort werden auch supportiv die Daten der EXPLORER-Studie, einer gepoolten Analyse der PATHFINDER und EXPLORER-Studien und eines MAIC-Behandlungsvergleichs beschrieben.

Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib (gekürzt)

| Studie   | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)   |  | Ausmaß des<br>Zusatznutzens   |
|--|--|--|---|
| <b>Nutzendimension Mortalität</b>              |  |  |   |
| <b>Gesamtüberleben (OS) <sup>a</sup></b>       |  |  |   |
| PATHFINDER                                     | <b>Gesamt:</b><br>n/N (%): 11/67 (16,4)<br>mediane Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 12,0 Monate [8,1; 14,6]<br>medianes OS [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.]                          |  | <b>nicht<br/>quantifizierbar,<br/>aber im Ausmaß<br/>mindestens<br/>beträchtlich</b>              |
| PS-adjustierter<br>indirekter<br>Vergleich     | <b>Avapritinib-Arm<br/>Gesamt:</b><br>n/N (%): 13/77 (16,9)<br>mediane Nachbeobachtungszeit<br>[95 %-KI]:<br>11,2 [7,5; 15,4]<br>medianes OS<br>[95 %-KI]:<br>n. e. [n. e.; n. e.] | <b>BAT-Arm<br/>Gesamt:</b><br>n/N (%): 44/66 (66,7)<br>mittlere Nachbeobachtungszeit<br>[95 %-KI]:<br>72,7 Monate [32,8; 109,5]<br>medianes OS<br>[95 %-KI]:<br>17,2 Monate [14,6; 36,5] |   |
|  | <b>Avapritinib vs. BAT<br/>Gesamt:</b><br>HR [95 %-KI]: 0,37 [0,18; 0,75]<br>p-Wert: 0,006   |  |   |
| <b>Nutzendimension Morbidität</b>              |  |  |   |
| <b>Ansprechen</b>                              |  |  |   |
| <b>Gesamtansprechrates (ORR) <sup>b</sup></b>  |  |  |   |
| PATHFINDER                                     | <b>Gesamt:</b><br>n/N (%): 28/47 (59,6)<br>[95 %-KI]: [44,3; 73,6]   |  | <b>nicht<br/>quantifizierbar,<br/>aber im Ausmaß<br/>mindestens<br/>beträchtlich <sup>c</sup></b> |
| <b>Dauer der Behandlung (DOT) <sup>d</sup></b> |  |  |   |
| PS-adjustierter<br>indirekter<br>Vergleich     | <b>Avapritinib-Arm<br/>Gesamt:</b><br>Anzahl der abgebrochenen<br>Therapielinien, n/N (%):<br>31/78 (39,7)<br>DOT (Monate)<br>Median [95 %-KI]:<br>43,3 [10,5; 43,3]               | <b>BAT-Arm<br/>Gesamt:</b><br>Anzahl der abgebrochenen<br>Therapielinien, n/N (%):<br>79/89 (88,8)<br>DOT (Monate)<br>Median [95 %-KI]:<br>5,4 [3,7; 12,3]                               | <b>nicht<br/>quantifizierbar,<br/>aber im Ausmaß<br/>mindestens<br/>beträchtlich</b>              |
|  | <b>Avapritinib vs. BAT<br/>Gesamt:</b><br>HR [95 %-KI]: 0,36 [0,22; 0,57]<br>p-Wert: < 0,001   |  |   |

| Studie  | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)   |   | Ausmaß des<br>Zusatznutzens  |
|---|--|---|--|
| <b>Krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung</b> |  |   |  |
| <b>Veränderung der Serum-Tryptase-Werte <sup>a,e</sup></b>          |  |   |  |
| PATHFINDER  | N = 67<br>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD) in %:<br>Zyklus 3, Tag 1 (n = 53): -71,8 (38,37)<br>Zyklus 7, Tag 1 (n = 41): -76,6 (35,00)<br>Zyklus 11, Tag 1 (n = 29): -77,2 (26,35)<br>Zyklus 17, Tag 1 (n = 13): -93,6 (5,65)                                       |   | <b>nicht<br/>quantifizierbar,<br/>aber im Ausmaß<br/>mindestens<br/>beträchtlich</b> |
| PS-adjustierter<br>indirekter<br>Vergleich                          | <b>Avapritinib-Arm<br/>Gesamt:</b><br>prozentuale Reduktion (%)<br>Mittelwert (SD):<br>-85,4 (19,3)<br>Median (Min; Max):<br>-92,5 (-99,2; -7,8)   | <b>BAT-Arm<br/>Gesamt:</b><br>prozentuale Reduktion (%)<br>Mittelwert (SD):<br>-20,2 (67,2)<br>Median (Min; Max):<br>-36,3 (-95,0; 358,4) |  |
|   | <b>Avapritinib vs. BAT<br/>Gesamt:</b><br>mittlere Veränderung [95 %-KI]: -70,46 [-85,64; -55,27]<br>p-Wert: < <b>0,001</b>  |   |  |
| <b>Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>           |  |   |  |
| <b>Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 <sup>f</sup></b>              |  |   |  |
| PATHFINDER  | <b>Globaler Gesundheitszustand</b><br>N = 67<br>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):<br>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): 16,83 (28,447)<br>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): 17,93 (29,692)<br>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): 19,12 (29,867)<br>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): 25,00 (34,471) |   | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b>   |
| <b>Nutzendimension Sicherheit</b>                                   |  |   |  |
| <b>Unerwünschte Ereignisse (UE) <sup>a</sup></b>                    |  |   |  |
| PATHFINDER  | N = 67<br>jegliche UE:<br>n (%): 67 (100,0)<br>nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2):<br>n (%): 19 (28,4)<br>schwere UE (CTCAE ≥ 3):<br>n (%): 48 (71,6)<br>SUE:<br>n (%): 27 (40,3)<br>UE, die zum Tod führten:<br>n (%): 7 (10,4)   |   | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b>   |

| Studie   | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)   | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|--|--|-----------------------------|
|  | UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten:<br>n (%): 12 (17,9)<br>UE von besonderem Interesse:<br>n (%): 13 (19,4)<br>nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2) von besonderem Interesse:<br>n (%): 9 (13,4)<br>schwere UE (CTCAE ≥ 3) von besonderem Interesse:<br>n (%): 4 (6,0)<br>SUE von besonderem Interesse:<br>n (%): 1 (1,5) |                             |
| <p>Die zur Zusatznutzenableitung herangezogenen Ergebnisse der PATHFINDER-Studie beruhen auf einem Datenschnitt vom 20. April 2021. Die zur Zusatznutzenableitung herangezogenen Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs beruhen auf dem Datenschnitt vom 20. April 2021 der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie (Avapritinib-Kohorte) und auf dem Datenschnitt vom 04. Oktober 2021 der BLU-285-2405-Studie (BAT-Kohorte).</p> <p>a: Das Analyseset ist die Safety-Population.<br/>           b: Das Analyseset ist die RAC-RE-Population.<br/>           c: Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für die Gesamtansprechrates auf Basis der PATHFINDER-Studie und Ergebnisse eines MAIC-Behandlungsvergleichs. Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs liegen für die Gesamtansprechrates nicht vor.<br/>           d: Laut Studienprotokoll der PATHFINDER-Studie war eine Erhebung der DOT als Endpunkt nicht geplant. Diese Daten wurden lediglich post-hoc im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs ausgewertet.<br/>           e: Die Ergebnisdarstellung erfolgt bis zum letzten noch aussagekräftigen Zeitpunkt.<br/>           f: Die Angaben zur körperlichen Funktion, Rollenfunktion, emotionalen Funktion, kognitiven Funktion und sozialen Funktion können Modul 4A entnommen werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |                             |

### **Mortalität**

#### *Gesamtüberleben (OS)*

In der PATHFINDER-Studie waren zum Zeitpunkt der Analyse 83,6 % am Leben. Das mediane OS war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten noch nicht erreicht.

Der PS-adjustierten indirekten Vergleich ergab, dass das Risiko zu versterben unter einer Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT signifikant um 63 % reduziert ist (HR [95 %-KI, p-Wert]: 0,37 [0,18; 0,75], 0,006). Die Ergebnisse konnten durch einen MAIC-Behandlungsvergleich von Avapritinib mit Midostaurin bestätigt werden.

### **Morbidität**

#### *Ansprechen (Gesamtansprechen [ORR], Dauer des Ansprechens [DOR], Zeit bis zum Ansprechen [TTR])*

In der PATHFINDER-Studie zeigten 59,6 % der Patienten ein ORR. Die mediane DOR wurde nicht erreicht. Die mediane TTR belief sich auf 1,94 Monate. Ein MAIC-Behandlungsvergleich ergab, dass die Wahrscheinlichkeit für ein bestes Ansprechen sowie für ein komplettes Ansprechen unter Behandlung mit Avapritinib höher als unter Behandlung mit Midostaurin ist.



### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Zum Zeitpunkt der Analyse zeigten 25,5 % eine Progression bzw. waren verstorben. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,3 Monaten wurde das mediane PFS noch nicht erreicht.

### *Dauer der Behandlung*

Im PS-adjustierten indirekten Vergleich war das Risiko, die Therapie unter Behandlung mit Avapritinib abzubrechen im Vergleich zur Behandlung mit BAT signifikant um 64 % reduziert (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,36 [0,22; 0,57], < 0,001).

### *Mastzellen im Knochenmark*

Der Anteil an Mastzellen im Knochenmark nahm unter Behandlung mit Avapritinib stark ab. 83,1 % der Patienten erreichten eine  $\geq 50$  % Reduktion im Vergleich zu Baseline und 58,5 % eine vollständige Beseitigung der neoplastischen Mastzellen.

### *Serum-Tryptase Werte*

Die Serum-Tryptase-Werte nahmen unter Behandlung mit Avapritinib stark ab. Im PS-adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich sowohl für die absolute als auch die prozentuale Reduktion ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Baseline. 88,1 % der Patienten mit Serum-Tryptase-Werte zu Baseline, erreichten eine  $\geq 50$  % Reduktion und 50,7 % eine komplette Remission.

### *KIT-D816V-Mutationslast*

Die KIT-D816V-Mutationslast nahm unter Behandlung mit Avapritinib stark ab. 68,7 % der Patienten mit einer Bewertung der Mutationslast im Blut erreichten eine Reduktion der Mutationslast  $\geq 50$  % im Vergleich zu Baseline und 19,4 % eine Mutationslast < 0,17 % (Nachweisgrenze).

### *Milz- und Lebervolumens*

Das Milz- und Lebervolumen nahmen unter Behandlung mit Avapritinib stark ab. 67,6 % der Patienten mit einer tastbaren Milz erreichten eine Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35$  % im Vergleich zu Baseline.

### *Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF*

Patienten unter Behandlung mit Avapritinib berichteten für alle Einzelsymptome und Domänen des AdvSM-SAF, abgesehen von Erbrechen und der Schwere des Erbrechens, eine Verbesserung der Symptomatik über den Studienverlauf.

### *Schwere der Erkrankung gemäß PGIS*

Über den Studienverlauf zeigte sich unter Behandlung mit Avapritinib eine Verbesserung der Symptomatik anhand des PGIS.

### *Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30*

Unter der Behandlung mit Avapritinib berichteten die Patienten für alle Einzelsymptom, mit Ausnahme von Verstopfung und finanziellen Schwierigkeiten, eine anhaltende Verbesserung der Symptomatik.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30*

Patienten unter Behandlung mit Avapritinib berichteten im Studienverlauf eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und aller Funktions-Scores gemäß EORTC QLQ-C30, mit Ausnahme der kognitiven Funktion.

### **Sicherheit**

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In der PATHFINDER-Studie trat bei allen Patienten in der Safety-Population mindestens ein UE auf. Bei 28,4 % der Patienten traten nicht schwere (CTCAE  $\leq 2$ ) und bei 71,6 % schwere UE auf. SUE traten bei 40,3 % auf, wobei die SUEs nur bei 11,9 % der Patienten als behandlungsbedingt bewertet wurden. Bei 17,9 % führten UE zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments, waren jedoch nur bei 4,5 % der Patienten behandlungsbedingt. Bei 10,4 % der Patienten führte ein UE zum Tod, wobei die UEs bei keinem Patienten als behandlungsbedingt eingestuft wurden. UE von besonderem Interesse traten bei 19,4 % der Patienten auf.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Avapritinib in AdvSM**

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei der AdvSM um eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung handelt, die bei unzureichender Therapie zu schweren Symptomen sowie starken Einschränkungen der Lebensqualität führt und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Vor Zulassung von Avapritinib standen neben Midostaurin keine weiteren zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der AdvSM zur Verfügung. Midostaurin wirkt als Multikinase-Inhibitor nicht selektiv gegen die KIT-D816V-Mutation und Patienten erreichen häufig nur eine partielle und/oder nicht nachhaltige Reaktion auf die Therapie. Daraus ergibt sich ein Bedarf an wirksamen KIT-Inhibitoren, die selektiv gegen die KIT-D816V-Mutation gerichtet sind.

Mit Avapritinib steht erstmals eine zielgerichtete und spezifisch wirksame Therapie für AdvSM-Patienten nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie zur Verfügung. In der PATHFINDER-Studie wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Anhand einer Kaplan-Meier-Analyse konnte gezeigt werden, dass der Anteil an Patienten mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten 86,9 % unter Behandlung mit Avapritinib beträgt. Mit dem PS-adjustierten indirekten Vergleich konnten die hohen Überlebensraten der PATHFINDER-Studie bestätigt werden: Das Risiko zu versterben war unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu BAT um ca. 60 % reduziert. Diese Ergebnisse konnten auch durch den MAIC-Behandlungsvergleichs bestätigt werden.

Da aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie eine Quantifizierung nicht möglich ist, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß** auf Basis des indirekten Vergleichs **mindestens beträchtlich** ist.

Die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie zeigen, dass ein Großteil der Patienten innerhalb weniger Monate ein langanhaltendes Gesamtansprechen erreicht. Diese Ergebnisse werden durch eine weitere Analyse gestützt, die als indirekter Behandlungsvergleich (MAIC) von Avapritinib gegenüber Midostaurin literaturbasiert durchgeführt wurde: Die Wahrscheinlichkeit eines besten Ansprechens und das Erreichen einer kompletten Remission unter Behandlung mit Avapritinib sind laut dieser Analyse beträchtlich erhöht. Da aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie eine Quantifizierung nicht möglich ist, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß** auf Basis des indirekten Vergleichs **mindestens beträchtlich** ist.

Unter Therapie mit Avapritinib kam es zudem im Vergleich zur Therapie mit BAT (PS-adjustierter indirekter Vergleich) signifikant seltener zu Therapieabbrüchen, weshalb die Dauer der Behandlung beträchtlich erhöht war. Da die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine Quantifizierung nicht ermöglichen, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß auf Basis** des indirekten Vergleichs **mindestens beträchtlich** ist.

Unter Behandlung von Avapritinib konnte das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht werden. Zum Zeitpunkt der Analyse zeigten 12 von 47 Patienten (25,5 %) eine Progression bzw. waren verstorben und 74,5 % der Patienten waren progressionsfrei bzw. sind nicht verstorben. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich zu diesem Endpunkt, wird trotz der Verlängerung der progressionsfreien Zeit unter Behandlung mit Avapritinib ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie zeigen, dass es durch die potente und selektive Hemmung von KIT-D816V durch Avapritinib zu einer raschen und tiefgreifenden Reduktion der Mastzelllast, der Serum-Tryptase-Werte, der KIT-D816V-Mutationslast und des Leber- und Milzvolumen kommt. In der AdvSM sind die Reduktion der Serum-Tryptase-Werte um  $\geq 50$  % und der KIT-D816V-Mutationslast um  $\geq 25$  % mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben assoziiert. Bezüglich der Reduktion der Serum-Tryptase Werte konnte im PS-adjustierten Vergleich im Vergleich zu BAT gezeigt werden, dass Avapritinib eine signifikant stärkere Reduktion der Serum-Tryptase-Werte bewirkt und diese Reduktion schneller erreicht werden kann als unter Behandlung mit BAT. Mit der Verbesserung der genannten Endpunkte ist auch eine Verbesserung der Lebensqualität zu beobachten, die anhand des AdvSM-SAF-, des PGIS- und des EORTC-Fragebogens erhoben wurde. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und da keine Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich für die Endpunkte Reduktion der Mastzelllast, KIT-D816V-Mutationslast, Leber- und Milzvolumen, AdvSM-SAF, PGIS und EORTC QLQ-C30 vorliegen, wird auch bei einer Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität unter Behandlung mit Avapritinib ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Für den Endpunkt Reduktion der Serum-Tryptase-Werte wird auf Basis der PATHFINDER-Studie und der Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß mindestens beträchtlich** ist.

Im Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird Avapritinib im Allgemeinen gut vertragen und es gab nur wenige Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die Nebenwirkungen sprachen in der Regel auf eine Dosisanpassung an. Auch durch Expertenmeinungen wird bestätigt, dass Avapritinib im Kontext als ein gut verträgliches Medikament einzuordnen ist. Für erfahren Ärzte sind die Nebenwirkungen gut handhabbar. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Für Patienten mit AdvSM wird basierend auf der Zulassungsstudie PATHFINDER sowie auf Grundlage der vergleichenden Daten des PS-adjustierten indirekten Vergleichs und unterstützend auf Basis des MAIC-Behandlungsvergleichs in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß mindestens beträchtlich** ist.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.1 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 zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, zugelassen [1].

In der hier vorliegenden Anwendungsgebietserweiterung ist Avapritinib als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert [1].

Die AdvSM beinhaltet nach der WHO-Klassifikation die ASM, SM-AHN und MCL [2].

Am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) erklärte die Europäische Kommission Avapritinib zur Behandlung der Mastozytose zu einem Orphan Drug [3]. Der Orphan Drug Status wurde vor Einreichung des Dossiers erneut bestätigt [4]. Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. 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 PATHFINDER und eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs zu bewerten. Der PS-adjustierte indirekte Vergleich vergleicht eine Behandlung mit Avapritinib (Daten der PATHFINDER und EXPLORER-Studie) mit einer Behandlung mit BAT (Daten der retrospektiven Studie, BLU-285-2405). Ergänzend werden Ergebnisse der EXPLORER-Studie und gepoolte Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studien dargestellt.

### **Patientenpopulation**

Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert [1].

Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechend der Zulassung von Avapritinib ausschließlich erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.

### **Intervention**

#### ***PATHFINDER***

Bei der PATHFINDER-Studie (BLU-285-2202) handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib in erwachsenen Patienten mit AdvSM. Alle Patienten erhielten Avapritinib. Eine Randomisierung fand nicht statt [5].

Avapritinib wird täglich von Tag 1 bis Tag 28 in wiederkehrenden 28-Tage Zyklen oral eingenommen [6].

Die RP2D wurde in der EXPLORER-Studie ursprünglich auf 300 mg einmal täglich festgelegt. Basierend auf der Wirksamkeit, der TTR und den Daten zur Langzeitsicherheit und Dosierung aus der EXPLORER-Studie wurde jedoch eine Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich gewählt, sodass im Rahmen dieser Studie eine Dosis von 200 mg einmal täglich verwendet wurde. Eine Reduktion oder Erhöhung der Dosis im Laufe der Studie war möglich [6].

**EXPLORER**

Bei der EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) handelt es sich um eine zweiteilige, offene Phase-I-Studie, bestehend aus der Dosisescalationsphase (Teil 1) und Erweiterungsphase (Teil 2). Die Erweiterungsphase (Teil 2) beginnt, sobald im Rahmen der Dosisescalationsphase (Teil 1) eine MTD oder eine RP2D bestimmt wurde. Die Studie ermöglicht eine vollständige Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und antineoplastischen Aktivität von Avapritinib bei Patienten mit AdvSM. Alle Patienten erhielten Avapritinib. Eine Randomisierung fand nicht statt [7].

Avapritinib wird täglich morgens von Tag 1 bis Tag 28 in wiederkehrenden 28-Tage Zyklen oral eingenommen. Die Einnahme erfolgte kontinuierlich ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen [8].

Die Patienten erhielten in der Dosisescalationsphase (Teil 1) 30 bis 400 mg Avapritinib einmal täglich. Eine MTD wurde nicht ermittelt. Die Patienten erhielten in der Erweiterungsphase (Teil 2) zunächst die RP2D von 300 mg einmal täglich. Aufgrund von Daten, die eine ähnliche Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit bei einer Behandlung mit 200 mg Avapritinib zeigten, wurden die Patienten anschließend in eine zweite Startdosis-Kohorte mit 200 mg einmal täglich behandelt. In der Erweiterungsphase (Teil 2) war eine Reduktion oder Erhöhung der Dosis möglich [8].

**BLU-285-2405**

Bei der Studie BLU-285-2405 handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive, synthetische Kontroll- und Beobachtungsstudie. Die Studie wurde geplant, um die klinischen Ergebnisse von Avapritinib im Vergleich zur BAT mittels eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs (auch Teil der Studie BLU-285-2405) für Patienten mit AdvSM zu untersuchen [9].

Da es sich bei der Studie um eine retrospektive Analyse von Patientenakten handelt, wurde keine Intervention verabreicht. In der Studie wurden alle verfügbaren Daten aus Patientenakten von 01. Januar 2009 bis 04. Oktober 2021 entnommen [10].

**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 Zulassungsstudien PATHFINDER und eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs zu bewerten. Ergänzend werden Ergebnisse der EXPLORER-Studie und gepoolte Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studien dargestellt.

## Endpunkte

### ***PATHFINDER & EXPLORER***

In der PATHFINDER-Studie [5, 13] und der EXPLORER-Studie [7, 16] wurden folgende patientenrelevanten Endpunkte erhoben:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Ansprechen
    - Gesamtansprechrage (ORR)
    - Dauer des Ansprechens (DOR)
    - Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
  - progressionsfreies Überleben (PFS)
  - krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung
    - Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark
    - Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte
    - Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast
    - Veränderungen des Milz- und Lebervolumens
    - krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF
    - Schwere der Erkrankung gemäß PGIS
  - Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
- Sicherheit
  - UE

### ***BLU-285-2405***

In der BLU-285-2405-Studie wurden folgende patientenrelevanten Endpunkte erhoben [9, 17]:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - DOT



- krankheitsspezifische Symptomatik
  - Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte

Die Endpunkte zum Ansprechen (rwORR, rwDOR, rwTTR), TtNTL und Sicherheit (UE) werden nicht berichtet, da für eine Auswertung der genannten Endpunkte keine adäquaten Daten zur Verfügung standen [10, 11]. Ergebnisse zu dem Endpunkt rwPFS liegen derzeit noch nicht vor.

### **Studientypen**

#### ***PATHFINDER***

Bei der PATHFINDER-Studie (BLU-285-2202) handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie [5].

#### ***EXPLORER***

Bei der EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) handelt es sich um eine offene, zweiteilige Phase-I-Studie [7].

#### ***BLU-285-2405***

Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive, synthetische Kontroll- und Beobachtungstudie. Die Studie wurde geplant, um die klinischen Ergebnisse von Avapritinib im Vergleich zur BAT mittels eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs (auch Teil der Studie BLU-285-2405) für Patienten mit AdvSM zu untersuchen [9].

#### 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 4-4: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

| Kriterium           | Einschlusskriterien  | Ausschlusskriterien  | Begründung                |
|---------------------|--|--|---------------------------|
| <b>Population</b>   | Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert  | erwachsene Patienten ohne ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie;<br>Patienten < 18 Jahre | gemäß Fachinformation [1] |
| <b>Intervention</b> | Avapritinib (empfohlene Anfangsdosierung 200 mg einmal täglich, wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden) | andere Intervention oder abweichende Anfangsdosierungen  | gemäß Fachinformation [1] |

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

| <b>Kriterium</b>  | <b>Einschlusskriterien</b>   | <b>Ausschlusskriterien</b>   | <b>Begründung</b>   |
|---|--|--|---|
| <b>Vergleichstherapie</b>   | 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 |
| <b>Endpunkte</b>  | Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können  | keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit herangezogen werden können   | Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 Verfo, Sicherheit zur Schadens-abwägung [12]   |
| <b>Studientyp</b>   | RCT  | keine RCT  | Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 Verfo [12]   |
| <b>Studiendauer</b>   | keine Einschränkung  | nicht anwendbar  | Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiendauer als Einschluss-kriterium wird verzichtet   |
| <b>Publikationstyp</b>  | 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   |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |  |   |

## Ein- und Ausschlusskriterien für Studien (weitere Untersuchungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-5: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

| Kriterium                 | Einschlusskriterien  | Ausschlusskriterien  | Begründung  |
|---------------------------|--|--|---|
| <b>Population</b>         | Avapritinib ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert  | erwachsene Patienten ohne ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie; Patienten < 18 Jahre              | gemäß Fachinformation [1]   |
| <b>Intervention</b>       | Avapritinib (empfohlene Anfangsdosierung 200 mg einmal täglich, wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden) | andere Intervention oder abweichende Anfangsdosierungen  | gemäß Fachinformation [1]   |
| <b>Vergleichstherapie</b> | 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 |
| <b>Endpunkte</b>          | Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können  | keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit herangezogen werden können | Auswahl der Nutzen dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO, Sicherheit zur Schadensabwägung [12]  |
| <b>Studientyp</b>         | keine Einschränkung auf RCT  | Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien                                 | bei Arzneimitteln mit einem Orphan Drug Status basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie, bei der es sich in diesem Fall um eine einarmige Studie handelt [12]                                |

| <b>Kriterium</b>  | <b>Einschlusskriterien</b>   | <b>Ausschlusskriterien</b>   | <b>Begründung</b>   |
|---|--|--|---|
| <b>Studiendauer</b>   | keine Einschränkung  | nicht anwendbar  | Auf die Berücksichtigung einer Mindeststudiodauer als Einschlusskriterium wird verzichtet |
| <b>Publikationstyp</b>  | 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                             |
| 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.*

### **Bibliographische Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien (RCT und weitere Untersuchungen) mit Avapritinib**

Zur Identifizierung von Primärpublikationen zu relevanten Studien wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 21. Januar 2022). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Die systematische Literaturrecherche wurde auf der Suchoberfläche Ovid<sup>®</sup> jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CCTR durchgeführt. Die Suche dient der Identifizierung von RCT-Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (siehe Abschnitt 4.2.2). Die Suchen in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Es wurden getrennte Suchen für die Identifizierung von RCT-Studien und weiteren Untersuchungen durchgeführt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT-Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in der Verfo empfohlene Wong-Filter verwendet [18]. In MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt [19]. Bei CCTR wurde nicht auf Studientypen eingeschränkt.

Die Suchstrategien für die Suche nach RCT und die Suche nach weiteren Untersuchungen sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

### **Suche in Studienregistern nach Studien mit Avapritinib (RCT und weitere Untersuchungen)**

Die Suche nach relevanten Studien nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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: 21. Januar 2022). 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 –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

---

<sup>1</sup> 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

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Zur Identifizierung relevanter Studien nach RCT und weiteren Untersuchungen 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: 25. Januar 2022). 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 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 und Abschnitt 4.3.2.3.1.5). 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 und Abschnitt 4.3.2.3.1.5) 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 Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

### **Verzerrungspotential auf Studienebene**

In die Bestimmung des Verzerrungspotentials 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 ggf. 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 Verzerrungspotentials 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 „Intention-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 Verzerrungspotentials auf Endpunktebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

### Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz, für jeden vordefinierten Endpunkt mit Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [20] ableiten zu können (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

|   |        | Anzahl Studien                                       |  |                          |              |   |
|---|--------|--|--|--------------------------|--------------|---|
|   |        | 1<br>(mit<br>statistisch<br>signifikantem<br>Effekt) | ≥ 2  |                          |              |   |
|   |        |  | homogen                                    | heterogen                |              |   |
|   |        |  | Meta-Analyse<br>statistisch<br>signifikant | gleichgerichtete Effekte |              |   |
|   |        |  | deutlich                                   | mäßig                    | nein         |   |
| qualitative<br>Ergebnis-<br>sicherheit                                  | hoch   | Hinweis  | Beleg                                      | Beleg                    | Hinweis      | - |
|   | mäßig  | Anhaltspunkt   | Hinweis                                    | Hinweis                  | Anhaltspunkt | - |
|   | gering | -  | Anhaltspunkt                               | Anhaltspunkt             | -            | - |
| Quelle: IQWiG-Methodenpapier Version 6.1 [20]                           |        |  |  |                          |              |   |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |        |  |  |                          |              |   |

## 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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 einarmigen PATHFINDER-Studie (BLU-285-2202) und der einarmigen EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) wurden anhand der Items 1 bis 22 des TREND-Statements 2004 [21] in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum Studienziel, Methodik (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer und Aufnahme/Rekrutierung) dargestellt. Die Charakteristika der eingeschlossenen Studien, die Intervention, die Analyse-Populationen sowie die Charakteristika der Studienpopulation sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

Die Informationen der retrospektiven Beobachtungsstudie BLU-285-2405 wurden anhand des STROBE-Statements 2008 anhand der Items 1 bis 22 [22] in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum Hintergrund, Methodik (Design, Studienteilnehmer, Variablen, Datenquellen, Studiengröße, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Teilnehmer, Ergebnisdaten und deskriptive Daten) dargestellt. Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation sind in Abschnitt 4.2.5.6 dargestellt.

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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 PATHFINDER-Studie und der PS-adjustierte indirekte Vergleich werden als Grundlage für die Nutzenbewertung von Avapritinib herangezogen. Der PS-adjustierte indirekte Vergleich vergleicht eine Behandlung mit Avapritinib (Daten der PATHFINDER und EXPLORER-Studie) mit einer Behandlung mit BAT (Daten der retrospektiven Studie, BLU-285-2405). Ergänzend werden Ergebnisse der EXPLORER-Studie und gepoolte Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studien dargestellt.

Für die PATHFINDER-Studie wird, die im Studienprotokoll präspezifiziert Interimsanalyse vom 23. Juni 2020 berichtet. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse war die Rekrutierung von Patienten mit AdvSM noch nicht abgeschlossen. Weiterhin wird die Interimsanalyse vom 20. April 2021 im Dossier dargestellt. Dieser Datenschnitt wurde durchgeführt, um während des EMA-Zulassungsprozesses Daten der PATHFINDER-Studie mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum der Patienten bereitzustellen, um die Anforderungen der EMA zu erfüllen [23]. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts war die Rekrutierung der Patienten abgeschlossen. Der finale Studienbericht der PATHFINDER-Studie liegt noch nicht vor.

Für die EXPLORER-Studie liegen Daten einer Interimsanalyse vom 27. Mai 2020 vor. Die Ergebnisse dieser Interimsanalyse sind Anhang 4-G zu entnehmen. Dieser Datenschnitt war in den Studienunterlagen nicht präspezifiziert, wurde aber zu einem ähnlichen Zeitpunkt durchgeführt wie die präspezifizierte Interimsanalyse der PATHFINDER-Studie, um für die EMA-Einreichung auch Daten der EXPLORER-Studie vorlegen zu können. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Rekrutierung der Patienten mit AdvSM bereits abgeschlossen. Die Interimsanalyse der EXPLORER-Studie vom 20. April 2021 wird im Dossier dargestellt. Dieser Datenschnitt wurde durchgeführt, um während des EMA-Zulassungsprozesses Daten der EXPLORER-Studie mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum der Patienten bereitzustellen, um die Anforderungen der EMA zu erfüllen [23]. Der finale Studienbericht der PATHFINDER-Studie liegt noch nicht vor.

Die Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs beruhen auf dem Datenschnitt der retrospektiven Studiendaten vom 04. Oktober 2021 und der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie vom 20. April 2021. Es liegen Ergebnisse einer vorläufigen Analyse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs vom 15. Dezember 2021 vor, die im Dossier dargestellt werden. Dieser Datenschnitt wurde durchgeführt, um während des EMA-Zulassungsprozesses supportive, vergleichende Daten bereitzustellen. Weiterhin liegen Ergebnisse der statistischen Nachberechnungen vom 24. Januar 2022 vor, die ebenfalls im Dossier dargestellt werden. Diese Nachberechnungen wurden durchgeführt um auf die Label-Population zugeschnittene Daten (Patienten mit mind. einer systemischen Vortherapie und 200 mg Avapritinib (nur im Avapritinib-Arm)) bereitzustellen zu können. Der finale Studienbericht der BLU-285-2405-Studie liegt noch nicht vor.

#### **4.2.5.2.1 Analysepopulationen**

Die folgenden Analysepopulationen werden für die EXPLORER- [7, 16], PATHFINDER- [5, 13] und BLU-285-2405-Studie [17] für die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.2.3) herangezogen:

##### Safety-Population

###### *PATHFINDER & EXPLORER*

Die Safety-Population der Studien umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments Avapritinib erhalten haben [13, 16].

###### *BLU-285-2405*

Die Safety-Population der Studie BLU-285-2405 besteht aus Patienten des Versorgungsalltags, die die Zulassungskriterien erfüllen, und allen Patienten, die in die Safety-Population der EXPLORER- und PATHFINDER-Studien eingeschlossen sind [17].



RAC-RE-Population*PATHFINDER*

Die RAC-RE-Population umfasst Patienten, die [13]:

- mindestens eine Dosis von Avapritinib erhalten haben,
- und gemäß der „modified International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis“ (mIWG-MRT-ECNM, kurz mIWG)-Kriterien bei Baseline als auswertbar erachtet wurden, wie vom „Study Steering Committee“ (SSC) (im Dossier nachfolgend als Response Assessment Committee (RAC) bezeichnet) entschieden,
- und eine der folgenden Bedingungen erfüllten:
  - mindestens zwei Knochenmarkuntersuchungen nach Baseline und mindestens sechs Zyklen (28 x 6 = 168 Tage) lang an der Studie teilgenommen haben.
  - eine Visite am Ende der Studie hatten.

In der PATHFINDER-Studie erfolgte die Bewertung der mIWG-Kriterien durch das SSC. Um eine einheitliche Benennung des Komitees für die PATHFINDER und EXPLORER-Studie zu gewährleisten, wird das Komitee nachfolgend als RAC bezeichnet. Die laut Studienunterlagen als RE-Population bezeichnete Population wird im Dossier analog zur EXPLORER-Studie als RAC-RE-Population bezeichnet.

*EXPLORER*

Die RAC-RE-Population umfasst Patienten, die [16]:

- AdvSM gemäß den Kriterien der WHO, wie vom RAC entschieden,
- und mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben
- und gemäß mIWG bei Baseline als auswertbar erachtet wurden, wie vom RAC entschieden,
- und eine der folgenden Bedingungen erfüllten:
  - mindestens zwei Knochenmarkuntersuchungen nach Baseline und mindestens sechs Zyklen (28 x 6 = 168 Tage) lang an der Studie teilgenommen haben.
  - eine Visite am Ende der Studie hatten.

*BLU-285-2405*

Die Definition der RAC-RE-Population in der EXPLORER und PATHFINDER-Studie wurde bereits oben beschrieben. Die RAC-RE-Population der retrospektiven Studie, die den Versorgungsalltag widerspiegelt, umfasst alle Patienten, die bei Baseline als auswertbar gemäß mIWG eingestuft wurden und eine Follow-up-Dauer von mindestens 168 Tagen aufweisen, basierend auf Informationen aus der Krankengeschichte des Patienten, die in den medizinischen Unterlagen dokumentiert ist [17]. Die laut Studienunterlagen als RE-Population bezeichnete Population wird im Dossier analog zur PATHFINDER- und EXPLORER-Studie als RAC-RE-Population bezeichnet.

**4.2.5.2.2 Patientencharakteristika**

Für die PATHFINDER-Studie, die EXPLORER-Studie sowie die retrospektive Beobachtungsstudie BLU-285-2405 werden folgende in Tabelle 4-7 aufgeführte Patientencharakteristika dargestellt:

Tabelle 4-7: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studien

| Patientencharakteristika  | PATHFINDER | EXPLORER | BLU-285-2405 |
|---|------------|----------|--------------|
| <b>Demographie</b>  |            |          |              |
| Alter   | •          | •        | •            |
| Geschlecht  | •          | •        | •            |
| Ethnizität  | •          | •        | n.d.         |
| Herkunft  | •          | •        | n.d.         |
| Region  | •          | •        | •            |
| Größe   | •          | •        | •            |
| Gewicht   | •          | •        | •            |
| Body-Mass-Index (BMI)   | •          | •        | •            |
| Haupt- und Nebendiagnosekriterien der WHO für SM                  | •          | •        | n.d.         |
| WHO-Diagnosekriterien für die AdvSM-Subklassifizierung            | •          | •        | n.d.         |
| extrakutane Organbeteiligung bzw. Beteiligung der Haut            | •          | •        | •            |
| Mutationsstatus   | •          | •        | n.d.         |
| “Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status” (ECOG-PS) | •          | •        | •            |
| Anämie  | •          | •        | •            |
| Thrombozytopenie  | •          | •        | •            |
| AdvSM-Subtyp-Diagnose   | •          | •        | •            |

| Patientencharakteristika  | PATHFINDER | EXPLORER | BLU-285-2405 |
|---|------------|----------|--------------|
| Leukozytenzahl  | n.d.       | n.d.     | •            |
| Serum-Tryptase  | •          | •        | •            |
| S/A/R-Mutationspanel und zusätzliche Mutationen   | •          | •        | •            |
| Kortikosteroid-Einsatz bei SM   | •          | •        | n.d.         |
| Dauer der Behandlung  | •          | •        | n.d.         |
| vorherige systemische Therapie  | •          | •        | •            |
| Anzahl der vorangegangenen systemischen Therapielinien  | n.d.       | n.d.     | •            |
| <p>•: wird dargestellt; n.d.: nicht durchgeführt.<br/> Quelle Statistische Nachberechnungen der PATHFINDER- und EXPLORER Studie [14, 15] und der Studienbericht und das statistische Nachberechnungsdokument der Studie BLU-285-2405 [10, 11].<br/> Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |            |          |              |

#### 4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Avapritinib wurden die in Tabelle 4-8 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen berücksichtigt.

Um den Anforderungen der Verfo zu entsprechen, werden die Ergebnisse laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur für Patienten mit vorheriger systemischer Therapie dargestellt, die mit einer Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib behandelt wurden. Da diese Analysen im Studienbericht nicht für alle Endpunkte vorliegen, wurden die Ergebnisse nachberechnet.

Die Ergebnisse zur PATHFINDER-Studie (BLU-285-2202), EXPLORER-Studie (BLU-285-2101), der gepoolten Analyse und des PS-adjustierten indirekten Vergleichs (BLU-285-2405) sind Abschnitt 4.3.2.3.3 (Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen) zu entnehmen.

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

Tabelle 4-8: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Mortalität<br>(Gesamt-<br>überleben) | Morbidität      |      |      |  |                                      |   |  |                |      |                      | gesund-<br>heits-<br>bezogene<br>Lebens-<br>qualität | Sicher-<br>heit |                      |
|--|--------------------------------------|-----------------|------|------|--|--------------------------------------|---|--|----------------|------|----------------------|--|-----------------|----------------------|
|  |                                      | An-<br>sprechen | PFS  | DOT  | Knochen-<br>-marks-<br>-mast-<br>-zellen | Serum-<br>-Tryp-<br>-tase-<br>-Werte | KIT-<br>-D816V-<br>-Muta-<br>-tionslast | Milz-<br>-und<br>-Leber-<br>-volu-<br>-men | AdvSM-<br>-SAF | PGIS | EORTC<br>QLQ-<br>C30 |  |                 | EORTC<br>QLQ-<br>C30 |
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>   |                                      |                 |      |      |  |                                      |   |  |                |      |                      |  |                 |                      |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-<br>2202)   | ja                                   | ja <sup>a</sup> | ja   | nein | ja                                       | ja                                   | ja                                      | ja   | ja             | ja   | ja                   | ja <sup>b</sup>                                      | ja <sup>c</sup> | ja <sup>d</sup>      |
| EXPLORER<br>(BLU-285-<br>2101)   | ja                                   | ja <sup>a</sup> | ja   | nein | ja                                       | ja                                   | ja                                      | ja   | ja             | ja   | ja                   | ja <sup>b</sup>                                      | ja <sup>c</sup> | ja <sup>d</sup>      |
| <b>Vergleichsstudie</b>  |                                      |                 |      |      |  |                                      |   |  |                |      |                      |  |                 |                      |
| BLU-285-2405   | ja                                   | nein            | nein | ja   | nein                                     | ja                                   | nein                                    | nein                                       | nein           | nein | nein                 | nein   | nein            | nein                 |
| <p>a: Der übergeordnete Endpunkt Ansprechen beinhaltet die Endpunkte ORR, DOR sowie die TTR.</p> <p>b: Der Nutzendimension Morbidität werden Fragen zu den tumorbezogenen Symptomen/Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe und zudem zu den finanziellen Schwierigkeiten der Patienten zugeordnet.</p> <p>c: Der Nutzendimension Lebensqualität werden Fragen zu fünf Funktionsskalen zur Bewertung der körperlichen Funktion, Rollenfunktion sowie zur emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion sowie zum globalen Gesundheitsstatus der Patienten zugeordnet.</p> <p>d: UE beinhalten eine Übersicht über jegliche UE, UE nach Schweregrad, schwerwiegendes UE (SUE), UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten, UE, die zum Tod führten, UE von besonderem Interesse (jegliche, nach Schweregrad und SUE).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                      |                 |      |      |  |                                      |   |  |                |      |                      |  |                 |                      |

#### 4.2.5.2.3.1 Mortalität

Die Erfassung der Mortalität erfolgte in allen drei herangezogenen Studien anhand des Gesamtüberlebens der Patienten.

##### 4.2.5.2.3.1.1 Gesamtüberleben (OS)

###### *Operationalisierung in der PATHFINDER-Studie*

Das OS ist in der PATHFINDER-Studie definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Todeszeitpunkt. Patienten, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung versterben, werden als Ereignis gewertet. Alle Patienten, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag, an dem sie als lebend bekannt sind, zensiert [13]. Das letzte als lebend bekannte Datum ist definiert als das letzte nicht imputierte Datum eines Patientendatensatzes vor oder am Datenstichtag in der klinischen Datenbank. Es kann das Datum der letzten Visite oder des letzten Kontakts sein, an dem der Patient als lebend bekannt war [13]. Das OS wird im Dossier für die Safety-Population berichtet.

###### *Operationalisierung in der EXPLORER-Studie*

Das OS ist in der EXPLORER-Studie definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Todeszeitpunkt. Patienten, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung versterben, werden als Ereignis gewertet. Alle Patienten, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag, an dem sie als lebend bekannt sind, zensiert [16]. Das letzte als lebend bekannte Datum ist definiert als das letzte nicht imputierte Datum eines Patientendatensatzes vor oder am Datenstichtag in der klinischen Datenbank. Es kann das Datum der letzten Visite oder des letzten Kontakts sein, an dem der Patient als lebend bekannt war [16]. Das OS wird im Dossier für die Safety-Population berichtet.

###### *Operationalisierung in der Studie BLU-285-2405*

Das OS der BAT-Kohorte ist in der Studie BLU-285-2405 definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn jeder in Frage kommenden systemischen Behandlungslinie und dem Tod aufgrund einer beliebigen Ursache. Patienten, die während des Beobachtungszeitraums nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts mit dem teilnehmenden Studienzentrum als zensiert betrachtet. Die Mortalitätsdaten werden gemäß den Aufzeichnungen in den Krankenakten der einzelnen Standorte erhoben [10].

Die Daten der retrospektiven Studie BLU-285-2405 werden im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt. Das OS wird im Dossier für die Safety-Population berichtet. Die Safety-Population der BAT-Kohorte besteht aus Patienten des Versorgungsalltags, die die EU-Zulassungskriterien erfüllen. Die Safety-Population der Avapritinib-Kohorte besteht aus allen Patienten, die in die Safety-Population der EXPLORER- und PATHFINDER-Studien eingeschlossen wurden [17].

### *Patientenrelevanz*

Mortalität ist per Definition [12, 20] und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-Nutzen-V) als patientenrelevant zu betrachten.

### *Validierung*

Das OS wird in allen drei Studien unabhängig von der Einschätzung der behandelten Personen erhoben. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

#### **4.2.5.2.3.2 Morbidität**

##### ***EXPLORER***

Die Erfassung der Morbidität erfolgte in der PATHFINDER-Studie [5, 13] und der EXPLORER-Studie anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte [7, 16]:

- Ansprechen
  - Gesamtansprechrate (ORR)
  - Dauer des Ansprechens (DOR)
  - Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung
  - Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark
  - Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte
  - Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast
  - Veränderungen des Milz- und Lebervolumens
  - krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF
  - Schwere der Erkrankung gemäß PGIS
- Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

##### ***BLU-285-2405***

Die Erfassung der Morbidität erfolgte in der Studie BLU-285-2405 anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte [9, 17].

- DOT
- krankheitsspezifische Symptomatik
  - Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte

Die Endpunkte zum Ansprechen (rwORR, rwDOR, rwTTR), TtNTL und Sicherheit (UE) werden nicht berichtet, da für eine Auswertung der genannten Endpunkte keine adäquaten Daten zur Verfügung standen [10, 11]. Ergebnisse zu dem Endpunkt rwPFS liegen derzeit noch nicht vor.

#### 4.2.5.2.3.2.1 Ansprechen

##### *Operationalisierung in der PATHFINDER-Studie*

##### Gesamtansprechrates (ORR)

Die ORR ist definiert als der Anteil an Patienten mit einer kompletten Remission (CR), einer kompletten Remission mit teilweiser Erholung des peripheren Blutbildes (CRh), einer partiellen Remission (PR) oder einer klinischen Verbesserung (CI) nach den mIWG-Kriterien. Diese Kriterien entsprechen weitgehend den etablierten „International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment und des European Competence Network on Mastocytosis“ (IWG-MRT-ECNM, kurz IWG)-Kriterien, einem Standard bei der Beurteilung der ORR bei Patienten mit AdvSM, von dem auch die EMA und die „Food and Drug Administration“ (FDA) ausgehen. Die wesentliche Ergänzung in den mIWG-Kriterien besteht in der Einführung der Kategorie CRh (komplette Remission mit teilweiser Erholung des peripheren Blutbildes). Dies erfolgt analog zum Vorgehen bei anderen hämatologischen Erkrankungen, beispielsweise der akuten myeloischen Leukämie (AML) [24]. Die spezifisch für Patienten mit AdvSM angepassten mIWG-Kriterien werden in Tabelle 4-9 und die mIWG-Definition der messbaren C-Findings in Tabelle 4-10 dargestellt. Die Bewertung der ORR erfolgte für die Hauptanalyse durch das RAC. Das RAC besteht aus einer Untergruppe von Prüfern und einem unabhängigen zentralen Pathologen unter dem Vorsitz von Dr. Jason Gotlib (Hauptautor der IWG-Kriterien [25]) und dient der Gewährleistung einer einheitlichen und unvoreingenommenen Beurteilung des Ansprechens anhand der mIWG-Kriterien [13]. Im Dossier wird die ORR für die RAC-RE-Population dargestellt.

Tabelle 4-9: mIWG-Kriterien zur Bewertung der ORR von Patienten mit AdvSM

| <b>Ansprechen</b>                           | <b>Kriterien</b>  |
|---|---|
| <b>komplette Remission (CR)<sup>a</sup></b> | <p>Erfordert, dass alle vier folgenden Kriterien erfüllt sind und die Ansprechdauer <math>\geq 12</math> Wochen beträgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Vorliegen von kompakten neoplastischen Mastzell-Aggregaten im Knochenmark oder anderem biopsierten extrakutanem Organ</li> <li>• Serum-Tryptase-Spiegel <math>&lt; 20</math> ng/ml<sup>b</sup></li> <li>• Remission des peripheren Blutbildes definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> mit normalem Differentialblutbild (keine neoplastischen Mastzellen und Blasten <math>&lt; 1</math> %) und</li> <li>○ Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> und</li> <li>○ Hämoglobin-Wert <math>\geq 11</math> g/dl</li> </ul> </li> <li>• komplette Auflösung der palpablen Hepatosplenomegalie und aller durch Biopsie nachgewiesenen oder vermuteten SM-bedingten Organschäden (C-Findings)<sup>c</sup></li> </ul> |

| Ansprechen   | Kriterien   |          |               |  |  |                  |  |  |  |  |   |  |   |
|--|---|----------|---------------|--|--|------------------|--|--|--|--|---|--|---|
| <b>komplette Remission mit teilweiser Erholung des peripheren Blutbildes (CRh)<sup>a</sup></b> | Erfordert, dass alle Kriterien für CR erfüllt sind und die Ansprechdauer $\geq 12$ Wochen beträgt. Jedoch kann der Patient noch restliche Zytopenien haben. Die folgende minimale Erholung des peripheren Blutbildes ist erforderlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC <math>&gt; 0,5 \times 10^9/l</math> mit normalem Differentialblutbild (keine neoplastischen Mastzellen und Blasten <math>&lt; 1 \%</math>) und</li> <li>• Thrombozytenzahl <math>&gt; 50 \times 10^9/l</math> und</li> <li>• Hämoglobin-Wert <math>&gt; 8,0</math> g/dl</li> </ul>  |          |               |  |  |                  |  |  |  |  |   |  |   |
| <b>Partielle Remission (PR)<sup>a</sup></b>  | Erfordert, dass beim Fehlen von CR/CRh und PD alle drei folgenden Kriterien erfüllt sind und die Ansprechdauer $\geq 12$ Wochen beträgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion um <math>\geq 50 \%</math> der neoplastischen Mastzellen im Knochenmark<sup>d</sup> und/oder anderem extrakutanen Organ bei der Biopsie, die eine geeignete SM-bedingte Organschädigung zeigt</li> <li>• Reduktion des Serum-Tryptase-Spiegels um <math>\geq 50 \%</math><sup>b</sup></li> <li>• Rückbildung von einer oder mehreren durch Biopsie nachgewiesenen oder vermuteten SM-bedingten Organschaden (C-Finding[s])<sup>c</sup></li> </ul>   |          |               |  |  |                  |  |  |  |  |   |  |   |
| <b>Klinische Verbesserung (CI)<sup>a</sup></b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Ansprechdauer muss <math>\geq 12</math> Wochen betragen</li> <li>• erfordert die Erfüllung von einem oder mehreren nicht-hämatologischen und/oder hämatologischen Ansprechkriterien beim Fehlen von CR, CRh, PR oder PD</li> </ul>   |          |               |  |  |                  |  |  |  |  |   |  |   |
| <b>Stabile Erkrankung (SD)</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Erfüllung der Kriterien für CR/CRh, PR, CI oder PD</li> </ul>  |          |               |  |  |                  |  |  |  |  |   |  |   |
| <b>Progressive Erkrankung (PD)<sup>e</sup></b>   | Erfordert, dass mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt ist und die Dauer $\geq 4$ Wochen beträgt: <table border="1" data-bbox="555 1137 1385 1971"> <thead> <tr> <th data-bbox="555 1137 970 1182">Baseline</th> <th data-bbox="970 1137 1385 1182">Post-Baseline</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="555 1182 970 1368">Jeglicher nicht-hämatologische Grad 2 Organschaden</td> <td data-bbox="970 1182 1385 1368"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschlechterung um einen Grad und</li> <li>• Minimum 100%ige Erhöhung (Verdopplung) der Laborabnormalitäten</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1368 970 1487">&gt; Grad 2 Albumin</td> <td data-bbox="970 1368 1385 1487"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschlechterung um einen Grad und</li> <li>• Verminderung um <math>\geq 0,5</math> g/dl</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1487 970 1606"><math>\geq</math> Grad 3 nicht-hämatologischer Organschaden</td> <td data-bbox="970 1487 1385 1606"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimum 100%ige Erhöhung (Verdopplung) der Laborabnormalitäten</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1606 970 1805">Transfusionsabhängige Anämie oder Thrombozytopenie</td> <td data-bbox="970 1606 1385 1805"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 % Anstieg der durchschnittlichen Transfusionshäufigkeit für einen Zeitraum von 8 Wochen im Vergleich zu 12-wöchigen Vorbehandlungs-zeitraum</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1805 970 1971"><math>\geq</math> Grad 2 transfusionsabhängige Anämie oder Thrombozytopenie</td> <td data-bbox="970 1805 1385 1971"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue Transfusionsabhängigkeit in einem Zeitraum von 8 Wochen von <math>\geq 4</math> Einheiten von Erythrozyten oder Thrombozyten</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> | Baseline | Post-Baseline | Jeglicher nicht-hämatologische Grad 2 Organschaden | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschlechterung um einen Grad und</li> <li>• Minimum 100%ige Erhöhung (Verdopplung) der Laborabnormalitäten</li> </ul> | > Grad 2 Albumin | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschlechterung um einen Grad und</li> <li>• Verminderung um <math>\geq 0,5</math> g/dl</li> </ul> | $\geq$ Grad 3 nicht-hämatologischer Organschaden | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimum 100%ige Erhöhung (Verdopplung) der Laborabnormalitäten</li> </ul> | Transfusionsabhängige Anämie oder Thrombozytopenie | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 % Anstieg der durchschnittlichen Transfusionshäufigkeit für einen Zeitraum von 8 Wochen im Vergleich zu 12-wöchigen Vorbehandlungs-zeitraum</li> </ul> | $\geq$ Grad 2 transfusionsabhängige Anämie oder Thrombozytopenie | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue Transfusionsabhängigkeit in einem Zeitraum von 8 Wochen von <math>\geq 4</math> Einheiten von Erythrozyten oder Thrombozyten</li> </ul> |
| Baseline   | Post-Baseline   |          |               |  |  |                  |  |  |  |  |   |  |   |
| Jeglicher nicht-hämatologische Grad 2 Organschaden   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschlechterung um einen Grad und</li> <li>• Minimum 100%ige Erhöhung (Verdopplung) der Laborabnormalitäten</li> </ul>  |          |               |  |  |                  |  |  |  |  |   |  |   |
| > Grad 2 Albumin   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschlechterung um einen Grad und</li> <li>• Verminderung um <math>\geq 0,5</math> g/dl</li> </ul>  |          |               |  |  |                  |  |  |  |  |   |  |   |
| $\geq$ Grad 3 nicht-hämatologischer Organschaden   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimum 100%ige Erhöhung (Verdopplung) der Laborabnormalitäten</li> </ul>  |          |               |  |  |                  |  |  |  |  |   |  |   |
| Transfusionsabhängige Anämie oder Thrombozytopenie   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 % Anstieg der durchschnittlichen Transfusionshäufigkeit für einen Zeitraum von 8 Wochen im Vergleich zu 12-wöchigen Vorbehandlungs-zeitraum</li> </ul>   |          |               |  |  |                  |  |  |  |  |   |  |   |
| $\geq$ Grad 2 transfusionsabhängige Anämie oder Thrombozytopenie                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue Transfusionsabhängigkeit in einem Zeitraum von 8 Wochen von <math>\geq 4</math> Einheiten von Erythrozyten oder Thrombozyten</li> </ul>   |          |               |  |  |                  |  |  |  |  |   |  |   |



| Ansprechen   | Kriterien  |  |
|--|--|--|
|  | <p>≥ Grad 3 Neutropenie</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 % Abnahme der Neutrophilenzahl und</li> <li>• Absolute Abnahme der Neutrophilenzahl um <math>\geq 0,25 \times 10^9/l</math> und</li> <li>• Grad 4 (<math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>)</li> </ul>                         |
|  | <p>Baseline-Milzgröße von nicht palpabel oder <math>&lt; 5</math> cm</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entwicklung von mindestens 10 cm tastbare symptomatische Splenomegalie oder</li> <li>• Zunahme des Milzvolumens <math>\geq 25</math> %</li> </ul>   |
|  | <p>Splenomegalie <math>\geq 5</math> cm</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 % Verschlechterung und</li> <li>• Entwicklung von <math>\geq 10</math> cm tastbarer symptomatischer Splenomegalie im Vergleich zum Ausgangswert oder</li> <li>• Zunahme des Milzvolumens <math>\geq 25</math> %</li> </ul> |
| <p><b>Verlust des Ansprechens (LOR)</b></p>  | <p>Verlust einer dokumentierten CR/CRh, PR oder CI, die <math>\geq 8</math> Wochen andauern muss. Eine Herabstufung von CR/CRh zu PR oder PR zu CI wird als solche betrachtet, gilt aber nicht als LOR, es sei denn, CI ist ebenfalls für 8 Wochen verloren. Der Basiswert für LOR ist die Messung(en) vor der Behandlung und nicht die Nadir-Werte während des Ansprechens.</p> |  |
| <p>a: Ansprechen, das nicht über einen Zeitraum von mindestens zwölf Wochen aufrechterhalten wird, erfüllt nicht die Kriterien für CR/CRh, PR oder CI; jedoch sollten sowohl aufrechterhaltenes oder nicht-aufrechterhaltenes Ansprechen (<math>&lt; 12</math> Wochen Dauer) jedes Mal im elektronischen Fallberichtsformular erfasst werden, um die DOR zu messen.</p> <p>b: Nur gültig als Ansprechkriterium, wenn der Serum-Tryptase-Spiegel vor der Behandlung <math>\geq 40</math> ng/ml ist. (d. h. wenn die Serum-Tryptase vor der Behandlung <math>&lt; 40</math> ng/ml ist, wird sie nicht als Kriterium bei der Bewertung des Ansprechens berücksichtigt).</p> <p>c: Eine Biopsie eines Organs oder mehrerer Organe zusätzlich zum Knochenmark zur Beurteilung SM-bedingter Organschäden kann in Betracht gezogen werden.</p> <p>d: Nur gültig als Ansprechkriterium, wenn die Mastzellen im Knochenmark vor der Behandlung <math>\geq 5</math> % sind (d. h. wenn die Mastzellen im Knochenmark vor der Behandlung <math>&lt; 5</math> % sind, werden sie nicht als Kriterium bei der Bewertung des Ansprechens berücksichtigt).</p> <p>e: Die Erhaltung von mindestens einem CI-Befund erlaubt es dem Patienten, das Ansprechen von CI beizubehalten, wenn ein oder mehrere CI-Befunde verloren gehen, aber keiner die Kriterien für PD erfüllt. Wenn jedoch ein oder mehrere der CI-Befunde PD werden, dann geht die CI-Befundzuordnung verloren und der Patient erfüllt die Kriterien für PD. Der Basiswert für die Bewertung der PD ist die Messung(en) vor der Behandlung. Die PD-Befunde müssen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung und nicht mit anderen klinischen Faktoren betrachtet werden. Die Progression eines zugrundeliegenden chronischen myeloischen Neoplasmas zu einer akuten myeloischen Leukämie wird ebenfalls als PD betrachtet.</p> <p>Quelle: Studienprotokoll der EXPLORER-Studie [7] und der PATHFINDER-Studie [5]. Adaptiert nach Gotlib et al. 2013 [25].</p> |  |  |

Tabelle 4-10: mIWG-Definition der messbaren C-Findings

| <b>Nicht-hämatologische C-Findings</b>   |  |
|--|--|
| Aszites oder Pleuraergüsse   | Symptomatischer Aszites oder Pleuraerguss, der einen medizinischen Eingriff erfordert, wie z. B.:<br>(1) Gebrauch von Diuretika (Grad 2) oder<br>(2) $\geq 2$ therapeutische Parazentesen oder Thorazentesen (Grad 3) im Abstand von mindestens 28 Tagen in den zwölf Wochen vor C1D-8 und einer der Eingriffe wird in den sechs Wochen vor C1D-8 durchgeführt.  |
| Abnormalitäten der Leberfunktion   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq</math> Grad 2 Abnormalitäten bei direktem Bilirubin (<math>&gt; 1,5</math> x upper limit of normal, ULN), Aspartat-Aminotransferase (AST) <math>&gt; 3,0</math> x ULN, Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>&gt; 3,0</math> x ULN oder alkalischer Phosphatase (<math>&gt; 2,5</math> x ULN) bei Vorliegen von einem der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aszites und/oder</li> <li>○ Klinisch relevante portale Hypertension und/oder</li> <li>○ Leber-Mastzell-Infiltration, die bioptisch nachgewiesen ist, und/oder</li> <li>○ Keine andere identifizierte Ursache einer abnormalen Leberfunktion.</li> </ul> </li> </ul> |
| Hypoalbuminämie  | $\geq$ Grad 2 Hypoalbuminämie ( $< 3,0$ g/dl)  |
| Ausgeprägte Splenomegalie  | Eine Milz, die $\geq 5$ cm unterhalb des linken Rippenbogens tastbar ist.  |
| <b>Hämatologische C-Findings</b>   |  |
| ANC  | $\geq$ Grad 3 ANC ( $< 1 \times 10^9/l$ )  |
| Anämie (transfusionsunabhängig)  | $\geq$ Grad 2 Hämoglobin ( $< 10$ g/dl)  |
| Anämie (transfusionsabhängig)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusion von <math>\geq 6</math> Einheiten gepackter roter Blutkörperchen (PRBCs) in den zwölf Wochen vor C1D-8 und</li> <li>• Die letzte Transfusion erfolgte in den vier Wochen vor C1D-8 und</li> <li>• Transfusion wurde für einen Hämoglobinwert <math>\leq 8,5</math> g/dl verabreicht und<sup>a</sup></li> <li>• Der Grund der Transfusion ist nicht Blutung, Hämolyse oder therapiebezogen.</li> </ul>   |
| Thrombozytopenie (transfusionsunabhängig)  | $\geq$ Grad 2 Thrombozytopenie ( $< 75 \times 10^9/l$ )  |
| Thrombozytopenie (transfusionsabhängig)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusion von <math>\geq 6</math> Einheiten apheresierter Thrombozyten (oder <math>\geq 6</math> Pools zufälliger Spender oder Buffy-Coat) in den zwölf Wochen vor C1D-8 und</li> <li>• Die Transfusion von <math>\geq 2</math> Einheiten erfolgte in den vier Wochen vor C1D-8 und</li> <li>• Transfusion wurde für einen Thrombozytenwert <math>&lt; 20 \times 10^9/l</math> verabreicht<sup>a</sup></li> </ul>   |
| Ein oder mehrere C-Findings sind für die Eignung erforderlich. Die Einstufung basiert auf der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) Version 5.0.<br>a: Nennung nur in PATHFINDER-Studie.<br>Quelle: Statistischer Analyseplan (SAP) der PATHFINDER-Studie [13]. Adaptiert nach Gotlib et al. 2013 [25]. |  |

Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Hauptanalyse zu beurteilen [13]:

- Gesamtansprechrates (ORR) bewertet durch Prüfer (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien in der RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse I)
- Algorithmus-Gesamtansprechrates (ORR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien in der RAC-RE Population (Sensitivitätsanalyse II)

Die Bewertung des Ansprechens anhand der mIWG-Kriterien erfolgte laut Studienprotokoll zu C1D15, C2D1, C3D1, C7D1 und C11D1 und alle sechs Zyklen. Weiterhin zwölf Wochen ( $\pm 4$  Wochen) nach Nachweis einer CR oder PR zur Bestätigung des Ansprechens und vier Wochen nach systemischer Mastozytose (SM) und/oder assoziierter hämatologischer Neoplasie (AHN) PD oder klinischer Progression zur Bestätigung der PD. Eine Erhebung zum Ende der Behandlung fand zudem statt, wenn der Patient aus anderen Gründen als PD oder Einleitung einer alternativen zytoreduktiven Therapie abbricht (es sei denn, die Verfahren wurden innerhalb der vorangegangenen 24 Wochen nach Zyklus 11 oder innerhalb der vorangegangenen 16 Wochen durchgeführt, wenn das Ende der Behandlung innerhalb der ersten 11 Zyklen der Studie liegt; in diesem Fall müssen sie nicht wiederholt werden). Zusätzliche Untersuchungen können nach Ermessen des Prüfers durchgeführt werden [5].

Das ORR bewertet durch die Prüfer anhand der mIWG-Kriterien (Tabelle 4-9) (Sensitivitätsanalyse I) basiert auf der Grundlage von Informationen, die lokal am Prüfzentrum gesammelt wurden, einschließlich der Beurteilung der Mastzellen im Knochenmark und Milz- und Leber, Hämatologie und Blutchemie sowie anderer Beurteilungen im Zusammenhang mit Organschäden aufgrund von SM. Die Serum-Trypsin-Werte wurden in einem zentralen Labor bestimmt [13]. Im Dossier wird die ORR bewertet durch die Prüfer anhand der mIWG-Kriterien für die RAC-RE-Population präsentiert.

Bei allen Patienten wurden die an den Prüfzentren entnommenen Knochenmark-Proben zentral von einem unabhängigen Pathologen zu Beginn der Studie zur Diagnose, während und nach der Studie zur Beurteilung des Ansprechens bewertet. CT- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen der Milz und Leber wurden zentral von unabhängigen Radiologen überprüft. Die Serum-Trypsin-Werte wurden in einem zentralen Labor bestimmt [13].

Zusätzlich zu der von den Prüfern und dem RAC bewerteten ORR wird ein Computer Algorithmus eingesetzt, um die ORR gemäß den IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) abzuleiten. Dieser Computeralgorithmus nutzt die Quelldaten, die auch das RAC verwendet, einschließlich der vom RAC gestellten Diagnosen. Die Unterschiede zwischen den IWG-Kriterien und den mIWG-Kriterien sind in Tabelle 4-11 dargestellt [13].

Tabelle 4-11: Vergleich der IWG-Kriterien und mIWG-Kriterien

| Bewertung   | IWG-Kriterien <sup>a</sup>                        | mIWG-Kriterien <sup>b</sup>              |
|---|---|--|
| <b>Auswertbare C-Findings</b>   |   |  |
| Einschluss von Patienten ohne auswertbare C-Befunde   | nur MCL   | nur MCL                                  |
| symptomatische Splenomegalie  | Symptome von Unwohlsein und/oder früher Sättigung | Symptome nicht benötigt                  |
| Splenomegalie   | > 5 cm unter linkem Rippenbogenrand (LCM)         | > 5 cm unter LCM                         |
| medizinisch dokumentierter Gewichtsverlust von $\geq 10\%$ über 24 Wochen   | n/a   | nach FDA Feedback entfernt               |
| <b>Kategorien des Ansprechens</b>   |   |  |
| komplette Remission (CR)  |   |  |
| Eliminierung von Mastzellaggregaten im Knochenmark  | ja  | ja                                       |
| Serum-Tryptase < 20 mg/ml   | ja  | ja                                       |
| vollständige Erholung von peripherem Blut für CR erforderlich   | ja  | ja                                       |
| Zuweisung von C-Findings zu SM, mit Auflösung all dieser Befunde  | ja, außer für MCL ohne C-Findings                 | ja, außer für MCL ohne C-Findings        |
| komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) <sup>c</sup>  |   |  |
| partielle Erholung von peripherem Blut für CRh erforderlich   | n/a <sup>c</sup>                                  | ja                                       |
| erfordert die Erfüllung aller weiteren Kriterien für CR (außer vollständige Erholung des peripheren Blutes)           | n/a <sup>c</sup>                                  | ja                                       |
| partielle Remission (PR)  |   |  |
| > 50 % Reduzierung der Mastzellen im Knochenmark und Serum-Tryptase benötigt für PR                                   | ja  | ja                                       |
| Zuweisung von C-Findings zu SM, mit Auflösung von einem Befund oder mehreren Befunden                                 | ja, außer für MCL ohne C-Findings                 | ja, außer für MCL ohne C-Findings        |
| klinische Verbesserung (CI)   |   |  |
| CI als Ansprechkriterium  | ja, aber nicht in ORR inkludiert für FDA          | ja, aber nicht in ORR inkludiert für FDA |
| Progression der Erkrankung (PD)   |   |  |
| PD durch Verschlechterung der C-Findings  | ja, mit achtwöchiger Bestätigung                  | ja, mit vierwöchiger Bestätigung         |
| PD durch Transformation zu AML  | ja  | ja                                       |
| Die grau hinterlegten Boxen zeigen Abweichungen von den publizierten IWG-Kriterien an.<br>a: Gotlib et al., 2013 [25] |   |  |

| Bewertung  | IWG-Kriterien <sup>a</sup> | mIWG-Kriterien <sup>b</sup> |
|--|----------------------------|-----------------------------|
| b: Studienprotokoll der EXPLORER-Studie [7] und PATHFINDER-Studie [5]. |                            |                             |
| c: Die Erhebung von CRh erfolgt nur im Rahmen der mIWG-Kriterien.      |                            |                             |
| Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.              |                            |                             |

### Dauer des Ansprechens (DOR)

Die DOR ist in der PATHFINDER-Studie definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (CR/CRh/PR/CI) bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem LOR oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Ansprechen wird in der Hauptanalyse anhand der mIWG-Kriterien basierend auf der Beurteilung des RAC bestimmt. Die Ergebnisse werden für die RAC-RE-Population dargestellt. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen (CR/CRh/PR/CI) werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ein Ansprechen zeigen, werden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Beurteilung zensiert [13].

Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Hauptanalyse zu beurteilen [13]:

- Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch Prüfer (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien in der RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse I)
- Algorithmus-Dauer des Ansprechens (DOR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien in der RAC-RE Population (Sensitivitätsanalyse II)

### Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

Die TTR ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen eines Ansprechens (CR/CRh/PR/CI). Der Endpunkt wird in der Hauptanalyse anhand der mIWG-Kriterien basierend auf der Beurteilung des RAC bestimmt und die Ergebnisse für die RAC-RE-Population dargestellt. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen [13].

Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Hauptanalyse zu beurteilen [13]:

- Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch Prüfer (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien in der RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse I)
- Algorithmus-Zeit bis zum Ansprechen (TTR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien in der RAC-RE Population (Sensitivitätsanalyse II)

### *Operationalisierung in der EXPLORER-Studie*

#### Gesamtansprechrates (ORR)

Die ORR ist definiert als der Anteil an Patienten mit einer CR, einer CRh, einer PR oder einer CI nach den mIWG-Kriterien (Tabelle 4-9, Tabelle 4-10). Der Anteil an Patienten mit einer ORR wird in der Hauptanalyse durch das RAC bewertet und für die RAC-RE-Population dargestellt. Das RAC besteht aus einer Untergruppe von Prüfern und einem unabhängigen zentralen Pathologen unter dem Vorsitz von Dr. Jason Gotlib (Hauptautor der IWG-Kriterien [25]) und dient der Gewährleistung einer einheitlichen und unvoreingenommenen Beurteilung des Ansprechens anhand der mIWG-Kriterien [16]. Das Ansprechen anhand der mIWG-Kriterien erfolgte zu C3D1, C7D1, C11D1, C18D1 und alle sechs Zyklen danach sowie am Ende der Behandlung. Bei Patienten mit einem Ansprechen von CR, CRh oder PR wurde das Ansprechen zwölf Wochen nach der Dokumentation des ersten Ansprechens erneut bestätigt. Zusätzliche Visiten können erforderlich gewesen sein, wenn die 12-Wochen-Bestätigung nicht mit einer geplanten Studienvsiten zusammenfiel [8].

Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Hauptanalyse zu beurteilen [16]:

- Gesamtansprechrates (ORR) bewertet durch Prüfer (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien in der RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse I)
- Algorithmus-Gesamtansprechrates (ORR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien in der RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse II)

Die ORR bewertet durch die Prüfer anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I) basiert auf der Grundlage von Informationen, die lokal am Prüfzentrum gesammelt wurden, einschließlich der Serum-Tryptase-Werte, der Beurteilung der Mastzellen im Knochenmark und Milz- und Leber, Hämatologie und Blutchemie sowie anderer Beurteilungen im Zusammenhang mit Organschäden aufgrund von SM [16]. Die Bewertung der C-Findings anhand der mIWG-Kriterien erfolgte zum Screening, Baseline (D1), an jedem ersten Tag von C1 bis C12, zu D1 jedes geraden Zyklus nach C14 und zum Ende der Behandlung [8]. Im Dossier wird der Anteil an Patienten mit einer ORR bewertet durch die Prüfer anhand der mIWG-Kriterien für die RAC-RE-Population präsentiert.

Bei allen Patienten werden die an den Prüfzentren entnommenen Knochenmark-Proben zentral von einem unabhängigen Pathologen zu Beginn der Studie zur Diagnose, während und nach der Studie zur Beurteilung des Ansprechens bewertet. CT- oder MRT-Aufnahmen der Milz und Leber werden zentral von unabhängigen Radiologen überprüft. Die Serum-Tryptase-Werte werden in einem zentralen Labor gemessen [16].

Zusätzlich zu der von den Prüffärzten und dem RAC bewerteten ORR wird ein Computeralgorithmus eingesetzt, um die ORR gemäß den IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) abzuleiten. Dieser Computeralgorithmus nutzt die Quelldaten, die auch das RAC verwendet, einschließlich der vom RAC gestellten Diagnosen [16]. Die Unterschiede zwischen den IWG-Kriterien und den mIWG-Kriterien sind in Tabelle 4-11 dargestellt. Der Anteil an Patienten mit einer Algorithmus-ORR wird für die RAC-RE-Population angegeben.

#### Dauer des Ansprechens (DOR)

Die DOR ist in der EXPLORER-Studie definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (CR/CRh/PR/CI) bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem LOR oder des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Der Endpunkt wird in der Hauptanalyse anhand der mIWG-Kriterien basierend auf der Beurteilung des RAC bestimmt und für die RAC-RE-Population dargestellt. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen (CR/CRh/PR/CI) werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ein Ansprechen zeigen, werden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung des Ansprechens zensiert [16].

Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Hauptanalyse zu beurteilen [16]:

- Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch Prüffärzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien in der RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse I)
- Algorithmus-Dauer des Ansprechens (DOR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien in der RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse II)

#### Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

Die TTR ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen eines Ansprechens (CR/CRh/PR/CI). Der Endpunkt wird in der Hauptanalyse anhand der mIWG-Kriterien basierend auf der Beurteilung des RAC bestimmt und für die RAC-RE-Population dargestellt. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen [16].

Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Hauptanalyse zu beurteilen [16]:

- Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch Prüffärzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien in der RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse I)
- Algorithmus-Zeit bis zum Ansprechen (TTR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien in der RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse II)

### *Patientenrelevanz*

Die AdvSM ist durch pathologische Anhäufungen von neoplastischen Mastzellen in verschiedenen Geweben gekennzeichnet, was zu schweren Symptomen (ausgelöst durch Organschäden und durch Mastzell-Mediatoren) führt und mit einer schlechten Lebensqualität der Patienten sowie einer kurzen Lebenserwartung von wenigen Monaten oder Jahren verbunden ist. Neben Midostaurin stehen derzeit keine zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der AdvSM zur Verfügung [2].

Mit Avapritinib steht eine zielgerichtete und wirksame Therapie für Patienten nach zumindest einer vorherigen systemischen Therapie zur Verfügung. In einer Post-hoc-Analyse mit gepoolten Daten aus der EXPLORER (Datenschnitt: 27. Mai 2020) und PATHFINDER-Studie (Datenschnitt: 23. Juni 2020) konnte gezeigt werden, dass ein Ansprechen auf die Therapie mit Avapritinib bewertet anhand sogenannter Kriterien des reinen pathologischen Ansprechens (PPR) mit einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens assoziiert ist [26] und damit einen frühen prognostischen Faktor für die Lebenserwartung der Patienten darstellt. Eine Studie zu Midostaurin konnte zeigen, dass das mediane OS bei Patienten, die ein Ansprechen zeigten, signifikant länger war als bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprachen [27]. Das Ansprechen auf eine Therapie mit Avapritinib stellt ein wichtiges Therapieziel dar und ermöglicht es, anhand valider Kriterien (mIWG-Kriterien) den Erfolg der Behandlung zu messen.

Das Ansprechen anhand valider Kriterien stellt einen messbaren Erfolg der Behandlung dar und ist mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik, dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten, sowie insbesondere einer Verlängerung der Lebenserwartung assoziiert und somit gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen V als patientenrelevant zu bewerten.

### *Validierung*

Sowohl die Wahl der ORR als auch die DOR wird von der FDA als wichtiger Endpunkt bei onkologischen Studien angesehen [28]. Laut dieser Richtlinie ist die Ansprechrate, wenn sie als die Summe des kompletten und partiellen Ansprechens erhoben wird, ein direktes Maß für die Antitumoraktivität eines Arzneimittels [28]. Zudem sollen laut FDA möglichst standardisierte Kriterien verwendet werden [28].

Das Ansprechen gemessen anhand der mIWG- bzw. IWG-Kriterien ist als valide zu bewerten. Die mIWG-Kriterien entsprechen weitgehend den etablierten IWG-Kriterien, einem Standard bei der Beurteilung der ORR bei Patienten mit AdvSM, von dem auch von EMA und FDA ausgehen. Die wesentliche Ergänzung in den mIWG-Kriterien besteht in der Einführung der Kategorie CRh. Dies erfolgt analog zum Vorgehen bei anderen hämatologischen Erkrankungen, beispielsweise der AML [24]. Somit ermöglichen die Kriterien eine aussagekräftige Beurteilung des Erfolgs einer Behandlung mit Avapritinib.



#### 4.2.5.2.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS)

##### *Operationalisierung in der PATHFINDER-Studie*

PFS ist in der PATHFINDER-Studie definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod aufgrund einer beliebigen Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Wenn ein Patient kein Ereignis hatte, wird das PFS am Datum der letzten gültigen Bewertung, die dem LOR oder einem besseren Ansprechen entspricht (siehe Tabelle 4-9), zensiert. In der Hauptanalyse erfolgte die Bewertung des progressionsfreien Überlebens anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC und die Darstellung im Dossier erfolgt für die RAC-RE-Population [13]. PFS wird zum Zeitpunkt der Progression oder dem Tod des Patienten sowie gleichzeitig mit der Erhebung des Ansprechens anhand der mIWG-Kriterien oder bei jeder außerplanmäßigen Visite erhoben.

Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Hauptanalyse zu beurteilen [13]:

- Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch den Prüfarzt anhand der mIWG-Kriterien in der RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse I)
- Algorithmus-Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet anhand der IWG-Kriterien in der RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse II)

##### *Operationalisierung in der EXPLORER-Studie*

PFS ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod durch jeglichen Grund, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Wenn ein Patient kein Ereignis hatte, wird das PFS am Datum der letzten gültigen Bewertung, die dem LOR oder einem besseren Ansprechen entspricht (siehe Tabelle 4-9), zensiert. Wie in den IWG-Kriterien festgelegt, wird die Entwicklung einer AML als Krankheitsprogression bewertet [16]. PFS wird zum Zeitpunkt der Progression oder dem Tod des Patienten sowie gleichzeitig mit der Erhebung des Ansprechens anhand der mIWG-Kriterien oder bei jeder außerplanmäßigen Visite erhoben.

In der Hauptanalyse erfolgte die Bewertung des progressionsfreien Überlebens anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC und wird für die RAC-RE-Population dargestellt [16].

Die folgenden Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Hauptanalyse zu beurteilen [16]:

- Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch den Prüfarzt anhand der mIWG-Kriterien in der RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse I)
- Algorithmus-Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet anhand der IWG-Kriterien in der RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse II)

### *Patientenrelevanz*

Eine Progression der AdvSM und damit das Versagen der Therapie ist mit weiteren Folgebehandlungen assoziiert. Neben Midostaurin stehen in Deutschland derzeit jedoch keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Ohne eine wirksame Therapie kommt es bei Patienten mit AdvSM zu einer deutlichen Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomatik, die besonders durch eine verstärkte Organinfiltration von Mastzellen hervorgerufen wird. Durch Mastzell-Mediatoren hervorgerufene Effekte verschlechtert zudem stark die Lebensqualität der Patienten. Aufgrund der schwerwiegenden Symptomatik kann die AdvSM ohne eine wirksame Behandlung mit dem weiteren Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von wenigen Monaten bis Jahre zum Tod der Patienten führen [29, 30].

Das Verhindern einer Progression und damit die Stabilisierung der krankheitsspezifischen Symptomatik und der Erhalt der Lebensqualität der Patienten, sowie insbesondere die Lebensverlängerung, stellt einen unmittelbaren Nutzen für den Patienten dar und ist somit gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten.

### *Validierung*

Der Endpunkt PFS wird von der EMA und der FDA neben einer Heilungsrate, dem OS und der Ansprechrate als wichtiger Studienendpunkt bei onkologischen Studien angesehen [28, 31].

PFS bewertet anhand der mIWG- bzw. IWG-Kriterien ist als valide zu bewerten. Die mIWG-Kriterien entsprechen weitgehend den etablierten IWG-Kriterien, einem Standard bei der Beurteilung der ORR bei Patienten mit AdvSM, von dem auch von EMA und FDA ausgehen. Die wesentliche Ergänzung in den mIWG-Kriterien besteht in der Einführung der Kategorie CRh. Dies erfolgt analog zum Vorgehen bei anderen hämatologischen Erkrankungen, beispielsweise der AML [24]. Somit ermöglichen die Kriterien eine aussagekräftige Beurteilung des Erfolgs einer Behandlung mit Avapritinib.

#### **4.2.5.2.3.2.3 Dauer der Behandlung (DOT)**

##### *Operationalisierung in der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie*

Laut Studienprotokoll der PATHFINDER und EXPLORER-Studie war eine Erhebung der DOT als Endpunkt nicht geplant [5, 7, 13, 16]. In den Studien wurde jedoch im Rahmen einer Zusammenfassung der Exposition gegenüber dem Studienmedikament die DOT in Monaten festgehalten. Diese Daten konnten deshalb post-hoc im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs ausgewertet werden.

Die DOT wird gemäß der folgenden Formel berechnet [17]:

$$\text{DOT (Monate)} = \frac{(\text{Datum der letzten Dosis} - \text{Datum der ersten Dosis} + 1)}{30,4375}$$

Das Datum des Behandlungsbeginns ist das Datum der ersten Einnahme des Studienmedikaments, das Datum des Behandlungsendes ist das Datum der letzten Einnahme des Studienmedikaments. Bei Patienten, die die Behandlung nicht beendet haben, ist das Datum der letzten Dosis das Datum des letzten Verabreichungsendes, sofern es nicht fehlt. Fehlt das Datum des letzten Verabreichungsendes, wird das Datum des Stichtages verwendet [10].

#### *Operationalisierung in der Studie BLU-285-2405*

DOT ist definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn einer systemischen Behandlung und dem Absetzen der gleichen Behandlung aus jeglichem Grund. Patienten, die eine bestimmte Therapielinie (im Dossier relevant: Zweitlinie oder spätere Therapielinie) bis zum Enddatum der Studie nicht abgesetzt haben, werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Behandlungsverschreibung oder Medikamentendosis zensiert, oder am Datum der letzten aufgezeichneten Nachuntersuchung, wenn die letzte bekannte Behandlungsverschreibung oder Medikamentendosis unbekannt ist. Therapielinien mit unbekanntem Absetzdatum und unbekanntem letzten bekannten Verordnungsdatum wurden von der Analyse der Behandlungsdauer ausgeschlossen [10].

Die Daten der retrospektiven Studie BLU-285-2405 werden im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt.

#### *Patientenrelevanz*

Die DOT korreliert invers zu einer möglichen Progression der AdvSM bzw. einem Therapieversagen, welches wiederum mit weiteren Folgetherapien assoziiert ist. Neben Midostaurin stehen in Deutschland derzeit jedoch keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Ohne eine wirksame Therapie kommt es bei Patienten mit AdvSM zu einer deutlichen Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomatik und der Lebensqualität. Aufgrund der schwerwiegenden Symptomatik kann die AdvSM ohne eine wirksame Behandlung mit dem weiteren Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von wenigen Monaten bis Jahre zum Tod der Patienten führen [29, 30].

Das Andauern der Therapie und damit die Stabilisierung der krankheitsspezifischen Symptomatik und der Erhalt der Lebensqualität der Patienten, sowie insbesondere die Lebensverlängerung, hat einen unmittelbaren Nutzen für den Patienten und ist somit gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten.

#### *Validierung*

Bei allen Patienten wird der Behandlungsbeginn und das Behandlungsende durch den jeweiligen Prüfarzt festgelegt und durch externe Faktoren wie die Notwendigkeit einer Behandlung der Erkrankung bzw. den Abbruch der Behandlung aus jeglichem Grund bedingt. Die Erhebung des Endpunkts wird deshalb als valide bewertet.

#### 4.2.5.2.3.2.4 Krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung

##### 4.2.5.2.3.2.4.1 Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark

###### *Operationalisierung in der PATHFINDER-Studie*

Die Knochenmarkbiopsie, das Knochenmarkaspirat sowie ein Abstrich aus dem peripheren Blut wurden beim Screening (Baseline), C3D1, C7D1 und C11D1 und dann alle sechs Zyklen sowie zum Ende der Behandlung und zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression für die Beurteilung des SM-Ansprechens gemäß mIWG-Kriterien (Tabelle 4-9) und für die Beurteilung des AHN-Ansprechens entnommen. Bei allen Patienten wurden die an den Prüfzentren entnommenen Knochenmarksproben zentral von einem unabhängigen Pathologen zu Baseline für die Diagnose und nach Baseline für die Beurteilung des Ansprechens untersucht. Bei Patienten mit einer bestätigten CR/CRh basierend auf der zentralen Pathologieprüfung (bestätigt zwölf Wochen nach der ersten CR/CRh; d. h. zwei aufeinanderfolgende Knochenmarkbiopsien, die die Abwesenheit von neoplastischen Mastzellen zeigen) mussten keine weitere Knochenmarkbiopsien durchgeführt werden, es sei denn, es bestand der Verdacht auf ein LOR [13].

Der prozentuale Anteil an Mastzellen im Knochenmark im Verhältnis zu den gesamten kernhaltigen Zellen über die Zeit sowie die prozentuale Veränderung zu Baseline werden im Dossier für die Safety-Population dargestellt. Weiterhin wird die Anzahl der Patienten mit neoplastischen Mastzellen zu Baseline angegeben. Der Anteil an Patienten, die eine vollständige Beseitigung der neoplastischen Mastzellaggregate erreicht haben (komplette Remission) und der Anteil an Patienten, die eine Reduktion der Mastzellaggregate von  $\geq 50\%$  gegenüber Baseline erreicht haben, wird ebenfalls für die Safety-Population im Dossier dargestellt.

###### *Operationalisierung in der EXPLORER-Studie*

Knochenmarksproben wurden zu Baseline, C3D1, C7D1, C11D1, C18D1, alle sechs Zyklen danach, am Ende der Behandlung und während des Follow-ups des progressionsfreien Überlebens untersucht. Für die Knochenmarkbiopsien wurde eine Bewertung durch die zentrale Pathologie durchgeführt. Der prozentuale Anteil der Mastzellen, die entweder interstitiell oder mit multifokalen dichten Infiltraten sind, wurden addiert, um die Anzahl der neoplastischen Mastzellen darzustellen, wobei eine Mastzelle als null angerechnet wird, wenn die zentrale Pathologiebewertung CR ist. Der Endpunkt wird für die Safety-Population erhoben [16].

Der prozentuale Anteil an Mastzellen im Knochenmark im Verhältnis zu den gesamten kernhaltigen Zellen über die Zeit sowie die prozentuale Veränderung zu Baseline werden im Dossier für die Safety-Population dargestellt. Weiterhin wird die Anzahl der Patienten mit neoplastischen Mastzellen zu Baseline angegeben. Der Anteil an Patienten, die eine vollständige Beseitigung der neoplastischen Mastzellaggregate erreicht haben (komplette Remission) und der Anteil an Patienten, die eine Reduktion der Mastzellaggregate von  $\geq 50\%$  gegenüber Baseline erreicht haben, wird ebenfalls für die Safety-Population im Dossier dargestellt.

### *Patientenrelevanz*

Charakteristisch für die SM ist eine pathologische Anhäufung von meist spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und anderen Organen [2]. Eine Verhinderung von weiteren Organschäden durch Reduktion der Mastzellen im Knochenmark ist das Therapieziel bei Patienten mit AdvSM [32]. 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, weshalb der Endpunkt als patientenrelevant zu bewerten ist. Weiterhin konnte in einer Studie mit Midostaurin bei Patienten mit AdvSM gezeigt werden, dass ein Rückgang der Mastzelllast im Knochenmark um 50 % oder mehr im Vergleich zu weniger als 50 % mit einem längeren OS assoziiert ist [27]. Der Endpunkt ist aufgrund der genannten Korrelationen gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten.

### *Validierung*

Bei allen Patienten werden die an den Prüfzentren entnommenen Knochenmarksproben zentral von einem unabhängigen Pathologen bewertet. Die Erhebung des Endpunkts wird deshalb als valide bewertet.

#### **4.2.5.2.3.2.4.2 Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte**

##### *Operationalisierung in der PATHFINDER-Studie*

Blutproben wurden entnommen, um die Veränderung der Tryptase-Konzentration im Serum während der Behandlung mit Avapritinib zu bestimmen [6]. Die Serum-Tryptase-Werte werden zum Screening (Baseline), C1D15, C2D1, C3D1, C5D1, C7D1, C11D1 und alle sechs Zyklen danach sowie zum Ende der Behandlung in einem zentralen Labor gemessen. Ebenfalls wird die Messung zwölf Wochen ( $\pm 4$  Wochen) nach der Dokumentation einer kompletten oder partiellen Remission zur Bestätigung des Ansprechens und vier Wochen nach Progression der SM und/oder AHN oder klinischen Progression zur Bestätigung der Progression gemessen [13].

Die Serum-Tryptase-Werte über die Zeit sowie die Veränderung zu Baseline werden im Dossier für die Safety-Population dargestellt. Weiterhin wird die Anzahl an Patienten mit Serum-Tryptase-Werten zu Baseline berichtet. Der Anteil an Patienten, die einen Serum-Tryptase-Wert von  $< 20$  ng/ml erreicht haben (komplette Remission) und die eine Reduktion des Serum-Tryptase-Werts von  $\geq 50$  % im Vergleich zu Baseline erreicht haben, wird ebenfalls für die Safety-Population berichtet.

*Operationalisierung in der EXPLORER-Studie*

Blutproben wurden entnommen, um die Serum-Tryptase-Konzentration zu Studienbeginn und während der Behandlung mit Avapritinib zu bestimmen und um die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu bewerten. Die serielle Messung der Tryptase-Werte ermöglicht die Bewertung der pharmakodynamischen Wirkungen von Avapritinib und der antineoplastischen Aktivität [8]. Die Serum-Tryptase-Werte wurden zu Baseline (C1D1), C1D15, C2D1, C3D1, C5D1, C7D1, C11D1, C18D1 und alle sechs Zyklen danach in einem Zentrallabor gemessen. Bei Patienten, die die Behandlung aus anderen Gründen als einer Progression der Erkrankung oder dem Beginn einer anderen zytoreduktiven Therapie abbrechen wurde der Serum-Tryptase-Wert auch zum Ende der Behandlung gemessen. Proben wurden auch zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression entnommen. Wenn bei einem Patienten keine Serum-Tryptase-Messung am C1D1 oder früher vorliegt, wird die Messung, die am nächsten an der Behandlung liegt, innerhalb von drei Tagen nach D1 von Avapritinib als Baseline-Bewertung betrachtet [16].

Die Serum-Tryptase-Werte über die Zeit sowie die Veränderung zu Baseline werden im Dossier für die Safety-Population dargestellt. Weiterhin wird die Anzahl an Patienten mit Serum-Tryptase-Werten zu Baseline berichtet. Der Anteil an Patienten, die einen Serum-Tryptase-Wert von  $<20$  ng/ml erreicht haben (komplette Remission) und die eine Reduktion des Serum-Tryptase-Werts von  $\geq 50$  % im Vergleich zu Baseline erreicht haben, wird ebenfalls für die Safety-Population berichtet.

*Operationalisierung in der Studie BLU-285-2405*

Die Veränderung der Serum-Tryptase-Konzentration ist für jede Therapielinie definiert als die Veränderung der Serum-Tryptase von Baseline bis zum Ende der Behandlung oder der letzten bekannten Messung vor dem Zeitpunkt an dem die Patienten, nicht mehr zur Nachuntersuchung erschienen sind („lost to follow up“). Der Endpunkt wird im Dossier für die Safety-Population erhoben und für jede Therapielinie einzeln ausgewertet [17].

Die Daten der retrospektiven Studie BLU-285-2405 werden im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt.

*Patientenrelevanz*

Tryptase ist eine Serinprotease, die hauptsächlich von Mastzellen produziert wird und in größeren Mengen in den Granula der Mastzellen gespeichert werden kann. Der Serum-Tryptase-Spiegel bei gesunden Personen resultiert aus einer kontinuierlichen Freisetzung des Enzyms aus reifen Gewebsmastzellen. Während einer schweren anaphylaktischen Reaktion kann sich der Serum-Tryptase-Wert rapide erhöhen und stellt damit einen diagnostischen Marker für die Mastzell-Aktivierung dar. Mehr als 90 % der Patienten mit SM weisen erhöhte Tryptase-Werte auf [33], weshalb ein persistenter Serum-Tryptase-Spiegel  $> 20$  µg/l als Nebenkriterium der WHO-Kriterien zur Diagnose der SM herangezogen wird [2].

Das Serum-Tryptase-Level korreliert mit der Mastzelllast [34]. Die Reduktion der Serum-Tryptase-Werte kann als Indikator des Behandlungserfolgs der Patienten dienen und kann dabei helfen die Erkrankung zu monitoren. Jawhar et al. 2017 konnte in einer univariaten Analyse belegen, dass die Reduktion der Serum-Tryptase um  $\geq 50\%$  signifikant mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert ist [35].

Die Reduktion Serum-Tryptase-Werte ist mit einer Reduktion der Krankheitslast und einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten verbunden, weshalb der Endpunkt gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten ist.

#### *Validierung*

Die Serum-Tryptase wird in der PATHFINDER- und der EXPLORER-Studie von einem zentralen Labor nach Standardmethoden 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 Verbesserung bzw. Verschlechterung dieses Wertes feststellbar. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden. Für die BLU-285-2405-Studie sind keine Informationen zur Erhebung verfügbar.

#### **4.2.5.2.3.2.4.3 Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast**

##### *Operationalisierung in der PATHFINDER-Studie*

Die prozentuale KIT-D816V-Mutationslast im Blut wird beim Screening, C1D1 (Baseline), C1D15, C2D1, C3D1, C7D1, C11D1 und alle sechs Zyklen danach sowie zum Ende der Behandlung in einem Zentrallabor mittels „Droplet Digital™ PCR“ (ddPCR) gemessen [13].

Im Dossier wird die D816V-Mutationslast im Blut über die Zeit sowie die Veränderung im Vergleich zu Baseline in der Safety-Population dargestellt. Zudem wird der Anteil der Patienten, die eine Mutationslast  $< 0,17\%$  (Nachweisgrenze) erreicht haben und der Anteil an Patienten, die eine Reduktion der Mutationslast  $\geq 50\%$  im Vergleich zu Baseline zeigten, berichtet.

##### *Operationalisierung in der EXPLORER-Studie*

Blutproben zum Nachweis der KIT-D816V-Mutationslast wurden an C1D1 (Baseline), C1D15, C2D1, C3D1, C5D1, C7D1, C11D1, C18D1 und alle sechs Zyklen danach in einem Zentrallabor mittels ddPCR gemessen. Bei Patienten, die die Behandlung aus anderen Gründen als einer Progression der Erkrankung oder dem Beginn einer anderen zytoreduktiven Therapie abbrechen wurde der Serum-Tryptase-Wert auch zum Ende der Behandlung gemessen [8]. Liegt bei einem Patienten keine Mutationslast-Messung am C1D1 oder früher vor, wird die nächstgelegene Messung bei Behandlungsbeginn innerhalb von drei Tagen nach D1 von Avapritinib als Ausgangswert betrachtet [16].

Im Dossier wird die D816V-Mutationslast im Blut über die Zeit sowie die Veränderung im Vergleich zu Baseline in der Safety-Population dargestellt. Zudem wird der Anteil der Patienten, die eine Mutationslast  $< 0,17\%$  (Nachweisgrenze) erreicht haben und der Anteil an Patienten, die eine Reduktion der Mutationslast  $\geq 50\%$  im Vergleich zu Baseline zeigten, berichtet.

#### *Patientenrelevanz*

Eine KIT-D816-Mutation ist bei 80 - 95 % (davon  $> 95\%$  KIT-D816V) der SM-Patienten nachweisbar und stellt ein Nebenkriterium der WHO-Diagnosekriterien der SM dar [2]. Die KIT-D816V-Mutationslast ist ein Marker für die gesamte Krankheitslast eines Patienten und der quantitative Nachweis durch eine PCR hat sich als diagnostisches Kriterium in der SM etabliert [36]. Durch das Aufkommen von D816V-Inhibitoren ist es erstmals möglich, ein tiefgreifendes pathologisches und molekulares Ansprechen der Patienten zu erreichen. Jawhar et al. konnten zeigen, dass eine Reduktion der KIT-D816V- Mutationslast um 25 % innerhalb von sechs Monaten unter Therapie mit Midostaurin ein Marker für ein verlängerten OS ist [35]. Die Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast ist somit ein früher prognostischer Faktor für die Lebenserwartung der Patienten mit AdvSM.

Die Reduktion der KIT-D816-Mutationslast stellt einen messbaren Indikator des Behandlungserfolgs dar und ist mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik, dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten, sowie insbesondere einer Verlängerung der Lebenserwartung assoziiert und somit gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen V als patientenrelevant zu bewerten.

#### *Validierung*

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

#### **4.2.5.2.3.2.4.4 Veränderungen des Milz- und Lebervolumens**

##### *Operationalisierung in der PATHFINDER-Studie*

Die Bildgebung von Milz und Leber wird beim Screening (Baseline), C3D1, C7D1, C11D1 und alle sechs Zyklen danach sowie zum Ende der Behandlung in einem Zentrallabor durchgeführt. Die Computertomographie (CT) oder MRT-Aufnahmen werden zentral von einem unabhängigen Radiologen beurteilt [13].

Im Dossier werden das Volumen über die Zeit sowie die Veränderung des Milz- und Lebervolumens zu Baseline für die Safety-Population berichtet. Zudem wird berichtet, wie viele Patienten mit einer tastbaren Milz zu Baseline keine tastbare Milz mehr haben.



*Operationalisierung in der EXPLORER-Studie*

Die Bildgebung von Milz und Leber wird beim Screening (Baseline), C3D1, C5D1, C7D1, C11D1, C18D1, alle sechs Zyklen danach und zum Ende der Behandlung in einem Zentrallabor durchgeführt. Die CT- oder MRT-Aufnahmen werden zentral von einem unabhängigen Radiologen beurteilt. Das Volumen (ml) und der längste vertikale Durchmesser (cm) werden berichtet [16].

Im Dossier werden das Volumen über die Zeit sowie die Veränderung des Milz- und Leber Volumens zu Baseline für die Safety-Population berichtet. Zudem wird berichtet, wie viele Patienten mit einer tastbaren Milz zu Baseline keine tastbare Milz mehr haben.

*Patientenrelevanz*

Charakteristisch für AdvSM sind neben der in den meisten Fällen nachweisbaren KIT-D816V-Mutation, sowie einer Erhöhung der Serum-Tryptase-Werte, kompakte spindelzellige Mastzell-Infiltrate. Die Mastzell-Infiltrate können eine Vergrößerung der Milz, eine sogenannte Splenomegalie sowie eine Vergrößerung der Leber, die sogenannte Hepatomegalie auslösen. Die pathologische Veränderung in der Leber kann bei den Patienten zu einer Erhöhung der Leberwerte (alkalische Phosphatase, Bilirubin), einer Leberfunktionsstörung und Aszites führen und durch die Splenomegalie kann ein Hypersplenismus ausgelöst werden [2].

Die Reduktion des Leber- und/oder Milzvolumens stellt einen messbaren Erfolg der Behandlung dar und ist auch nach Expertenmeinung mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten verbunden und somit gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen V als patientenrelevant zu bewerten.

*Validierung*

Das Milz und Leber Volumen wurde mittels standardisierter CT- und MRT-Verfahren bestimmt und zentral von einem unabhängigen Radiologen bewertet, weshalb die Erhebung des Endpunkts als valide angesehen wird.

**4.2.5.2.3.2.4.5 Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF***Operationalisierung in der PATHFINDER-Studie*

Das AdvSM-SAF-Instrument (Tabelle 4-12) ist ein 10-Item-Fragebogen zur Beurteilung von acht Items zur Bewertung der Symptomschwere auf einer Skala von 0 = kein Symptom bis 10 = schlimmstes vorstellbares Symptom und zwei Items (Erbrechen und Durchfall) zur Bewertung der Symptommhäufigkeit. Folgende acht krankheitsspezifische Symptome werden im Fragebogen bewertet, die jeweils mit 0 - 10 Punkten bewertet werden:

- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Flecken auf der Haut
- Juckreiz

- Rötung/Hitzegefühl (Flush)
- Erschöpfung
- Erbrechen
- Durchfall

Der Gesamt-Symptom-Score (TSS) ist die Summe aller acht Symptome (Punktzahl von 0 - 80). Die Symptome werden zudem in zwei funktionellen Domänen, die gastrointestinale Domäne (einschließlich Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), die mit 0 - 40 Punkten bewertet wird und die Haut-Domäne (einschließlich Flecken auf der Haut, Juckreiz, Rötung/Hitzegefühl (Flush)), die mit 0 - 30 Punkten bewertet wird, aufgeteilt [13].

Tabelle 4-12: AdvSM-SAF Fragebogen

| Frage   | Skala  |                     |  |                        |  |   |  |
|---|--|---------------------|--|------------------------|--|---|--|
| 1. Wie stark waren Ihre schlimmsten Bauchschmerzen in den letzten 24 Stunden?   | <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: left;">Kein Bauchschmerzen</td> <td style="width: 50%; text-align: right;">Schlimmste vorstellbare Bauchschmerzen</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> <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"/> </td> <td></td> </tr> </table> | Kein Bauchschmerzen | Schlimmste vorstellbare Bauchschmerzen | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |  | <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"/> |  |
| Kein Bauchschmerzen   | Schlimmste vorstellbare Bauchschmerzen   |                     |  |                        |  |   |  |
| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  |  |                     |  |                        |  |   |  |
| <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"/> |  |                     |  |                        |  |   |  |
| 2. Wie schlimm war Ihre schlimmste Übelkeit in den letzten 24 Stunden?  | <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: left;">Keine Übelkeit</td> <td style="width: 50%; text-align: right;">Schlimmste vorstellbare Übelkeit</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> <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"/> </td> <td></td> </tr> </table>            | Keine Übelkeit      | Schlimmste vorstellbare Übelkeit       | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |  | <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"/> |  |
| Keine Übelkeit  | Schlimmste vorstellbare Übelkeit   |                     |  |                        |  |   |  |
| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  |  |                     |  |                        |  |   |  |
| <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"/> |  |                     |  |                        |  |   |  |
| 3. Wie stark waren die Flecken auf Ihrer Haut in den letzten 24 Stunden zum schlimmsten Zeitpunkt?  | <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: left;">Keine Flecken</td> <td style="width: 50%; text-align: right;">Schlimmste vorstellbare Flecken</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> <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"/> </td> <td></td> </tr> </table>              | Keine Flecken       | Schlimmste vorstellbare Flecken        | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |  | <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"/> |  |
| Keine Flecken   | Schlimmste vorstellbare Flecken  |                     |  |                        |  |   |  |
| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  |  |                     |  |                        |  |   |  |
| <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"/> |  |                     |  |                        |  |   |  |
| 4. Wie stark war Ihr schlimmster Juckreiz in den letzten 24 Stunden?  | <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: left;">Kein Juckreiz</td> <td style="width: 50%; text-align: right;">Schlimmster vorstellbarer Juckreiz</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> <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"/> </td> <td></td> </tr> </table>           | Kein Juckreiz       | Schlimmster vorstellbarer Juckreiz     | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |  | <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"/> |  |
| Kein Juckreiz   | Schlimmster vorstellbarer Juckreiz   |                     |  |                        |  |   |  |
| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  |  |                     |  |                        |  |   |  |
| <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"/> |  |                     |  |                        |  |   |  |

| Frage   | Skala  |                                       |   |                        |  |   |  |
|---|--|---------------------------------------|---|------------------------|--|---|--|
| 5. Wie stark waren Ihre schlimmste Rötung und Ihr schlimmstes Hitzegefühl (Flush) in den letzten 24 Stunden?  | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Keine Rötung/kein Hitzegefühl (Flush)</td> <td style="width: 50%; border: none; text-align: right;">Schlimmste vorstellbare Rötung/schlimmste vorstellbares Hitzegefühl (Flush)</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center;"> <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"/> </td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table> | Keine Rötung/kein Hitzegefühl (Flush) | Schlimmste vorstellbare Rötung/schlimmste vorstellbares Hitzegefühl (Flush) | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |  | <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"/> |  |
| Keine Rötung/kein Hitzegefühl (Flush)   | Schlimmste vorstellbare Rötung/schlimmste vorstellbares Hitzegefühl (Flush)  |                                       |   |                        |  |   |  |
| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  |  |                                       |   |                        |  |   |  |
| <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"/> |  |                                       |   |                        |  |   |  |
| 6. Wie stark war Ihre schlimmste Erschöpfung in den letzten 24 Stunden?   | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Keine Erschöpfung</td> <td style="width: 50%; border: none; text-align: right;">Schlimmste vorstellbare Erschöpfung</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center;"> <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"/> </td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>   | Keine Erschöpfung                     | Schlimmste vorstellbare Erschöpfung   | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |  | <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"/> |  |
| Keine Erschöpfung   | Schlimmste vorstellbare Erschöpfung  |                                       |   |                        |  |   |  |
| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  |  |                                       |   |                        |  |   |  |
| <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"/> |  |                                       |   |                        |  |   |  |
| 7. Wie oft haben Sie sich in den letzten 24 Stunden erbrochen?<br><i>[Wenn Patienten "0" wählt, bitte zu Punkt 9 springen]</i>  | _____ Patient gibt Zahl zwischen 0 - 100 an  |                                       |   |                        |  |   |  |
| 8. Wie stark war Ihr schlimmstes Erbrechen in den letzten 24 Stunden?   | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Kein Erbrechen</td> <td style="width: 50%; border: none; text-align: right;">Schlimmstes vorstellbares Erbrechen</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center;"> <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"/> </td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>  | Kein Erbrechen                        | Schlimmstes vorstellbares Erbrechen   | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |  | <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"/> |  |
| Kein Erbrechen  | Schlimmstes vorstellbares Erbrechen  |                                       |   |                        |  |   |  |
| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  |  |                                       |   |                        |  |   |  |
| <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"/> |  |                                       |   |                        |  |   |  |
| 9. Wie oft hatten Sie in den letzten 24 Stunden Durchfall?<br><i>[Wenn der Patienten "0" auswählt, bitte zum Abschluss des Fragebogens übergehen]</i>   | _____ Patient gibt Zahl zwischen 0 - 100 an  |                                       |   |                        |  |   |  |
| 10. Wie stark war Ihr schlimmster Durchfall in den letzten 24 Stunden?  | <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Kein Durchfall</td> <td style="width: 50%; border: none; text-align: right;">Schlimmster vorstellbarer Durchfall</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center;"> <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"/> </td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>  | Kein Durchfall                        | Schlimmster vorstellbarer Durchfall   | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 |  | <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"/> |  |
| Kein Durchfall  | Schlimmster vorstellbarer Durchfall  |                                       |   |                        |  |   |  |
| 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  |  |                                       |   |                        |  |   |  |
| <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"/> |  |                                       |   |                        |  |   |  |
| Quelle: Studienprotokoll der PATHFINDER-Studie [5] und deutsche Übersetzung des AdvSM-SAF Fragebogens [37].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  |  |                                       |   |                        |  |   |  |

Ein Symptom/Domäne/TSS-Score für einen bestimmten Tag wird durch einen 7-Tage-Durchschnitt vor diesem Tag bestimmt. Zum Beispiel wird der Baseline-Score durch den 7-Tage-Durchschnitt von C1D-7 bis C1D-1 bestimmt. Domänen-Scores und TSS an einem bestimmten Tag werden nur berechnet, wenn kein Symptom-Score innerhalb der Domäne oder des TSS fehlt. Wenn ein Symptom/Domain/TSS-Score an mindestens vier oder mehr Tagen, während der 7-Tage-Periode verfügbar ist, wird der Durchschnittswert berechnet, indem die Summe der verfügbaren Werte durch die Anzahl der Tage mit verfügbaren Scores geteilt wird. Die Analysen werden ausschließlich für Patienten durchgeführt, die eine AdvSM-Diagnose bewertet durch das RAC haben und die einen Baseline-Wert für das betreffende Symptom/Domäne/TSS haben [13].

Der Fragebogen wurde von den Patienten bei jeder Visite bis Zyklus 17 und zum Ende der Behandlung ausgefüllt, wenn das Ende der Behandlung vor oder zum Zeitpunkt von Zyklus 17 liegt [13]. Im Dossier wird neben der Compliance, der 7-Tage-Durchschnittswert für jedes Symptom/Domäne/TSS sowie die Veränderung im Vergleich zu Baseline für die Safety-Population berichtet. Die Analyse umfasst nur Patienten, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunkts vorliegt [13].

#### *Operationalisierung in der EXPLORER-Studie*

In der EXPLORER-Studie wurde der für die PATHFINDER-Studie beschriebene AdvSM-Fragebogen verwendet und auf dieselbe Weise angewendet (Tabelle 4-20). In Part II der EXPLORER-Studie füllten die Patienten den Fragebogen beginnend sieben Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments täglich bis C12D28 aus [16].

Im Dossier wird neben der Compliance, der 7-Tage-Durchschnittswert für jedes Symptom/Domäne/TSS sowie die Veränderung im Vergleich zu Baseline für die Safety-Population berichtet.

#### *Patientenrelevanz*

Patienten mit AdvSM leiden unter Symptomen, die durch eine Organschädigung oder Organdysfunktion ausgelöst werden. Je nachdem, welche Organe betroffen sind zeigen sich unterschiedliche Symptome. Zu den Symptomen zählen unter anderem Zytopenien (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie), Splenomegalie bzw. Hepatomegalie, Hypoalbuminämie, Aszites, gastrointestinale Symptome (Malabsorption, Gewichtsverlust) und Osteosklerose [2]. Zusätzlich treten auch Symptome auf, die durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren hervorgerufen werden und stark die Lebensqualität der Patienten einschränken. Dazu zählen Urtikaria, Pruritus, Übelkeit, Diarrhoe, bis hin zu einem anaphylaktischen Schock oder Kreislaufchock [2]. Steht Patienten mit AdvSM keine wirksame Therapie zur Verfügung, kommt es aufgrund der Schwere der Erkrankung innerhalb weniger Monate oder Jahre zum Tod der Patienten [29, 30].

Der AdvSM-SAF-Fragebogen wurde von Blueprint Medicines speziell für Patienten mit AdvSM mitentwickelt und in der EXPLORER-Studie validiert. Der Fragebogen ermöglicht eine tägliche Bewertung von krankheitsspezifischen Symptomen der AdvSM durch den Patienten selbst, sodass die Bewertung keiner subjektiven Interpretation durch eine weitere Person unterliegt. Durch die tägliche Erhebung kann zudem eine Beurteilung der Veränderung der Symptomatik 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 2021-B-116) wurde bestätigt, dass die Erhebung von Endpunkten zu den Symptomen Urtikaria, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz und Diarrhoe als patientenrelevant zu bewerten sind [38].

### *Validierung*

Der AdvSM-SAF-Fragebogen wurde von Blueprint Medicines in Zusammenarbeit mit Adelphi Values entwickelt, um die Symptomschwere und -häufigkeit sowie den Einfluss von Avapritinib auf die Verbesserung der Symptomschwere von Patienten mit AdvSM spezifisch beurteilen zu können [39-41].

Die Validierung des AdvSM-SAF-Fragebogens erfolgte in der EXPLORER-Studie, einer offenen Phase-I-Studie zur AdvSM. Der Fragebogen wurde täglich von den Patienten ausgefüllt, um den 7-Tage-Durchschnitt zu bewerten. 31 Patienten hatten mindestens ein Item des AdvSM-SAF sowohl zu Baseline (C1D-7 bis C1D1) als auch bei mindestens einer Visite zu C3D1, C7D1 oder C11D1 ausgefüllt. Bei C1D1 fehlten <10 % der wöchentlichen Domänenwerte und zu späteren Zeitpunkten fehlten keine wöchentlichen Domänenwerte mehr. Obwohl die Compliance zu allen Zeitpunkten hoch war, nahm die Gesamtzahl der in die Analysen einbezogenen Patienten nach C3D1 (N = 25 und N = 14 zu C7D1 bzw. C11D1) ab, da viele Patienten die späteren Studienzeitpunkte zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht abgeschlossen hatten. Daher konzentrieren sich die Ergebnisse der Validierung auf die Ergebnisse von Baseline und C3D1 (d. h. die Zeitpunkte mit dem größten Stichprobenumfang) [40].

### *Inter-Item-Korrelationen*

Inter-Item-Korrelationen wurden ausgewertet, um das Ausmaß zu charakterisieren inwieweit die Ergebnisse eines Items einer Domäne mit den Ergebnissen eines anderen Items innerhalb der gleichen Domäne in Beziehung stehen [40].

Innerhalb der gastrointestinalen Domäne war die stärkste Korrelation zwischen dem Item „Bauchschmerzen“ und „Übelkeit“ zu beobachten und die schwächste Korrelation zwischen dem Item „Durchfall“ und „Erbrechen“. Insgesamt waren die Items der gastrointestinalen Domäne untereinander (mit Ausnahme von „Durchfall“ und „Erbrechen“) und mit dem Item „Erschöpfung“ stärker verbunden als mit den Items der Haut-Domäne. Die Items der Haut-Domäne standen wiederum in einem stärkeren Zusammenhang zueinander und zu dem Item „Erschöpfung“ als mit den Items zum Schweregrad der gastrointestinalen Domäne.

Darüber hinaus war das Item „Erschöpfung“ durchweg stärker mit den Items der gastrointestinalen Domänen korreliert als mit den Items der Haut-Domäne [40].

### Reliabilität

Einschätzungen zur Reliabilität charakterisieren die Konsistenz und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse eines Fragebogens, wenn dieser in einer bestimmten Zielpopulation und in einem bestimmten Anwendungskontext angewendet werden [40].

Der wöchentlich bewertete TSS, der Score der gastrointestinalen Domäne und der Haut-Domäne erfüllten das vorgegebene Kriterium für die interne Konsistenz-Reliabilität ( $\alpha > 0,70$ ). Die wöchentlich erhobenen Items-, Domänen und der TSS erfüllten das Kriterium für eine adäquate „Test-Retest“-Reliabilität ( $ICC > 0,7$ ), mit Ausnahme des Items zur Häufigkeit des Erbrechens. Die Items zur Häufigkeit der gastrointestinalen Symptome (fließen nicht in die gastrointestinale Domäne oder den TSS ein) waren weniger zuverlässig als die Bewertung des Schweregrads der Items [40].

### 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. 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). In der vorliegenden Studie wurde die Konstrukt-bezogene Validität der wöchentlichen AdvSM-SAF-Werte bewertet, indem Korrelationskoeffizienten zwischen ihnen und anderen klinischen „Patient-Reported Outcomes“ (PRO)-Bewertungen zu jedem Zeitpunkt erstellt wurden. Darüber hinaus wurde eine „known-group“-Analyse durchgeführt, um das Ausmaß zu charakterisieren, in dem die AdvSM-SAF-Scores zwischen Patientengruppen unterscheiden können, von denen angenommen wird, dass sie klinisch unterschiedlich sind. Bekannte Gruppen wurden zu Beginn der Studie durch PGIS und ECOG-PS spezifiziert [40].

Die Korrelation zwischen den wöchentlichen AdvSM-SAF-Ergebnissen und anderen Referenzwerten wurden ausgewertet. In Bezug auf die konvergente Validität (d. h. der Nachweis, dass die mit dem Zielfragebogen erzielten Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Tests zusammenhängen, die das gleiche oder ein ähnliches Konzept beurteilen), wurden mehrere a priori aufgestellte Hypothesen bestätigt. Im Allgemeinen korrelierten die wöchentlichen Ergebnisse des AdvSM-SAF-Fragebogens stärker mit den EORTC QLQ-C30-Symptom-Items als mit PGIS, ECOG-PS und Serum-Tryptase. Insbesondere die Baseline-Ergebnisse zeigten, dass der wöchentliche TSS zumindest eine moderate Beziehung zu allen gleichzeitigen Messwerten, mit Ausnahme der Serum-Tryptase und des EORTC QLQ-C30-Items „Dyspnoe“ zeigten. Die stärksten Korrelationen für den TSS bestanden mit den EORTC QLQ-C30-Items „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“ und „Fatigue“ [40].

Die wöchentliche gastrointestinale Domäne wies eine mittlere bis starke Beziehung zu den meisten gleichzeitig erhobenen Messwerten auf, mit Ausnahme von Serum-Tryptase und den EORTC QLQ-C30-Items „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“ und „Verstopfung“. Die stärkste Korrelation für die gastrointestinale Domäne bestand mit den EORTC QLQ-C30-Items „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Schmerz“. Die stärksten Korrelationen für die gastrointestinale Domäne bestanden mit den EORTC QLQ-C30-Items „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Schmerz“. Die Haut-Domäne wies eine vernachlässigbare bis mittlere Beziehung zu den meisten gleichzeitigen Messgrößen auf, mit Ausnahme des EORTC QLQ-C30-Items „Verstopfung“ [40].

Die Mittelwerte des wöchentlichen TSS und der wöchentlichen Werte der gastrointestinalen Domäne und der Haut-Domäne unterschieden sich deutlich bezüglich der PGIS-definierten Gruppen in der hypothetischen Richtung (d. h. Patienten mit stärkeren Symptomen bewertet durch den PGIS, erzielten auch höhere Werte im AdvSM-SAF-Fragebogen). Dieser Unterschied war statistisch signifikant für den TSS und die gastrointestinale Domäne. Der Unterschied in den Werten zwischen den drei Gruppen für die wöchentlichen Haut-Domäne war statistisch nicht signifikant, obwohl die Ergebnisse in die hypothetische Richtung wiesen. Die wöchentlichen Werte des TSS, der gastrointestinalen Domäne und der Hautdomäne unterschieden sich deutlich in der hypothetischen Richtung bezüglich der ECOG-PS-Gruppen (d. h. Patienten mit eingeschränktem Leistungsstatus bewertet durch den ECOG-PS schnitten beim AdvSM-SAF besser ab). Diese Unterschiede waren statistisch signifikant für den TSS und die gastrointestinale Domäne. Für die Haut-Domäne ergab sich kein signifikanter Unterschied, obwohl die Werte in die hypothetische Richtung tendierten [40].

#### Sensibilität für Veränderungen

Die Sensitivität für Veränderungen konzentriert sich auf die Bewertung von Veränderungswerten in einer Zielbewertung im Laufe der Zeit, um zu zeigen, dass Verbesserungen (oder Verschlechterungen) in diesen Werten mit Verbesserungen (oder Verschlechterungen) in anderen Bereichen, in denen Veränderungen erwartet werden, übereinstimmen [40].

Die Ergebnisse zeigten, dass der Veränderungswert der gastrointestinalen Domäne erwartungsgemäß mäßig bis stark mit der beobachteten Veränderung der PGIS-Werte, der Serum-Tryptase-Werte und der EORTC QLQ-C30 Items und Domänen und schwach mit dem Änderungswert des ECOG-PS korreliert war. Die stärkste Korrelation für die gastrointestinale Domäne wurde erwartungsgemäß mit den gastrointestinalen Items des EORTC QLQ-C30 beobachtet. Der Veränderungswert der Haut-Domäne korrelierte mäßig mit den Veränderungswerten des ECOG-PS und den EORTC QLQ-C30-Items „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“ und „Fatigue“ und schwach mit den Veränderungswerten des PGIS, der Serum-Tryptase und den meisten EORTC QLQ-C30-Items und Domänen. Der Veränderungswert des TSS korrelierte mäßig bis stark mit der Veränderung des PGIS, des ECOG-PS und der Items und Domänenwerte des EORTC QLQ-C30, mit Ausnahme des Items „Verstopfung“ und Serum-Tryptase. Die größte Korrelation für den TSS konnte für das Item „Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 festgestellt werden [40].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Items des AdvSM-SAF Inter-Item-Korrelationen aufweisen und sich eine Reliabilität der Domänenwerte und des Gesamtwerts zeigt. Weiterhin konnten Korrelationen der Domänen- und Gesamtwerte zu weiteren Fragebögen, wie dem PGIS, EORTC QLQ-C30 und ECOG-PS gezeigt werden. Die Domänenwerte wie auch der Gesamtwert können laut den Validierungsergebnissen gut zwischen unterschiedlichen Patientengruppen hinsichtlich der Krankheitsschwere differenzieren. Zudem weist der Fragebogen eine Änderungssensitivität auf. Die Entwicklung und psychometrische Bewertung des AdvSm-SAF wurde im September 2019 abgeschlossen [8]. Die Ergebnisse dieser Validierung wurden bereits publiziert [40, 41].

Die Entwicklung des Fragebogens erfolgte unter Einbezug von Patientenbefragungen, einer Literaturrecherche sowie klinischer Expertise. Aufgrund der aufwendigen Validierung eines krankheitsspezifischen Fragebogens in einer seltenen Erkrankung ist die Aussagekraft des Fragebogens als valide anzusehen.

#### **4.2.5.2.3.2.4.6 Schwere der Erkrankung gemäß PGIS**

##### *Operationalisierung in der PATHFINDER-Studie*

Das PGIS-Instrument ist eine Ein-Item-Skala, die die Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten zu einem bestimmten bewertet anhand der folgenden Skala bewertet [5, 42, 43]:

„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 wird von den Patienten bei jeder Visite bis Zyklus 17 und zum Ende der Behandlung ausgefüllt, wenn das Ende der Behandlung vor oder zum Zeitpunkt von Zyklus 17 liegt [13].

Im Dossier werden die Ergebnisse des PGIS über die Zeit sowie die Veränderung im Vergleich zu Baseline für die Safety-Population dargestellt [13].

##### *Operationalisierung in der EXPLORER-Studie*

In der EXPLORER-Studie wurde das für die PATHFINDER-Studie beschriebene PGIS-Instrument verwendet. Das Instrument wurde von den Patienten in Teil II der EXPLORER-Studie an ersten Tag (D1) eines jeden Zyklus von C1 bis C12 ausgefüllt [8].

Im Dossier werden die Ergebnisse des PGIS über die Zeit sowie die Veränderung im Vergleich zu Baseline für die Safety-Population dargestellt.



### *Patientenrelevanz*

Die AdvSM ist durch pathologische Anhäufungen von neoplastischen Mastzellen in verschiedenen Geweben gekennzeichnet, was zu schweren Symptomen und Organschäden führen kann. Zusätzlich treten auch Symptome auf, die durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren hervorgerufen werden und stark die Lebensqualität der Patienten einschränken. Dazu zählen Urtikaria, Pruritus, Übelkeit, Diarrhoe, bis hin zu einem anaphylaktischen Schock oder Kreislaufschock. Ohne wirksame Behandlung versterben die Patienten aufgrund der schweren Organschädigungen innerhalb weniger Monate oder Jahre [29, 30].

Eine Verbesserung der Krankheitsschwere von Symptomen der AdvSM und ein damit einhergehender Erhalt der Lebensqualität der Patienten sowie die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist als patientenrelevant zu bewerten. In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2021-B-116) wurde bestätigt, dass die Einschätzung des Schweregrads der Symptome durch den Patienten als patientenrelevant zu bewerten ist, wobei der G-BA eine Erhebung mittels PGIS grundsätzlich als geeignet einschätzt [38]. In anderen Indikationen wurde der PGIS bereits als patientenrelevant bewertet [44, 45].

### *Validierung*

Das PGIS-Instrument ist eine häufig eingesetzte generische und indikationsübergreifende Item-Skala, und ermöglicht eine Einschätzung der Schwere der Symptome vom Patienten selbst, weshalb die Bewertung keiner subjektiven Interpretation durch eine weitere Person unterliegt. Zudem wird der Fragebogen zu mehreren Zeitpunkten, während der EXPLORER und PATHFINDER-Studie erhoben, wodurch eine Veränderung des Schweregrads der Symptome feststellbar ist.

#### **4.2.5.2.3.2.4.7 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30**

##### *Operationalisierung in der PATHFINDER-Studie*

Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie. Der in der Studie verwendete Fragebogen ist im Studienprotokoll der PATHFINDER-Studie abgebildet [5].

Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen. Der Fragebogen erhebt unter anderem Fragen zu acht tumorbezogenen Symptomen bzw. Symptomskalen:

- Fatigue
- Schmerz
- Übelkeit und Erbrechen
- Dyspnoe
- Appetitlosigkeit
- Schlaflosigkeit
- Verstopfung

- Diarrhoe

Zudem wird erhoben, ob die Patienten finanzielle Schwierigkeiten haben.

Die anderen Fragen des EORTC QLQ-C30 werden nicht der Nutzendimension Morbidität, sondern der Lebensqualität zugeordnet. Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die symptomorientierten Skalen. Die Ergebnisse der Skalen werden linear in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Ein hoher Score in den Symptomskalen beschreibt einen höheren Schweregrad der Symptome [13].

Der Fragebogen wurde von den Patienten bei jeder Visite bis Zyklus 17 und zum Ende der Behandlung ausgefüllt, wenn das Ende der Behandlung vor oder zum Zeitpunkt von Zyklus 17 liegt [13].

Im Dossier werden die Ergebnisse pro Zeitpunkt und die Veränderung zu Baseline für die Safety-Population dargestellt. Die Analyse umfasst nur Patienten, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunkts vorliegt [13].

#### *Operationalisierung in der EXPLORER-Studie*

In der EXPLORER-Studie wurde der Endpunkt ebenfalls anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens (Version 3.0) erhoben. Der EORTC QLQ-C30 wurde von den Patienten in Teil II der EXPLORER-Studie an ersten Tag (D1) eines jeden Zyklus von C1 bis C12 ausgefüllt [8].

Im Dossier werden die Ergebnisse über die Zeit und die Veränderung zu Baseline für die Safety-Population dargestellt. Die Analyse umfasst nur Patienten, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunkts vorliegt [16].

#### *Patientenrelevanz*

Krankheitsspezifische Symptome sind vom Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen der Erkrankung. Die Reduktion der schweren Symptomatik von Patienten mit AdvSM wird gemäß § 2 Satz 3 der Am-NutzenV als patientenrelevant eingeschätzt. In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2021-B-116) wurde bestätigt, dass die Erhebung der Symptomatik der Patienten als patientenrelevant zu bewerten ist [38].

#### *Validierung*

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter Fragebogen, der speziell für die Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt wurde. In der EXPLORER- und der PATHFINDER-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 durch die Patienten selbst beantwortet und unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden.

#### 4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

##### 4.2.5.2.3.3.1 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

###### *Operationalisierung in der PATHFINDER-Studie*

Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie. Der in der Studie verwendete Fragebogen ist im Studienprotokoll der PATHFINDER-Studie abgebildet [5]. Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen. Der Fragebogen beinhaltet unter anderem fünf Funktionsskalen zur Bewertung der körperlichen Funktion, Rollenfunktion sowie zur emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion. Zudem beinhaltet der Fragebogen Fragen zum globalen Gesundheitsstatus der Patienten. Die anderen Fragen des EORTC QLQ-C30 werden nicht der Lebensqualität, sondern der Morbidität zugeordnet. Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen Skalen und eine 7-Punkt-Skala mit den Antworten „sehr schlecht“ und „ausgezeichnet“ für den globalen Gesundheitsstatus. Die Ergebnisse der Skalen werden linear in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Ein höherer Score in einer Funktionsskala oder dem globalen Gesundheitsstatus impliziert ein höheres Level an Lebensqualität [13].

Der Fragebogen wurde von den Patienten bei jeder Visite bis Zyklus 17 und zum Ende der Behandlung ausgefüllt, wenn das Ende der Behandlung vor oder zum Zeitpunkt von Zyklus 17 liegt [13].

Im Dossier werden die Ergebnisse pro Zeitpunkt und die Veränderung zu Baseline für die Safety-Population dargestellt. Die Analyse umfasst nur Patienten, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunkts vorliegt [13].

###### *Operationalisierung in der EXPLORER-Studie*

In der EXPLORER-Studie wurde der Endpunkt ebenfalls anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens (Version 3.0) erhoben. Der EORTC QLQ-C30 wurde von den Patienten in Teil II der EXPLORER-Studie an ersten Tag (D1) eines jeden Zyklus von C1 bis C12 ausgefüllt [8].

Im Dossier werden die Ergebnisse pro Zeitpunkt und die Veränderung zu Baseline für die Safety-Population dargestellt. Die Analyse umfasst nur Patienten, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunkts vorliegt [16].

### *Patientenrelevanz*

Patienten mit AdvSM, sind in ihrer Lebensqualität auf Grund von vielseitigen physischen und psychischen Auswirkungen der Erkrankung eingeschränkt. Insbesondere Symptome, die durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren hervorgerufen werden, gehen mit einer stark eingeschränkten Lebensqualität einher. Dazu zählen unter anderem die charakteristischen Hautläsionen (z. B. Pruritus, starkes Erröten, Urtikaria), gastrointestinale Symptome (z. B. Diarrhoe, abdominale Schmerzen, Übelkeit) kardiovaskuläre Symptome (z. B. Anaphylaxie, Schwindel, Bewusstlosigkeit) und respiratorische Symptome (z. B. Schwellungen des Nasen-Rachenraums oder des Kehlkopfes, Atemnot) [2, 32]. Auch allgemeine Schwäche, Fatigue und Energiemangel sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Schlafstörungen sowie Depressionen können bei Patienten mit AdvSM auftreten [2, 46]. Durch die genannten Symptome haben Patienten teils Schwierigkeiten soziale Beziehungen aufrechtzuhalten und sind in ihrem Alltag sowie dem Schul- und Arbeitsalltag eingeschränkt [46]. Patienten berichten zudem von der Angst, eine unwirksame Behandlung zu erhalten und/oder eine Progression der Erkrankung zu erleben, und nicht zuletzt vor der Angst vor dem Tod [46]. Eine Verbesserung der eingeschränkten Lebensqualität von AdvSM-Patienten ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu bewerten.

### *Validierung*

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter Fragebogen, der speziell für die Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt wurde. In der EXPLORER- und der PATHFINDER-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 durch die Patienten selbst beantwortet und unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden.

## **4.2.5.2.3.4 Sicherheit**

### **4.2.5.2.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse**

In der EXPLORER-Studie und PATHFINDER-Studie werden folgende Gesamtraten für die Safety-Population dargestellt:

- jegliche UE
- nicht schwere UE (CTCAE  $\leq 2$ )
- schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ )
- schwerwiegendes UE (SUE)
- UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments führen
- UE von besonderem Interesse (kognitive und intrakranielle Blutungen)
- nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE  $\leq 2$ )
- schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE  $\geq 3$ )
- schwerwiegendes UE (SUE) von besonderem Interesse

Für jegliche UE erfolgt zudem eine Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 10\%$ ) UE nach System Organ Class (SOC) und „Preferred Terms“ (PT). Für schwere UE und SUE erfolgt eine Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE nach SOC und PT. Für UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten, UE, die zum Tod führten (CTCAE 5), UE von besonderem Interesse, nicht schwere UE von besonderem Interesse, schwere UE von besonderem Interesse und SUE von besonderem Interesse erfolgt eine Detaildarstellung für alle SOC und PT. Auch hier erfolgt die Darstellung für die Safety-Population.

Laut VerFO soll zudem eine zusätzliche Detaildarstellung der UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT erfolgen, wenn Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. In Abhängigkeit der Patientenzahl in den Studienarmen wurde die konservativere Schwelle gewählt, weshalb keine separate Darstellung für dieses Kriterium erfolgt.

Auf eine separate Darstellung von erkrankungsbezogenen Ereignissen wird verzichtet, da es bei einer nicht Placebo-kontrollierten Studie, mit einem komplexen Erkrankungsbild wie bei der AdvSM nicht möglich ist zwischen einer Manifestation bzw. Verschlechterung der Erkrankung und Nebenwirkungen ausgelöst durch das zu bewertende Arzneimittel zu unterscheiden.

#### *Operationalisierung in der PATHFINDER-Studie*

In der PATHFINDER-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die zwischen der Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftreten [13].

Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels beim Menschen, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbedingt angesehen wird oder nicht. Ein UE (auch als unerwünschte Erfahrung bezeichnet) kann jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (z. B. ein anormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenhängt, ohne dass eine Beurteilung der Kausalität möglich ist. Ein UE kann 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 gilt jede Dosis, die höher ist als die vorgesehene Dosis [5].

Alle UE werden mit dem „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA) Version 18.1 kodiert. Der Schweregrad wird gemäß der der „National Cancer Institute“ (NCI) CTCAE Version 5.0, eingestuft [5, 13].

- 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: lebensbedrohlich, das Ereignis setzte den Patienten, zur Zeit des Ereignisses, einem Todesrisiko aus.
- Grad 5: tödlich, das Ereignis führte zum Tod des Patienten.

Ein Patient, bei dem mehrere UE unter demselben PT (SOC) auftreten, wird nur einmal für diesen PT (SOC) nach maximalem Schweregrad gezählt. Fehlende Informationen zur Schwere, Kausalität oder Outcome wurden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ eingestuft [16].

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 [5].

Die Krankheitsprogression wurde in der PATHFINDER nicht als UE (oder SUE) oder Todesursache gewertet. Stattdessen wurden die UE (oder SUE), die als Komplikationen des Krankheitsverlaufs betrachtet wurden, berichtet. Lagen jedoch keine spezifischen Komplikationen der Krankheitsprogression vor, die die klinischen Beobachtungen erklären, so wurde die Krankheitsprogression als UE, SUE oder Todesursache angegeben [5, 6].

Alle intrakraniellen Blutungen sollten als SUE gemeldet werden. Andere wichtige medizinische Ereignisse die als SUE zu melden waren, waren intensive Behandlungen in der Notaufnahme oder zu Hause wegen allergischen Bronchospasmus, Blutanomalien oder Krämpfen, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten, sowie die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder eines Drogenmissbrauchs [6].

Ein SUE ist als jegliches Ereignis definiert, dass die folgenden Kriterien erfüllt [5]:

- Tod
- lebensbedrohlich
  - Ein UE ist lebensbedrohlich, wenn bei dem Patienten durch das Ereignis unmittelbar Todesgefahr bestand (d. h. es handelt 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 erfordern, sollten als SUE betrachtet werden. Krankenhausaufenthalt für elektive Operationen oder klinische Routineverfahren, die nicht auf ein UE zurückzuführen sind (z. B. eine elektive Operation aufgrund einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich nicht verschlechtert hat), müssen nicht als UE oder SUE betrachtet werden. Wenn während des Eingriffs etwas Unerwartetes gemeldet

wird, muss dieses Ereignis als UE gemeldet werden, entweder als "schwerwiegend" oder "nicht schwerwiegend" gemäß den üblichen Kriterien.

- Im Allgemeinen bedeutet ein Krankenhausaufenthalt, dass der Patient in einem Krankenhaus untergebracht wurde (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. Wenn Zweifel daran bestehen, ob ein Krankenhausaufenthalt stattgefunden hat oder notwendig war, sollte das UE als schwerwiegend eingestuft werden.
- dauerhafte oder erhebliche Behinderung/Invalidität
  - Ein UE gilt als invalidisierend oder behindernd, wenn die Erfahrung zu einer erheblichen und/oder dauerhaften Beeinträchtigung der Fähigkeit des Patienten, normale Lebensfunktionen auszuführen, führt.
- angeborene Anomalien/Geburtsfehler bei den Nachkommen eines Patienten, der Avapritinib erhalten hat
- Sonstiges: Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führten, nicht lebensbedrohlich waren, oder keinen Krankenhausaufenthalt erforderten, könnten 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
  - 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

Präspezifizierte UE von besonderem Interesse werden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und der PTs zusammengefasst [13]:

- kognitive Effekte, bestehend aus vier PTs: kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie und eingeschränktes Erinnerungsvermögen
- intrakranielle Blutungen, bestehend aus drei PTs: Hirnblutung, intrakranielle Blutung und subdurales Hämatom

Neben denen im SAP präspezifizierten UE von besonderem Interesse, wurden zusätzlich weitere UE von besonderem Interesse der Kategorie kognitive Effekte (Somnolenz, Agitiertheit, Amnesie, Delirium, Demenz, Desorientierung, Halluzination, geistige Beeinträchtigungen, veränderter Gemütszustand, Stimmungsänderung, Persönlichkeitsveränderung, Psychose und Sprechstörung) erhoben.

Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE von besonderem Interesse (jegliche kognitive Effekte, jegliche intrakranielle Blutungen und für jedes PT) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem ersten Tag der Einnahme von Avapritinib und dem Datum des ersten Auftretens eines UE von besonderem Interesse. Bei Patienten ohne UE von besonderem Interesse wird die Zeit bis zum ersten Auftreten mindestens nach Datum der letzten Studienmedikation + 30 Tage, Cut-Off Datum, Zeitpunkt des Todes, Datum des Studienendes zensiert [13].

Todesfälle (UE CTCAE 5) werden während der aktiven Behandlungsphase und innerhalb von 30 Tagen nach dem letzten Datum der Studienbehandlung nach SOC und PT zusammengefasst [13].

#### *Operationalisierung in der EXPLORER-Studie*

In der EXPLORER-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die während oder nach der Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftreten, jegliches Ereignis, das als studienmedikamentenbezogen angesehen wird, unabhängig vom Anfangsdatum des Ereignisses, oder jegliches Ereignis, das bei Studienbeginn vorhanden ist, sich aber in seiner Intensität verschlimmert oder später vom Prüfarzt als studienmedikamentenbezogen angesehen wird [16].

Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels beim Menschen, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbedingt angesehen wird oder nicht. Ein UE kann jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (z. B. ein anormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenhängt, ohne dass eine Beurteilung der Kausalität möglich ist. Ein UE kann 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 gilt jede Dosis, die höher ist als die vorgesehene Dosis [7].

Alle UE werden mit der MedDRA Version 18.1 kodiert. Der Schweregrad wird gemäß der NCI CTCAE Version 4.03, eingestuft [7, 16]:

- 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: lebensbedrohlich, das Ereignis setzte den Patienten, zur Zeit des Ereignisses, einem Todesrisiko aus.
- Grad 5: tödlich, das Ereignis führte zum Tod des Patienten.



Ein Patient, bei dem mehrere UE unter demselben PT (SOC) auftreten, wird nur einmal für diesen PT (SOC) nach maximalem Schweregrad gezählt. Fehlende Informationen zur Schwere, Kausalität oder Outcome wurden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ eingestuft [16].

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 [8].

Die Krankheitsprogression wurde in der EXPLORER nicht als UE (oder SUE) oder Todesursache gewertet. Stattdessen wurden die UE (oder SUE), die als Komplikationen des Krankheitsverlaufs betrachtet wurden, berichtet. Lagen jedoch keine spezifischen Komplikationen der Krankheitsprogression vor, die die klinischen Beobachtungen erklären, so wurde die Krankheitsprogression als UE, SUE oder Todesursache angegeben [8].

Eine SUE ist als jegliches Ereignis definiert, dass die folgenden Kriterien erfüllt [7]:

- Tod
- lebensbedrohlich
  - Ein UE ist lebensbedrohlich, wenn bei dem Patienten durch das Ereignis unmittelbar Todesgefahr bestand (d. h. es handelt 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 erfordern, sollten als SUE betrachtet werden. Krankenhausaufenthalt für elektive Operationen oder klinische Routineverfahren, die nicht auf ein UE zurückzuführen sind (z. B. eine elektive Operation aufgrund einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich nicht verschlechtert hat), müssen nicht als UE oder SUE betrachtet werden. Wenn während des Eingriffs etwas Unerwartetes gemeldet wird, muss dieses Ereignis als UE gemeldet werden, entweder als "schwerwiegend" oder "nicht schwerwiegend" gemäß den üblichen Kriterien.
  - Im Allgemeinen bedeutet ein Krankenhausaufenthalt, dass der Patient in einem Krankenhaus untergebracht wurde (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. Wenn Zweifel daran bestehen, ob ein Krankenhausaufenthalt stattgefunden hat oder notwendig war, sollte das UE als schwerwiegend eingestuft werden.

- dauerhafte oder erhebliche Behinderung/Invalidität
  - Ein UE gilt als invalidisierend oder behindernd, wenn die Erfahrung zu einer erheblichen und/oder dauerhaften Beeinträchtigung der Fähigkeit des Patienten, normale Lebensfunktionen auszuführen, führt.
- angeborene Anomalien/Geburtsfehler bei den Nachkommen eines Patienten, der Avapritinib erhalten hat
- Sonstiges: Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führten, nicht lebensbedrohlich waren, oder keinen Krankenhausaufenthalt erforderten, könnten 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
  - 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 intrakraniellen Blutungen sollten als SUE gemeldet werden [7].

UE von besonderem Interesse werden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und PTs zusammengefasst [16]:

- kognitive Effekte, bestehend aus vier PTs: kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie und eingeschränktes Erinnerungsvermögen
- intrakranielle Blutungen, bestehend aus drei PTs: Hirnblutung, intrakranielle Blutung, und subdurales Hämatom

Neben denen im SAP präspezifizierten UE von besonderem Interesse, wurden zusätzlich weitere UE von besonderem Interesse der Kategorie kognitive Effekte (Somnolenz, Agitiertheit, Amnesie, Delirium, Demenz, Desorientierung, Halluzination, geistige Beeinträchtigungen, veränderter Gemütszustand, Stimmungsänderung, Persönlichkeitsveränderung, Psychose und Sprechstörung) erhoben.

Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE von besonderem Interesse (jegliche kognitive Effekte, jegliche intrakranielle Blutungen und für jedes PT) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem ersten Tag der Einnahme von Avapritinib und dem Datum des ersten Auftretens eines UE von besonderem Interesse. Bei Patienten ohne UE von besonderem Interesse wird die Zeit bis zum ersten Auftreten mindestens nach Datum der letzten Studienmedikation + 30 Tage, Cut-Off Datum, Zeitpunkt des Todes, Datum des Studienendes zensiert [16].

Todesfälle (UE CTCAE 5) werden während der aktiven Behandlungsphase und innerhalb von 30 Tagen nach dem letzten Datum der Studienbehandlung nach SOC und PT zusammengefasst [16].

#### *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.

#### *Validierung*

Die Daten zu den UE werden gemäß der MedDRA (Version 18.1 für die EXPLORER- und PATHFINDER-Studie) klassifizierten PT und SOC unabhängig von der Einschätzung der Patienten bzw. der behandelten Personen erhoben. Die Erhebung des Endpunkts ist somit insgesamt 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 Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> 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 verwendet<sup>6</sup> 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<sup>7,5</sup> 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.

---

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.*

Nicht zutreffend.

#### **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.*

Sensitivitätsanalysen wurden in der EXPLORER und PATHFINDER-Studie durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse zu bestätigen. Für die Studie BLU-285-2405 liegen keine Sensitivitätsanalysen vor.

#### ***Mortalität***

Das OS wird in der EXPLORER- und PATHFINDER-Studie für die die Safety-Population berichtet. Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt.

#### ***Ansprechen***

In der EXPLORER und PATHFINDER-Studie erfolgte für den Endpunkt Ansprechen (ORR, DOR, TTR) die Bewertung der Hauptanalyse anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC für die RAC-RE-Population. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte die Bewertung, ebenfalls anhand der mIWG-Kriterien, jedoch durch die Prüfer für die RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse I). Zusätzlich erfolgte die Bewertung der ORR anhand der IWG-Kriterien durch einen Algorithmus für die RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse II).

***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

In der Hauptanalyse erfolgte die Bewertung des progressionsfreien Überlebens für die EXPLORER und PATHFINDER-Studie anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC für die RAC-RE-Population. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte die Erhebung anhand der mIWG-Kriterien statt durch das RAC durch die Prüfarzte für die RAC-RE-Population (Sensitivitätsanalyse I). Weiterhin wird das PFS anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) durch einen Algorithmus für die RAC-RE-Population bewertet.

#### 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.*

Gemäß Anlage II.1 des fünften Kapitels der VefO des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards) ist für Orphan Drugs (Abschnitt 1.3) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig.

Darüber hinaus ist die Durchführung von Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Patienten zum Datenschnitt vom 20. April 2021 in der EXPLORER-Studie (N = 12), der PATHFINDER-Studie (N = 67) und der Studie BLU-285-2405 (N = 73) nicht aussagekräftig und Subgruppenanalysen werden deshalb nicht dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> 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)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> 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 ist<sup>12</sup>.

---

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> 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.

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

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

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



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<sup>13, 14, 15</sup>

*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.*

---

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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.

#### 4.2.5.6.1 Beschreibung des Designs und der Methodik des PS-adjustierten indirekten Vergleichs

##### 4.2.5.6.1.1 Studiendesign

Der PS-adjustierte indirekte Vergleich soll dazu dienen, neben der einarmigen Zulassungsstudie PATHFINDER und der supportiven, einarmigen EXPLORER-Studie zusätzliche Evidenz im Vergleich zur BAT zu erhalten [10]. Im vorliegenden PS-adjustierten indirekten Vergleich wird eine Behandlung erwachsener Patienten mit AdvSM mit mind. einer systemischen Vortherapie unter Behandlung mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich (PATHFINDER- und EXPLORER-Studie) mit der Behandlung erwachsener Patienten mit AdvSM mit mind. einer systemischen Vortherapie unter Behandlung mit der BAT (Studie BLU-285-2405) verglichen (siehe Abbildung 4-1). Als BAT wurden innerhalb der Studie Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), zytotoxische Therapien und biologische Therapien verabreicht [10]. An einer Publikation zum PS-adjustierten indirekten Vergleich wird derzeit gearbeitet. Diese lag zum Zeitpunkt der finalen Einreichung des AMNOG-Dossiers jedoch noch nicht vor.

Somit wurden Daten von drei Studien für diese Analyse verwendet:

- die Zulassungsstudie von Avapritinib (PATHFINDER)
- die zur Zulassung supportiv dargestellte Studie von Avapritinib (EXPLORER)
- die retrospektive Beobachtungsstudie (BLU-285-2405)

Um die Anforderung der Verfo zu erfüllen, erfolgte ein Zuschnitt auf Patienten mit Prüfarzt-bestätigter AdvSM-Diagnose und vorheriger systemischer Therapie. Aus den gepoolten Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie wurden 79 Patienten eingeschlossen, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg behandelt wurden. Als Basis für die Analyse diente der Datenschnitt vom 20. April 2021. Aus der BLU-285-2405 Studie wurden 73 Patienten eingeschlossen die mind. eine systemische Vortherapie erhalten haben und eine Behandlung mit der BAT innerhalb der Studie erhielten. Als Basis für die Analyse diente der Datenschnitt vom 04. Oktober 2021 [10, 11].

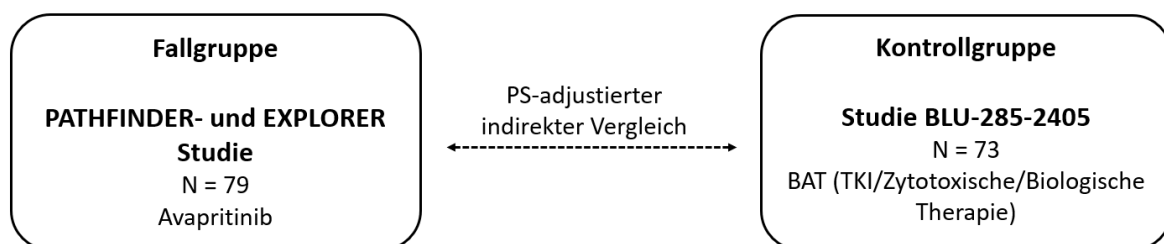


Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des PS-adjustierten indirekten Vergleichs

## Studien

### ***PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der PATHFINDER-Studie (BLU-285-2202) handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib in erwachsenen Patienten mit AdvSM. Alle Patienten erhielten Avapritinib. Eine Randomisierung fand nicht statt [5]. Avapritinib wird täglich von Tag 1 bis Tag 28 in wiederkehrenden 28-Tage Zyklen oral eingenommen [6]. Zum Datenschnitt vom 20. April 2021 erhielten 67 Patienten die laut Fachinformation von Avapritinib empfohlene Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich [6].

Bei der EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) handelt es sich um eine zweiteilige, offene Phase-I-Studie, bestehend aus der Dosisescalationsphase (Teil 1) und Erweiterungsphase (Teil 2). Die Erweiterungsphase (Teil 2) beginnt, sobald im Rahmen der Dosisescalationsphase (Teil 1) eine MTD oder eine RP2D bestimmt wurde. Die Studie ermöglicht eine vollständige Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und antineoplastischen Aktivität von Avapritinib bei Patienten mit AdvSM. Alle Patienten erhielten Avapritinib. Eine Randomisierung fand nicht statt [7]. Avapritinib wird täglich morgens von Tag 1 bis Tag 28 in wiederkehrenden 28-Tage Zyklen oral eingenommen. Die Einnahme erfolgte kontinuierlich ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen [8]. Zum Datenschnitt vom 20. April 2021 erhielten 12 Patienten die laut Fachinformation von Avapritinib empfohlene Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich [8].

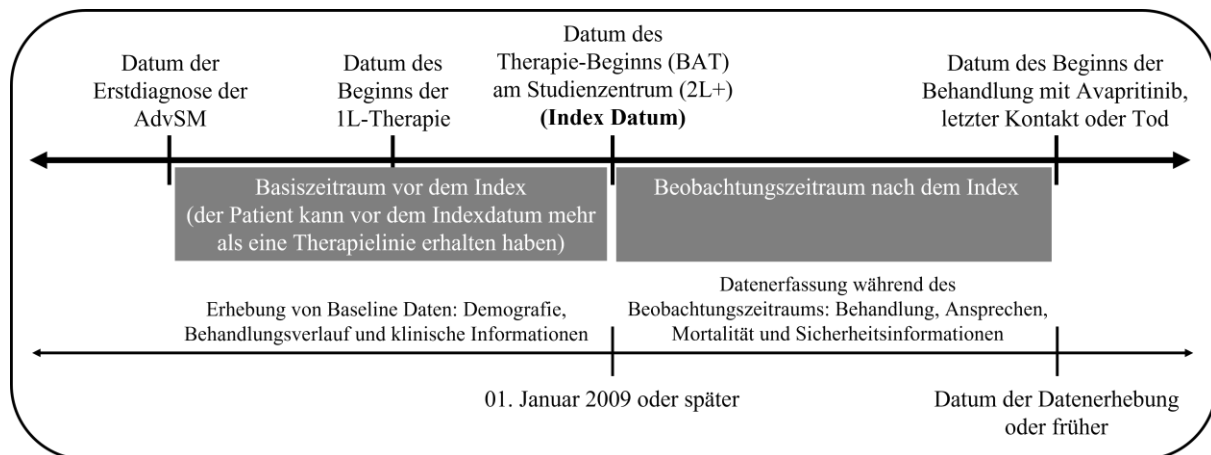
Patienten, die BAT als Erstlinientherapie (1L) und Avapritinib als zweite oder spätere Therapielinie (2L+) im Rahmen der PATHFINDER- und EXPLORER-Studien oder des Compassionate-Use-Programms erhielten, wurden in den externen Kontrollarm der Vergleichsstudie aufgenommen, um die Möglichkeit einer Selektionsverzerrung zu minimieren. Da Patienten, die nicht für die PATHFINDER- und EXPLORER-Studien in Frage kommen, sich wahrscheinlich klinisch von denen unterscheiden, die für die Studien in Frage kommen (z. B. Kontraindikationen für die Behandlung, möglicherweise kränker als die eingeschlossenen Patienten), war es wichtig, diese Patienten in den externen Kontrollarm aufzunehmen, um vergleichbare Kohorten zu ermöglichen. Bei diesen Patienten wurde die Nachbeobachtungszeit bei Beginn der Behandlung mit Avapritinib zensiert [10].

### ***BLU-285-2405***

Bei der Studie BLU-285-2405 handelt es sich um eine multizentrische, beobachtende, retrospektive Studie. Es wurden longitudinale Daten auf individueller Ebene von Patienten mit AdvSM, die in teilnehmenden Studienzentren in Europa und den USA eine systemische Behandlung erhielten, mittels Abstraktion aus Krankenakten erhoben. Externe Kontrollpatienten können in den Studienzentren mit unterschiedlichen Therapielinien (LOT) behandelt worden sein. So kann es sein, dass einige Patienten an einem Studienzentrum mit der 1L begonnen haben, während andere Patienten an einem Studienzentrum die 2L+ erhalten haben ("2L+-Kohorte"), nachdem sie andernorts eine 1L-Therapie erhalten hatten.

Es war nicht erforderlich, dass die Patienten eine 1L-Therapie an einem Studienzentrum begonnen hatten, um für diese Studie in Frage zu kommen. Wenn für einen teilnahmeberechtigten Patienten Daten zu mehreren Therapielinien vorlagen, wurden Informationen zu allen Linien gesammelt, und alle LOTs wurden in diese Analyse einbezogen. Das Indexdatum wurde definiert als das Datum des Beginns jeder systemischen Therapielinie an einem teilnehmenden Studienzentrum [10].

Das Schema des Studiendesigns für die Patienten-Population mit systemischer Vortherapie (2L+) ist in Abbildung 4-2 dargestellt.



Quelle: Studienbericht [10]; angepasst nach Appendix AF1

Abbildung 4-2: Schematische Darstellung der Studie BLU-285-2405 für die Kohorte mit systemischer Vortherapie (2L+) (Datenschnitt 04. Oktober 2021)

#### 4.2.5.6.1.2 Studienpopulationen

In der initialen BAT-Kohorte wurden Daten von 161 Patienten erhoben, die zwischen dem 1. Januar 2009 und dem 4. Oktober 2021 in den Studienzentren behandelt wurden. Bei 20 von ihnen (12,4 %) fehlten Daten zu einer wichtigen Kovariate (insbesondere zum ECOG), die für die „Inverse Probability of Treatment Weighting“ (IPTW) als kritisch angesehen wurde, und sie wurden daher aus der Analyse-Population ausgeschlossen. Die Analyse-Population bestand daher aus 141 Patienten der BAT-Kohorte, die mit initial 176 Patienten aus der Avapritinib-Kohorte verglichen wurden, welche an den Studien EXPLORER (N = 69) und PATHFINDER (N = 107) teilnahmen. Um vergleichende Analysen durchführen zu können, wurden die Daten aus den EXPLORER- und PATHFINDER-Studien sowie die Daten aus dem Versorgungsalltag zu BAT verarbeitet, um einen integrierten, einheitlichen Datensatz zu erstellen, der Daten auf Patientenebene aus beiden Quellen enthält. Für die Erstellung der Variablen wurden so weit wie möglich dieselben Methoden, Formate und Taxonomien verwendet, um die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Kohorten zu maximieren [10].

Die Avapritinib-Kohorte bestand aus Patienten mit vom RAC bestimmter AdvSM-Diagnose mit bekanntem Subtyp, die eine Behandlung mit einer beliebigen Avapritinib-Dosis begonnen hatten. 79 dieser Patienten wurden mit einer Dosis von 200 mg Avapritinib täglich behandelt.

Die Patienten in der Avapritinib-Kohorte wurden von März 2016 bis April 2021 beobachtet (Datenschnitt 20. April 2021) [10].

Die BAT-Kohorte bestand aus Patienten mit jeglicher Anzahl systemischer Vortherapien oder ohne systemische Vortherapie. 73 von 141 Patienten der BAT-Kohorte erhielten mindestens eine systemische Vortherapie. Die Patienten der BAT-Kohorte wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert, die auf denen der EXPLORER- und PATHFINDER-Studien basieren (siehe Anhang 4-E). Aufgrund der Seltenheit der Krankheit und der umfangreichen Liste der Zulassungskriterien der EXPLORER- und PATHFINDER-Studien war es nicht möglich, alle Zulassungskriterien der Studien auf die externe Kontrollpopulation anzuwenden. Es wurden jedoch bestimmte Zulassungskriterien festgelegt, um sicherzustellen, dass die externen Kontrollpatienten den Studienpatienten in Bezug auf wichtige Krankheitsmerkmale ähnlich sind. Jede Therapielinie, für die Daten erhoben wurden, wurde als eine einzelne Beobachtung betrachtet [10].

### **Charakterisierung der Studienpopulation des PS-adjustierten indirekten Vergleichs**

Die Analyse zum OS umfasst 79 Patienten in der Avapritinib-Kohorte, die 79 LOTs beisteuerten, und 73 Patienten in der BAT-Kohorte, die 104 LOTs beisteuerten. Vor der Gewichtung wurde bei den meisten wichtigen Ausgangskovariaten ein erhebliches Ungleichgewicht zwischen der Avapritinib- und der BAT-Kohorte beobachtet, das durch eine standardisierte Differenz von mehr als 10 % angezeigt wurde (siehe Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14). Die trunkierten stabilisierten IPTW-Gewichte hatten einen Mittelwert von 0,94 (SD = 0,88; Spanne 0,44; 5,55) (Tabelle 4-17). Das Fehlen von sehr großen und sehr kleinen Gewichten deutet darauf hin, dass das IPTW-Modell angemessen und stabil war.

Nach der Gewichtung mit trunkierten, stabilisierten IPTW-Gewichten sanken die standardisierten Differenzen für einige der unausgewogenen Schlüsselkovariaten auf unter 10 %, was darauf hindeutet, dass die beiden Kohorten in Bezug auf diese Merkmale relativ ausgeglichen waren. Einige Merkmale blieben auf der Grundlage der 10 %-Schwelle unausgewogen; dies waren Geschlecht, Region, ECOG-Score, Vorhandensein einer Thrombozytopenie, Leukozytenzahl  $\geq 16 \times 10^9/l$ , Serum-Tryptase-Konzentration  $\geq 125$  ng/ml, vorherige TKI-Therapie und vorherige zytotoxische Therapie (standardisierte Unterschiede zwischen 11,3 % und 19,9 %; siehe Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14).

Die Analysen für den Endpunkt DOT umfassten 79 Patienten in der Avapritinib-Kohorte, die 79 LOTs beisteuerten, und 67 Patienten in der BAT-Kohorte, die 97 LOTs beisteuerten. Die Analysen für den Endpunkt Veränderung der Serum-Tryptase-Werte umfassten 78 Patienten in der Avapritinib-Kohorte, die 78 LOTs beisteuerten, und 53 Patienten in der BAT-Kohorte, die 69 LOTs beisteuerten. Die Charakterisierung der Studienpopulation in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-13, Tabelle 4-14, Tabelle 4-15, Tabelle 4-16) beziehen sich auf die gesamte Analyse-Population (OS-Analyse). Die Charakterisierung für die Endpunkte DOT und Serum-Tryptase-Werte kann dem Nachberechnungsdokument zur Studie BLU-285-2405 entnommen werden [11].

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs vor und nach der Gewichtung der inversen Behandlungswahrscheinlichkeit (Demographie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 04. Oktober 2021)

|   | Ungewichtete Stichprobe  |                      |  | IPTW-gewichtete Stichprobe <sup>a</sup> |                      |  |
|---|--------------------------|----------------------|--|---|----------------------|--|
|   | Avapritinib (200 mg/Tag) | BAT                  | standardisierte Differenz <sup>b</sup> | Avapritinib (200 mg/Tag)                | BAT                  | standardisierte Differenz <sup>b</sup> |
| <b>Datenschnitt 20. April 2021/04. Oktober 2021</b> |                          |                      |  |   |                      |  |
| <b>Safety-Population <sup>c</sup></b>               |                          |                      |  |   |                      |  |
| Anzahl der Patienten N                              | 79                       | 73                   | -                                      | 77                                      | 66                   | -                                      |
| Anzahl der Therapielinien (LOT)                     | 79                       | 104                  |  | 77                                      | 96                   |  |
| Alter (Jahre) <sup>d</sup>                          |                          |                      |  |   |                      |  |
| Mittelwert (SD)                                     | 66,0 (11,5)              | 65,5 (11,7)          | 4,7 %                                  | 63,0 (13,7)                             | 63,7 (13,9)          | 4,9 %                                  |
| Median (Min; Max)                                   | 68,0 (31,0; 86,0)        | 68,9 (21,7; 87,5)    |  | 67,0 (31,0; 86,0)                       | 68,2 (21,7; 87,5)    |  |
| Altersgruppe (Jahre), n (%)                         |                          |                      |  |   |                      |  |
| < 65 Jahre  | 32 (40,5 %)              | 39 (37,5 %)          | -                                      | 44,2 %                                  | 39,0 %               | -                                      |
| ≥ 65 Jahre  | 47 (59,5 %)              | 65 (62,5 %)          |  | 55,8 %                                  | 61,0 %               |  |
| Geschlecht, n (%)                                   |                          |                      |  |   |                      |  |
| weiblich  | 31 (39,2 %)              | 36 (34,6 %)          | 9,6 %                                  | 38,9 %                                  | 32,8 %               | 12,8 %                                 |
| männlich  | 48 (60,8 %)              | 68 (65,4 %)          |  | 61,1 %                                  | 67,2 %               |  |
| Region, n (%)                                       |                          |                      |  |   |                      |  |
| Nordamerika   | 38 (48,1 %)              | 9 (8,7 %)            | 97,3 %                                 | 28,5 %                                  | 20,0 %               | 19,9 %                                 |
| Europa  | 41 (51,9 %)              | 95 (91,3 %)          |  | 71,5 %                                  | 80,0 %               |  |
| Größe (cm)  |                          |                      |  |   |                      |  |
| n   | 74 (93,7%)               | 83 (79,8%)           | -                                      |   |                      | -                                      |
| Mittelwert (SD)                                     | 171,1 (10,4)             | 172,5 (10,0)         |  | 171,0 (10,4)                            | 172,7 (9,2)          |  |
| Median (Min; Max)                                   | 170,2 (146,0; 196,0)     | 175,0 (148,0; 192,0) |  | 172,0 (146,0; 196,0)                    | 176,0 (148,0; 192,0) |  |
| Gewicht (kg)  |                          |                      |  |   |                      |  |
| n   | 79 (100,0 %)             | 63 (60,6 %)          | -                                      |   |                      | -                                      |
| Mittelwert (SD)                                     | 73,8 (16,0)              | 73,6 (14,8)          |  | 71,3 (15,9)                             | 73,5 (14,6)          |  |
| Median (Min; Max)                                   | 70,2 (44,0; 106,0)       | 76,0 (39,0; 104,0)   |  | 69,0 (44,0; 106,0)                      | 77,0 (39,0; 104,0)   |  |

|  | Ungewichtete Stichprobe     |                      |  | IPTW-gewichtete Stichprobe <sup>a</sup> |                      |  |
|--|-----------------------------|----------------------|--|---|----------------------|--|
|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) | BAT                  | standardisierte Differenz <sup>b</sup> | Avapritinib<br>(200 mg/Tag)             | BAT                  | standardisierte Differenz <sup>b</sup> |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   |                             |                      |  |   |                      |  |
| n  | 74 (93,7 %)                 | 59 (56,7 %)          | -                                      | 74 (93,7 %)                             | 59 (56,7 %)          | -                                      |
| Mittelwert (SD)  | 25,2 (5,4)                  | 24,1 (3,5)           | -                                      | 24,3 (4,8)                              | 24,1 (3,6)           | -                                      |
| Median<br>(Min; Max)   | 24,2<br>(16,3; 41,2)        | 24,0<br>(15,8; 30,8) | -                                      | 24,0<br>(16,3; 41,2)                    | 24,4<br>(15,8; 30,8) | -                                      |
| <p>Das Indexdatum war für die Avapritinib-Kohorte (d. h. Patienten aus den EXPLORER- und PATHFINDER-Studien) das Datum des Beginns der Avapritinib-Behandlung und für die BAT-Kohorte (d. h. Patienten aus dem Versorgungsalltag) das Datum des Beginns jeder einbezogenen systemischen Therapielinie am Studienort. Patienten aus der BAT-Kohorte konnten mehrere Therapielinien einbringen. Der Ausgangszeitraum wurde für die Avapritinib-Kohorte als 8 Wochen vor dem Indexdatum und für die BAT-Kohorte als 12 Wochen vor dem Indexdatum definiert. Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei den berichteten Merkmalen um Werte, die am oder kurz vor dem Indexdatum in der Baseline-Periode lagen.</p> <p>a: Stabilisierte IPTW-Gewichte berücksichtigten Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Score, Anämie (Hämoglobin weniger als 10 g/dl), Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl weniger als <math>100 \times 10^9/l</math>), AdvSM-Subtyp, Hautbeteiligung, Leukozytenzahl von <math>\geq 16 \times 10^9/l</math>, Serum-Tryptase-Konzentration von <math>\geq 125</math> ng/ml, Anzahl der mutierten Gene innerhalb des SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R)-Panels, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Arten der vorangegangenen Therapie. Um die Variabilität zu verringern, wurden die stabilisierten Gewichte auf das 1. und 99. Perzentil begrenzt.</p> <p>b: Für kontinuierliche Variablen wurde die standardisierte Differenz berechnet, indem die absolute Differenz der Mittelwerte der Avapritinib-Kohorte gegenüber der BAT-Kohorte durch die gepoolte Standardabweichung beider Kohorten geteilt wurde. Die gepoolte Standardabweichung war die Quadratwurzel aus dem Durchschnitt der quadrierten Standardabweichungen. Für kategoriale Variablen mit 2 Stufen wurde die standardisierte Differenz anhand der folgenden Gleichung berechnet, wobei P1 der jeweilige Anteil der Avapritinib-Kohorte und P2 der jeweilige Anteil der BAT-Kohorte war: <math> P1-P2 /\sqrt{p(1-p)}</math>, wobei <math>p = (P1+P2)/2</math>. Für jede Variable war eine standardisierte Differenz von mehr als 10 % ein Hinweis auf ein bedeutendes Ungleichgewicht zwischen den beiden Kohorten (nach Austin und Stuart 2015 [47]) und wurde mit "*" gekennzeichnet.</p> <p>c: Es wurde die Safety-Population mit bestätigter AdvSM-Diagnose verwendet, die vom RAC aus den EXPLORER/PATHFINDER-Studien bestimmt wurde. Die Populationen der Studien zu Avapritinib sowie der retrospektiven Studie wurden auf Patienten mit einem verfügbaren ECOG-Score in einem Zeitraum vor bis 3 Monate nach dem Indexdatum beschränkt. Insgesamt 104 Therapielinien wurden von 73 realen Patienten in der ungewichteten BAT-Kohorte beigeleitet.</p> <p>d: Für die BAT-Kohorte wurde nur das Geburtsjahr erfasst. Das Alter der Patienten wurde anhand der Mitte des Geburtsjahres als ungefähres Geburtsdatum berechnet.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [11].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                             |                      |  |   |                      |  |

Zum Datenschnitt vom 20. April 2021 enthält die IPTW-gewichtete Stichprobe 77 Patienten (Safety-Population) der PATHFINDER- und der EXPLORER-Studie. Das mediane Alter der Patienten lag bei 67,0 Jahren (Spanne = 31,0 - 86,0). Die Mehrheit der Patienten (61,1 %) war männlich (Tabelle 4-13).

Zum Datenschnitt vom 04. Oktober 2021 enthält die IPTW-gewichtete Stichprobe 96 Therapielinien (Safety-Population) der BAT-Kohorte. Das mediane Alter der Patienten lag bei 68,2 Jahren (Spanne = 21,7 - 87,5). Die Mehrheit der Patienten (67,2 %) war männlich (Tabelle 4-13).

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs vor und nach der Gewichtung der inversen Behandlungswahrscheinlichkeit (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 4. Oktober 2021)

|  | Ungewichtete Stichprobe     |             |  | IPTW-gewichtete Stichprobe <sup>a</sup> |        |  |
|--|-----------------------------|-------------|--|---|--------|--|
|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) | BAT         | standard-<br>disierte<br>Diffe-<br>renz <sup>b</sup> | Avapritinib<br>(200 mg/Tag)             | BAT    | standard-<br>disierte<br>Diffe-<br>renz <sup>b</sup> |
| <b>Datenschnitt 20. April 2021/04. Oktober 2021</b>              |                             |             |  |   |        |  |
| <b>Safety-Population <sup>c</sup></b>                            |                             |             |  |   |        |  |
| Anzahl der Patienten N   | 79                          | 73          |  | 77                                      | 66     |  |
| Anzahl der Therapielinien (LOT)                                  | 79                          | 104         | -  | 77                                      | 96     | -  |
| AdvSM-Subtyp-Diagnose, n (%) <sup>d</sup>                        |                             |             |  |   |        |  |
| SM-AHN   | 48 (60,8 %)                 | 53 (51,0 %) | 19,8 %   | 42,3 %                                  | 45,5 % | 6,4 %  |
| ASM  | 15 (19,0 %)                 | 26 (25,0 %) | 14,6 %   | 28,5 %                                  | 24,6 % | 8,8 %  |
| MCL  | 16 (20,3 %)                 | 25 (24,0 %) | 9,1 %  | 29,2 %                                  | 29,9 % | 1,5 %  |
| Beteiligung der Haut, n (%)                                      |                             |             |  |   |        |  |
| jede Beteiligung der Haut  | 28 (35,4 %)                 | 37 (35,6 %) | 0,3 %  | 39,6 %                                  | 34,9 % | 9,8 %  |
| Leukozytenzahl, n (%)  |                             |             |  |   |        |  |
| ≥16 × 10 <sup>9</sup> /l   | 12 (15,2 %)                 | 25 (24,0 %) | 22,4 %   | 13,1 %                                  | 19,8 % | 18,2 %   |
| Tryptase im Serum, n (%) <sup>e</sup>                            |                             |             |  |   |        |  |
| ≥125 ng/ml   | 62 (78,5 %)                 | 68 (65,4 %) | 29,5 %   | 77,9 %                                  | 73,0 % | 11,3 %   |
| SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R) Mutationspanel, n (%)                  |                             |             |  |   |        |  |
| Anzahl an Patienten, die auf mind. eine Mutation getestet wurden | 79 (100,0 %)                | 79 (76,0 %) | -  | 100,0 %                                 | 65,4 % | -  |
| Anzahl mutierter Gene = 0  | 50 (63,3 %)                 | 31 (29,8 %) | -  | 61,2 %                                  | 26,3 % | -  |
| Anzahl mutierter Gene = 1  | 16 (20,3 %)                 | 30 (28,8 %) | 20,1 %   | 24,6 %                                  | 24,4 % | 0,6 %  |



|   | Ungewichtete Stichprobe     |                   |   | IPTW-gewichtete Stichprobe <sup>a</sup> |                   |   |
|---|-----------------------------|-------------------|---|---|-------------------|---|
|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) | BAT               | standardisierte<br>Differenz <sup>b</sup> | Avapritinib<br>(200 mg/Tag)             | BAT               | standardisierte<br>Differenz <sup>b</sup> |
| Anzahl mutierter Gene $\geq 2$  | 13 (16,5 %)                 | 18 (17,3 %)       | 2,3 %                                     | 14,2 %                                  | 14,7 %            | 1,5 %                                     |
| <b>KIT-Mutation, n (%)</b>  |                             |                   |   |   |                   |   |
| getestete Patienten   | 75 (94,9 %)                 | 103 (99,0 %)      | -   | 95,9 %                                  | 99,0 %            | -   |
| Wildtyp   | 4 (5,3 %)                   | 10 (9,7 %)        | -   | 2,8 %                                   | 8,6 %             | -   |
| KIT-Mutation  | 71 (94,7 %)                 | 93 (90,3 %)       | -   | 97,2 %                                  | 91,4 %            | -   |
| Exon 17-Mutation:   | 71 (94,7 %)                 | 93 (90,3 %)       | -   | 97,2 %                                  | 91,4 %            | -   |
| D816V   | 71 (94,7 %)                 | 88 (85,4 %)       | -   | 97,2 %                                  | 87,9 %            | -   |
| D816Y   | 0 (0,0 %)                   | 0 (0,0 %)         | -   | 0,0 %                                   | 0,0 %             | -   |
| andere  | 0 (0,0 %)                   | 5 (4,9 %)         | -   | 0,0 %                                   | 3,5 %             | -   |
| <b>ECOG <sup>f</sup></b>  |                             |                   |   |   |                   |   |
| n (%)   | 79<br>(100,0 %)             | 104<br>(100,0 %)  | -   | 100,0 %                                 | 100,0 %           | -   |
| Mittelwert (SD)   | 1,2 (0,9)                   | 1,0 (0,7)         | -   | 1,1 (0,8)                               | 1,1 (0,7)         | -   |
| Median (Min; Max)   | 1,0<br>(0,0; 3,0)           | 1,0<br>(0,0; 3,0) | -   | 1,0<br>(0,0; 3,0)                       | 1,0<br>(0,0; 3,0) | -   |
| ECOG = 0, n (%)   | 19 (24,1 %)                 | 21 (20,2 %)       | 9,3 %                                     | 22,9 %                                  | 18,1 %            | 12,0 %                                    |
| ECOG = 1, n (%)   | 36 (45,6 %)                 | 67 (64,4 %)       | 38,6 %                                    | 53,4 %                                  | 56,8 %            | 6,9 %                                     |
| ECOG $\geq 2$ , n (%)   | 24 (30,4 %)                 | 16 (15,4 %)       | 36,3 %                                    | 23,7 %                                  | 25,1 %            | 3,2 %                                     |
| <b>Anämie <sup>g</sup></b>  |                             |                   |   |   |                   |   |
| n (%)   | 46 (58,2 %)                 | 71 (68,3 %)       | 20,9 %                                    | 62,0 %                                  | 63,1 %            | 2,3 %                                     |
| <b>Thrombozytopenie <sup>h</sup></b>  |                             |                   |   |   |                   |   |
| n (%)   | 31 (39,2 %)                 | 66 (63,5 %)       | 49,9 %                                    | 42,2 %                                  | 49,7 %            | 15,1 %                                    |
| Das Indexdatum war für die Avapritinib-Kohorte (d. h. Patienten aus den EXPLORER- und PATHFINDER-Studien) das Datum des Beginns der Avapritinib-Behandlung und für die BAT-Kohorte (d. h. Patienten aus dem Versorgungsalltag) das Datum des Beginns jeder einbezogenen systemischen Therapielinie am Studienort. Patienten aus der BAT-Kohorte konnten mehrere Therapielinien einbringen. Der Ausgangszeitraum wurde für die Avapritinib-Kohorte als 8 Wochen vor dem Indexdatum und für die BAT-Kohorte als 12 Wochen vor dem Indexdatum definiert. Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei den berichteten Merkmalen um Werte, die am oder kurz vor dem Indexdatum in der Baseline-Periode lagen. |                             |                   |   |   |                   |   |
| a: Stabilisierte IPTW-Gewichte berücksichtigten Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Score, Anämie (Hämoglobin weniger als 10 g/dl), Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl weniger als $100 \times 10^9/l$ ), AdvSM-Subtyp, Hautbeteiligung, Leukozytenzahl von $\geq 16 \times 10^9/l$ , Serum-Tryptase-Konzentration von $\geq 125$ ng/ml, Anzahl der mutierten Gene innerhalb des SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R)-Panels, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Arten der vorangegangenen Therapie. Um die Variabilität zu verringern, wurden die stabilisierten Gewichte auf das 1. und 99. Perzentil begrenzt.   |                             |                   |   |   |                   |   |
| b: Für kontinuierliche Variablen wurde die standardisierte Differenz berechnet, indem die absolute Differenz der Mittelwerte der Avapritinib-Kohorte gegenüber der BAT-Kohorte durch die gepoolte Standard-   |                             |                   |   |   |                   |   |

|  | Ungewichtete Stichprobe     |     |   | IPTW-gewichtete Stichprobe <sup>a</sup> |     |   |
|--|-----------------------------|-----|---|---|-----|---|
|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) | BAT | standardisierte<br>Differenz <sup>b</sup> | Avapritinib<br>(200 mg/Tag)             | BAT | standardisierte<br>Differenz <sup>b</sup> |
| <p>abweichung beider Kohorten geteilt wurde. Die gepoolte Standardabweichung war die Quadratwurzel aus dem Durchschnitt der quadrierten Standardabweichungen. Für kategoriale Variablen mit 2 Stufen wurde die standardisierte Differenz anhand der folgenden Gleichung berechnet, wobei P1 der jeweilige Anteil der Avapritinib-Kohorte und P2 der jeweilige Anteil der BAT-Kohorte war: <math> P1-P2 /\sqrt{p(1-p)}</math>, wobei <math>p = (P1+P2)/2</math>. Für jede Variable war eine standardisierte Differenz von mehr als 10 % ein Hinweis auf ein bedeutendes Ungleichgewicht zwischen den beiden Kohorten (nach Austin und Stuart 2015 [47]) und wurde mit "*" gekennzeichnet.</p> <p>c: Es wurde die Safety-Population mit bestätigter AdvSM-Diagnose verwendet, die vom RAC aus den EXPLORER/PATHFINDER-Studien bestimmt wurde. Die Populationen der Studien zu Avapritinib sowie der retrospektiven Studie wurden auf Patienten mit einem verfügbaren ECOG-Score in einem Zeitraum vor bis 3 Monate nach dem Indexdatum beschränkt. Insgesamt 104 Therapielinien wurden von 73 realen Patienten in der ungewichteten BAT-Kohorte beige-steuert.</p> <p>d: Der AdvSM-Subtyp wurde bei der letzten Diagnosebewertung vor oder am Indexdatum ermittelt. Für die Avapritinib-Kohorte wurden die gemeldeten AdvSM-Subtyp-Diagnosen vom RAC bewertet.</p> <p>e: Bei Beobachtungen mit fehlender Serum-Tryptase-Werte wurde angenommen, dass die Serum-Tryptase-Werte nicht größer als oder gleich 125 ng/ml waren.</p> <p>f: Für die BAT-Kohorte wurden ECOG- und Karnofsky-Scores berücksichtigt, die in einem beliebigen Zeitraum vor bis 3 Monate nach dem Indexdatum ermittelt wurden. Für die Therapielinien, für die in diesem Zeitraum kein ECOG-Score aufgezeichnet wurde (N = 4 Therapielinien), wurde der dem Indexdatum am nächsten liegende Karnofsky-Score in einen ECOG-Score umgerechnet, sofern in diesem Zeitraum ein Karnofsky-Score aufgezeichnet wurde. Die Umrechnung erfolgte nach Oken et al. [48]</p> <p>g: Sowohl in der Avapritinib-Kohorte als auch in der BAT-Kohorte umfasste die Anämie eine gemeldete Anämie und einen Hämoglobinwert von weniger als 10 g/dl.</p> <p>h: Sowohl in der Avapritinib-Kohorte als auch in der BAT-Kohorte umfasste die Thrombozytopenie eine gemeldete Thrombozytopenie und eine Thrombozytenzahl von weniger als <math>100 \times 10^9/l</math>.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [11].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                             |     |   |   |     |   |

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am 20. April 2021 enthielt die IPTW-gewichtete Stichprobe 77 Patienten (Safety-Population) der PATHFINDER- und der EXPLORER-Studie. 42,3 % der Patienten wurden mit dem Subtyp SM-AHN diagnostiziert, 28,5 % der Patienten mit dem Subtyp ASM und 29,2 % der Patienten mit dem Subtyp MCL. Bei 39,6 % der Patienten lag eine Beteiligung der Haut vor. 13,1 % der Patienten wiesen eine Baseline Leukozytenzahl von  $\geq 16 \times 10^9/l$  auf, und die Mehrzahl der Patienten (77,9 %) wies einen Baseline-Serum-Tryptase-Wert von  $\geq 125$  ng/ml auf. Alle Patienten der Kohorte (100,0 %) wurden auf Mutationen im SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R) Mutationspanel getestet. Bei 24,6 % der Patienten wurde ein mutiertes Gen nachgewiesen und bei 14,2 % der Patienten wurden zwei mutierte Gene oder mehr nachgewiesen. 95,9 % der Patienten wurden auf eine KIT-Mutation getestet. 97,2 % der Patienten, die auf eine KIT-Mutation getestet wurden, wiesen eine KIT-Mutation auf. In allen Fällen handelte es sich dabei um eine KIT-D816V-Mutation (Tabelle 4-14).

Zum Datenschnitt vom 04. Oktober 2021 enthielt die IPTW-gewichtete Stichprobe 96 Therapielinien (Safety-Population) der BAT-Kohorte. 45,5 % der Patienten wurden mit dem Subtyp SM-AHN diagnostiziert, 24,6 % der Patienten mit dem Subtyp ASM und 29,9 % der Patienten mit dem Subtyp MCL. Bei 34,9 % der Patienten lag eine Beteiligung der Haut vor. 19,8 % der Patienten wiesen eine Baseline Leukozytenzahl von  $\geq 16 \times 10^9/l$  auf, und die Mehrzahl der Patienten (73,0 %) einen Baseline Serum-Tryptase-Wert von  $\geq 125$  ng/ml. 65,4 % der Therapielinien der BAT-Kohorte wurden auf Mutationen im SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R) Mutationspanel getestet. Bei 24,4 % der Therapielinien wurde ein mutiertes Gen nachgewiesen und bei 14,7 % der Patienten wurden zwei mutierte Gene oder mehr nachgewiesen. 99,0 % der Patienten wurden auf eine KIT-Mutation getestet. 91,4 % der Patienten, die auf eine KIT-Mutation getestet wurden, wiesen eine KIT-Mutation auf. Bei dem Großteil der Patienten (87,9 %) handelt es sich dabei um eine KIT-D816V-Mutation (Tabelle 4-14).

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs vor und nach der Gewichtung der inversen Behandlungswahrscheinlichkeit (Vortherapien) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 4. Oktober 2021)

|   | Ungewichtete Stichprobe     |                  |  | IPTW-gewichtete Stichprobe <sup>a</sup> |         |  |
|---|-----------------------------|------------------|--|---|---------|--|
|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) | BAT              | standard-<br>disierte<br>Diffe-<br>renz <sup>b</sup> | Avapritinib<br>(200 mg/Tag)             | BAT     | standard-<br>disierte<br>Diffe-<br>renz <sup>b</sup> |
| <b>Datenschnitt 20. April 2021/04. Oktober 2021</b>     |                             |                  |  |   |         |  |
| <b>Safety-Population <sup>c</sup></b>                   |                             |                  |  |   |         |  |
| Anzahl der<br>Patienten N                               | 79                          | 73               | -  | 77                                      | 66      | -  |
| Anzahl der<br>Therapielinien<br>(LOT)                   | 79                          | 104              |  | 77                                      | 96      |  |
| vorherige systemische Therapie, n (%)                   |                             |                  |  |   |         |  |
| Patienten mit<br>vorheriger<br>systemischer<br>Therapie | 79<br>(100,0 %)             | 104<br>(100,0 %) | -  | 100,0 %                                 | 100,0 % | -  |

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

|   | Ungewichtete Stichprobe     |                   |   | IPTW-gewichtete Stichprobe <sup>a</sup> |                   |   |
|---|-----------------------------|-------------------|---|---|-------------------|---|
|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) | BAT               | standardisierte<br>Differenz <sup>b</sup> | Avapritinib<br>(200 mg/Tag)             | BAT               | standardisierte<br>Differenz <sup>b</sup> |
| Anzahl der vorhergehenden systemischen Therapielinien, n (%)                              |                             |                   |   |   |                   |   |
| Mittelwert (SD)   | 1,6 (1,1)                   | 0,2 (0,5)         | -   | 1,5 (0,9)                               | 0,2 (0,5)         | -   |
| Median<br>(Min; Max)  | 1,0<br>(1,0; 6,0)           | 0,0<br>(0,0; 2,0) |   | 1,0<br>(1,0; 6,0)                       | 0,0<br>(0,0; 2,0) |   |
| Anzahl = 0  | 0 (0,0 %)                   | 0 (0,0 %)         | 0,0 %                                     | 0,0 %                                   | 0,0 %             | 0,0 %                                     |
| Anzahl = 1  | 50 (63,3 %)                 | 69 (66,3 %)       | 6,4 %                                     | 65,4 %                                  | 66,7 %            | 2,8 %                                     |
| Anzahl = 2  | 20 (25,3 %)                 | 24 (23,1 %)       | 5,2 %                                     | 26,2 %                                  | 24,5 %            | 4,0 %                                     |
| Anzahl ≥ 3  | 9 (11,4 %)                  | 11 (10,6 %)       | 2,6 %                                     | 8,4 %                                   | 8,8 %             | 1,4 %                                     |
| Art der vorherigen Behandlungen, n (%)  |                             |                   |   |   |                   |   |
| TKI-Behandlung  | 71 (89,9 %)                 | 50 (48,1 %)       | 101,3 %                                   | 67,3 %                                  | 61,2 %            | 12,7 %                                    |
| zytotoxische<br>Therapie  | 20 (25,3 %)                 | 61 (58,7 %)       | 71,8 %                                    | 37,0 %                                  | 43,4 %            | 13,1 %                                    |
| biologische oder<br>andere systemische<br>Therapie <sup>d</sup>                           | 17 (21,5 %)                 | 30 (28,8 %)       | 16,9 %                                    | 31,7 %                                  | 30,2 %            | 3,3 %                                     |
| vorherige Behandlungen mit Informationen auf Wirkstoffebene verfügbar, n (%) <sup>e</sup> |                             |                   |   |   |                   |   |
| Anzahl der<br>Therapielinien<br>(LOT)   | 79                          | 89                | -   | 77                                      | 81                | -   |
| TKI-Behandlung  |                             |                   |   |   |                   |   |
| <i>Midostaurin</i>  | 66 (83,5 %)                 | 32 (36,0 %)       | -   | 64,0 %                                  | 47,0 %            | -   |
| <i>Dasatinib</i>  | 5 (6,3 %)                   | 7 (7,9 %)         |   | 4,0 %                                   | 7,0 %             |   |
| <i>Imatinib</i>   | 7 (8,9 %)                   | 10 (11,2 %)       |   | 4,7 %                                   | 12,1 %            |   |
| <i>Nilotinib</i>  | 2 (2,5 %)                   | 0 (0,0 %)         |   | 2,1 %                                   | 0,0%              |   |
| <i>Ripretinib</i>   | 4 (5,1 %)                   | 1 (1,1%)          |   | 3,7 %                                   | 0,8%              |   |
| zytotoxische Therapie   |                             |                   |   |   |                   |   |
| <i>Cladribin</i>  | 13 (16,5 %)                 | 34 (38,2 %)       | -   | 24,1 %                                  | 29,3 %            | -   |
| <i>Azacitidin</i>   | 3 (3,8 %)                   | 2 (2,2 %)         |   | 6,2 %                                   | 1,9 %             |   |
| <i>Dezitin</i>  | 1 (1,3 %)                   | 2 (2,2 %)         |   | 0,7 %                                   | 1,8 %             |   |
| <i>Hydroxyurea</i>  | 5 (6,3 %)                   | 17 (19,1 %)       |   | 7,3 %                                   | 14,1 %            |   |
| biologische Therapie <sup>d</sup>   |                             |                   |   |   |                   |   |
| <i>Brentuximab<br/>vedotin</i>  | 1 (1,3 %)                   | 2 (2,2 %)         | -   | 0,9 %                                   | 8,1 %             | -   |
| <i>Interferon-α</i>   | 12 (15,2 %)                 | 20 (22,5 %)       |   | 27,5 %                                  | 18,9 %            |   |
| <i>pegyliertes<br/>Interferon</i>   | 2 (2,5 %)                   | 8 (9,0 %)         |   | 4,8 %                                   | 8,8 %             |   |

|   | Ungewichtete Stichprobe     |     |   | IPTW-gewichtete Stichprobe <sup>a</sup> |     |   |
|---|-----------------------------|-----|---|---|-----|---|
|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) | BAT | standardisierte<br>Differenz <sup>b</sup> | Avapritinib<br>(200 mg/Tag)             | BAT | standardisierte<br>Differenz <sup>b</sup> |
| <p>Das Indexdatum war für die Avapritinib-Kohorte (d. h. Patienten aus den EXPLORER- und PATHFINDER-Studien) das Datum des Beginns der Avapritinib-Behandlung und für die BAT-Kohorte (d. h. Patienten aus dem Versorgungsalltag) das Datum des Beginns jeder einbezogenen systemischen Therapielinie am Studienort. Patienten aus der BAT-Kohorte konnten mehrere Therapielinien einbringen. Der Ausgangszeitraum wurde für die Avapritinib-Kohorte als 8 Wochen vor dem Indexdatum und für die BAT-Kohorte als 12 Wochen vor dem Indexdatum definiert. Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei den berichteten Merkmalen um Werte, die am oder kurz vor dem Indexdatum in der Baseline-Periode lagen.</p> <p>a: Stabilisierte IPTW-Gewichte berücksichtigten Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Score, Anämie (Hämoglobin weniger als 10 g/dl), Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl weniger als <math>100 \times 10^9/l</math>), AdvSM-Subtyp, Hautbeteiligung, Leukozytenzahl von <math>\geq 16 \times 10^9/l</math>, Serum-Tryptase-Konzentration von <math>\geq 125</math> ng/ml, Anzahl der mutierten Gene innerhalb des SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R)-Panels, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Arten der vorangegangenen Therapie. Um die Variabilität zu verringern, wurden die stabilisierten Gewichte auf das 1. und 99. Perzentil begrenzt.</p> <p>b: Für kontinuierliche Variablen wurde die standardisierte Differenz berechnet, indem die absolute Differenz der Mittelwerte der Avapritinib-Kohorte gegenüber der BAT-Kohorte durch die gepoolte Standardabweichung beider Kohorten geteilt wurde. Die gepoolte Standardabweichung war die Quadratwurzel aus dem Durchschnitt der quadrierten Standardabweichungen. Für kategoriale Variablen mit 2 Stufen wurde die standardisierte Differenz anhand der folgenden Gleichung berechnet, wobei P1 der jeweilige Anteil der Avapritinib-Kohorte und P2 der jeweilige Anteil der BAT-Kohorte war: <math> P1-P2 /\sqrt{p(1-p)}</math>, wobei <math>p = (P1+P2)/2</math>. Für jede Variable war eine standardisierte Differenz von mehr als 10 % ein Hinweis auf ein bedeutendes Ungleichgewicht zwischen den beiden Kohorten (nach Austin und Stuart 2015 [47]) und wurde mit "*" gekennzeichnet.</p> <p>c: Es wurde die Safety-Population mit bestätigter AdvSM-Diagnose verwendet, die vom RAC aus den EXPLORER/PATHFINDER-Studien bestimmt wurde. Die Populationen der Studien zu Avapritinib sowie der retrospektiven Studie wurden auf Patienten mit einem verfügbaren ECOG-Score in einem Zeitraum vor bis 3 Monate nach dem Indexdatum beschränkt. Insgesamt 104 Therapielinien wurden von 73 realen Patienten in der ungewichteten BAT-Kohorte beige-steuert.</p> <p>d: Andere systemische Therapien umfassten Steroide und Thalidomid oder Derivate.</p> <p>e: Der Anteil der Patienten in der BAT-Kohorte, die zuvor eine Midostaurin-Behandlung erhalten hatten, wurde von Patienten aus allen Studienzentren berichtet, mit Ausnahme der Medizinischen Universität Wien (Wien, Österreich) (N = 15 Therapielinien), wo gemäß den lokalen Vorschriften nur Informationen zur Behandlungsklasse erhoben wurden.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [11].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                             |     |   |   |     |   |

Insgesamt trugen 77 Patienten der IPTW-gewichteten Stichprobe der Avapritinib-Kohorte 77 LOTs, und 66 Patienten der IPTW-gewichteten BAT-Kohorte 96 LOTs zur Analyse der Vortherapien bei AdvSM bei. Bei den Patienten der IPTW-gewichteten Stichprobe der Avapritinib-Kohorte hatten 65,4 % eine vorhergehende systemische Therapie, 26,2 % zwei vorhergehende systemische Therapien und 8,4 % der Patienten drei vorherige Therapielinien. Bei den Patienten der BAT-Kohorte waren es 66,7 % mit einer, 24,5 % mit zwei und 8,8 % der Patienten mit drei vorherige Therapielinien. Die Patienten der Avapritinib- und der BAT-Kohorten wurden am häufigsten mit TKIs (67,3 % bzw. 61,2 % der LOTs) und nachfolgend mit zytotoxischen Therapien (37,0 % bzw. 43,4 %) und biologischen oder anderen systemischen Therapien behandelt (31,7 % bzw. 30,2 %). Von 77 LOTs der Avapritinib-Kohorte und 81 LOTs der BAT-Kohorte, für die Informationen auf Wirkstoffebene verfügbar

waren, wurden Midostaurin, Cladribin und Interferon- $\alpha$  am häufigsten zur Behandlung eingesetzt. Die Behandlung mit Midostaurin wurde in 64,0 % der LOTs der Avapritinib-Kohorte und in 47,0 % der LOTs der BAT-Kohorte berichtet. Die Behandlung mit Cladribin wurde bei 24,1 % der LOTs der Avapritinib-Kohorte und bei 29,3 % der LOTs der BAT-Kohorte berichtet. Die Behandlung mit Interferon- $\alpha$  wurde bei 27,5 % der LOTs der Avapritinib-Kohorte und bei 18,9 % der LOTs der BAT-Kohorte berichtet. Andere TKI, die zur Behandlung von AdvSM-Patienten in der Avapritinib- bzw. der BAT-Kohorte eingesetzt wurden, waren Dasatinib (4,0 % bzw. 7,0 %), Imatinib (4,7 % bzw. 12,1 %), Nilotinib (2,1 % bzw. 0,0 %) und Ripretinib (3,7 % bzw. 0,8 %). Zu den anderen zytotoxischen Behandlungen, die zur Behandlung von AdvSM-Patienten in der Avapritinib- bzw. der BAT-Kohorte eingesetzt wurden, gehörten Hydroxyurea (7,3 % bzw. 14,1 %), Azacitidin (6,2 % bzw. 1,9 %) und Dezitabin (0,7 % bzw. 1,8 %). Zu den weiteren Biologika, die zur Behandlung von AdvSM-Patienten in der Avapritinib- bzw. der BAT-Kohorte eingesetzt wurden, gehörten pegyliertes Interferon (4,8 % bzw. 8,8 %) und Brentuximab vedotin (0,9 % bzw. 8,1 %) (Tabelle 4-15).

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen der BAT-Kohorte des PS-adjustierten indirekten Vergleichs (Charakterisierung der BAT) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 4. Oktober 2021)

| Therapielinie   | 2L          | 3L+         |
|---|-------------|-------------|
| <b>Datenschnitt 04. Oktober 2021</b>  |             |             |
| <b>BAT-Population <sup>a</sup></b>  |             |             |
| Anzahl der Patienten N  | 69          | 35          |
| Anzahl der Therapielinien (LOT)   | 69          | 35          |
| In jeder eingeschlossenen Therapielinie verwendete Wirkstoffe, n (%)            |             |             |
| TKI-Behandlung  | 34 (49,3 %) | 15 (42,9 %) |
| zytotoxische Therapie   | 33 (47,8 %) | 19 (54,3 %) |
| biologische Therapie  | 8 (11,6 %)  | 3 (8,6 %)   |
| Behandlungen mit Informationen auf Wirkstoffebene verfügbar, n (%) <sup>b</sup> |             |             |
| Anzahl der Therapielinien (LOT)   | 59          | 30          |
| TKI-Behandlung  |             |             |
| <i>Midostaurin</i>  | 29 (49,2 %) | 12 (40,0 %) |
| <i>Dasatinib</i>  | 1 (1,7 %)   | 0 (0,0 %)   |
| <i>Imatinib</i>   | 0 (0,0 %)   | 1 (3,3 %)   |
| <i>Ripretinib</i>   | 0 (0,0 %)   | 2 (6,7 %)   |
| zytotoxische Therapie   |             |             |
| <i>Cladribin</i>  | 18 (30,5 %) | 11 (36,7 %) |
| <i>Azacitidin</i>   | 2 (3,4 %)   | 1 (3,3 %)   |
| <i>Hydroxyurea</i>  | 5 (8,5 %)   | 2 (6,7 %)   |

| Therapielinie  | 2L        | 3L+       |
|--|-----------|-----------|
| biologische Therapie   |           |           |
| <i>Brentuximab vedotin</i>   | 2 (3,4 %) | 0 (0,0 %) |
| <i>Gemtuzumab ozogamicin</i>   | 0 (0,0 %) | 1 (3,3 %) |
| <i>Interferon-α</i>  | 2 (3,4 %) | 0 (0,0 %) |
| <i>pegyliertes Interferon</i>  | 4 (6,8 %) | 1 (3,3 %) |
| <p>a: Die BAT-Kohorte wurde auf Patienten beschränkt, deren ECOG-Score zu einem beliebigen Zeitpunkt vor bis 3 Monate nach dem Indexdatum vorlag.</p> <p>b: Informationen über frühere Behandlungen auf Wirkstoffebene wurden von Patienten aus allen Studienzentren gemeldet, mit Ausnahme der Medizinischen Universität Wien (Wien, Österreich) (N = 26 Therapielinien), wo gemäß den lokalen Vorschriften nur Informationen über die Behandlungsklasse erhoben wurden.</p> <p>Quelle: Studienbericht [10].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |           |           |

Die BAT-Kohorte wurde auf Patienten beschränkt, deren ECOG-Score zu einem beliebigen Zeitpunkt vor bis drei Monate nach dem Indexdatum vorlag. Insgesamt trugen 69 Patienten der 2L-Kohorte 69 LOTs, und 35 Patienten der 3L+-Kohorte 35 LOTs zu dieser Analyse bei. Die Patienten der 2L- und der 3L+-Kohorten wurden am häufigsten mit TKIs (49,3 % bzw. 42,9 % der LOTs) und zytotoxischen Therapien (47,8 % bzw. 54,3 %) behandelt. Nur jeweils 11,6 % (2L) und 8,6 % (3L+) der LOTs wurden mit biologischen Therapien behandelt. Von 59 LOTs der 2L-Kohorte und 30 LOTs der 3L+-Kohorte, für die Informationen auf Wirkstoffebene verfügbar waren, wurden Midostaurin und Cladribin am häufigsten zur Behandlung von Patienten in jeder LOT-Gruppe eingesetzt. Die Behandlung mit Midostaurin und Cladribin wurde in 49,2 % bzw. 30,5 % der LOTs der 2L-Kohorte und in 40,0 % bzw. 36,7 % der LOTs der 3L+-Kohorte berichtet. Andere TKI, die zur Behandlung von AdvSM-Patienten in der Praxis eingesetzt wurden, waren Dasatinib (1,7 %) in der 2L-Kohorte, und Ripretinib (6,7 %) und Imatinib (3,3 %) in der 3L+-Kohorte. Zu den anderen zytotoxischen Behandlungen, die zur Behandlung von AdvSM-Patienten in der Praxis eingesetzt wurden, gehörten Hydroxyurea (8,5 % bzw. 6,7 %) und Azacitidin (3,4 % bzw. 3,3 %), und zu den Biologika gehörten pegyliertes Interferon (6,8 % bzw. 3,3 %), Interferon-α (3,4 % bzw. 0,0 %), Brentuximab vedotin (3,4 % bzw. 0,0 %) und Gemtuzumab ozogamicin (0,0 % bzw. 3,3 %) bei LOTs der 2L bzw. 3L+-Kohorte (Tabelle 4-16).

#### 4.2.5.6.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie BLU-285-2405 [9, 10, 17] wurden folgende patientenrelevanten Endpunkte erhoben:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - DOT

- krankheitsspezifische Symptomatik
  - Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte

Die Endpunkte zum Ansprechen (rwORR, rwDOR, rwTTR), TtNTL und Sicherheit (UE) werden nicht berichtet, da für eine Auswertung der genannten Endpunkte keine adäquaten Daten zur Verfügung standen [10, 11]. Ergebnisse zu dem Endpunkt rwPFS liegen derzeit noch nicht vor. Für die Studie BLU-285-2405 liegen keine Sensitivitätsanalysen vor.

Die Operationalisierung der im Dossier dargestellten Endpunkte des PS-adjustierten indirekten Vergleichs sind Abschnitt 4.2.5.2.3 zu entnehmen.

Derzeit liegen vorläufige Ergebnisse und statistische Nachberechnungen des PS-adjustierten Vergleichs vor (Datenschnitt 04. Oktober 2021).

#### **4.2.5.6.1.4 Statistische Analysen**

##### **4.2.5.6.1.4.1 Methodik**

###### **Kovariablen**

Die folgenden Kovariablen werden für die externe Kontrollstudie erhoben, sofern sie in den Krankenakten vorhanden sind und gehen in die IPTW-Gewichtung als Ausgangskovariablen ein:

- Alter,
- Geschlecht,
- Region,
- ECOG-Score,
- Anämie (Hämoglobin weniger als 10 g/dl),
- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl weniger als  $100 \times 10^9/l$ ),
- AdvSM-Subtyp,
- Hautbeteiligung,
- Leukozytenzahl von  $16 \times 10^9/l$  oder höher,
- Serum-Tryptase-Konzentration von 125 ng/ml oder höher,
- Anzahl der mutierten Gene innerhalb des S/A/R-Panels,
- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien,
- vorherige Anwendung von Tyrosinkinasehemmern, Zytostatika, Biologika oder anderen systemischen Therapien



### Stabilisierte inverse Wahrscheinlichkeit der Behandlungsgewichte

Beim IPTW-Ansatz wurden Gewichte verwendet, um eine "Pseudopopulation" (effektive Stichprobe nach IPTW-Gewichtung) zu schaffen, in der die Verteilung der Ausgangskovariablen in jeder zu vergleichenden Patientenkohorte ungefähr gleich ist. Auf diese Weise wurde die Beeinflussung durch gemessene Ausgangsmerkmale abgeschwächt [47].

Ungleichgewichte bei den Ausgangsmerkmalen zwischen der Avapritinib- und der BAT-Kohorte wurden zunächst anhand standardisierter Differenzen bewertet. Die standardisierte Differenz für kontinuierliche Variablen wurde berechnet, indem die absolute Differenz der Mittelwerte der Avapritinib-Kohorte gegenüber der BAT-Kohorte durch die gepoolte Standardabweichung beider Kohorten geteilt wurde [10]. Die gepoolte Standardabweichung war die Quadratwurzel aus dem Durchschnitt der quadrierten Standardabweichungen. Für kategoriale Variablen wurde die standardisierte Differenz anhand der folgenden Gleichung berechnet, wobei  $\hat{P}_{Avapritinib}$  der jeweilige Anteil der Avapritinib-Kohorte war, und  $\hat{P}_{BAT}$  der jeweilige Anteil an der BAT-Kohorte:

$$\frac{|\hat{P}_{Avapritinib} - \hat{P}_{BAT}|}{\sqrt{\frac{1}{2} \times [\hat{P}_{Avapritinib} \times (1 - \hat{P}_{Avapritinib}) + \hat{P}_{BAT} \times (1 - \hat{P}_{BAT})]}}$$

Für jede Variable wurde eine standardisierte Differenz von mehr als 10 % als Hinweis auf ein bedeutendes Ungleichgewicht zwischen den beiden Kohorten betrachtet [47].

Zur Umsetzung des IPTW-Ansatzes wurden Gewichte durch PS-Modellierung erstellt, wobei der PS als die Wahrscheinlichkeit definiert wurde, eine Behandlung zu erhalten (d. h. eine Behandlung mit Avapritinib zu erhalten), die von einem beobachteten Satz von Ausgangskovariablen abhängt. Alle a priori festgelegten Schlüsselkovariablen wurden unabhängig von der Größe der standardisierten Differenz in das PS-Modell aufgenommen. Auf der Grundlage des PS wurden für jedes in die Analyse einbezogene LOT die IPTW-Gewichte als Kehrwert der bedingten Wahrscheinlichkeit berechnet, in der jeweiligen Behandlungsgruppe (d. h. Avapritinib oder BAT) zu sein, und zwar unter der Bedingung, dass die vorab festgelegten Schlüsselkovariablen in das Modell einbezogen wurden. Die PS und damit die Gewichte wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells geschätzt. Um die Genauigkeit der Effektschätzungen zu erhöhen, wurde das Gewicht für jedes eingeschlossene LOT durch die marginale Wahrscheinlichkeit, in der jeweiligen Behandlungsgruppe zu sein, stabilisiert. Stabilisierte IPTW-Gewichte wurden berechnet als  $w_i = P(T_i = 1) \frac{T_i}{p_i} + P(T_i = 0) \frac{1-T_i}{1-p_i}$ , wobei  $p_i$  und  $T_i$  die geschätzten PS und die Behandlungen (0 oder 1) sind, und  $P(T_i=1)$  die marginale Wahrscheinlichkeit ist, dass das LOT als Teil der Behandlungskohorte (Avapritinib) erhalten wurde und  $P(T_i=0)$  die marginale Wahrscheinlichkeit ist, dass das LOT erhalten wurde als Teil der externen Kontrollkohorte (BAT-Kohorte) für LOT  $i$ . Zur Verringerung der Variabilität wurden die stabilisierten Gewichte am 1. und 99. Perzentil abgeschnitten.

### **Gewichtetes Cox-Proportional-Hazards-Modell**

Die angepasste Analyse wurde mit gewichteten Cox-Regressionsmodellen durchgeführt, die eine einzige Variable für die Behandlung (d. h. Avapritinib vs. BAT) und alle Schlüsselkovariaten enthielten, die nach der Gewichtung mit stabilisierten IPTW-Gewichten unausgewogen blieben (d. h. Kovariaten mit standardisierten Unterschieden von mehr als 10 %).

In den Cox-Modellen wurde eine robuste Varianzschätzung verwendet, um die Korrelation zwischen den einzelnen Patienten der BAT-Kohorte, die mehrere LOTs beisteuerten, sowie die Anwendung von Gewichten zu berücksichtigen. Die Proportionalitätsannahme wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Supremum-Tests [49] bewertet, wobei ein p-Wert von weniger als 0,05 auf eine Verletzung der Proportionalitätsannahme hindeutet. Ein angepasstes Cox-Proportional-Hazards-Modell lieferte die HR mit 95 %-KI und p-Wert.

Die bereinigten Überlebensraten nach 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48 und 60 Monaten wurden mit dem Nelson-Aalen-Schätzer [50, 51] ermittelt, gewichtet mit stabilisierten IPTW-Gewichten. Bereinigte Schätzungen des Gesamtüberlebens bis zu jedem dieser Zeitpunkte wurden mit der Kaplan-Meier-Methode mit Log-Rank-Test ermittelt, gewichtet mit stabilisierten IPTW-Gewichten.

Ein zweiseitiger p-Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant ohne Multiplikationsanpassung angesehen.

### **Software für statistische Analysen**

Alle Datenbereinigungen und Analysen wurden mit SAS<sup>®</sup> Enterprise Guide<sup>®</sup> Version 7.1 und R Version 3.6.3 durchgeführt.

#### **4.2.5.6.1.4.2 Analyse der Endpunkte**

##### **Gesamtüberleben (OS)**

Zwei Messungen des Gesamtüberlebens, vom Beginn der Behandlung A bis zum Tod/Zensierung und vom Beginn der Behandlung B bis zum Tod/Zensierung, wurden in der Analyse des Gesamtüberlebens verwendet. Die Einbeziehung aller in Frage kommenden LOTs aus der BAT-Kohorte reduzierte die Verzerrung zugunsten der Studienkohorte im Vergleich zur Verwendung nur der zuletzt erhaltenen Therapielinie oder einer zufällig ausgewählten Therapielinie für die BAT-Kohorte [52].

Das nicht bereinigte OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die mediane Zeit bis zum Tod, das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert des Log-Rank-Tests wurden angegeben. Unbereinigte Cox-Proportional-Hazards-Modelle wurden verwendet, um Hazard Ratios (HR), entsprechende 95 %-KI und p-Werte zu erhalten, wobei eine robuste Varianzschätzung verwendet wurde, um die Korrelation innerhalb der Patienten der BAT-Kohorte zu berücksichtigen, die mehrere LOTs beisteuerten. Unbereinigte Überlebensraten nach 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48 und 60 Monaten wurden mithilfe des Nelson-Aalen-Schätzers

ermittelt [50, 51]. Unbereinigte Schätzungen des Gesamtüberlebens bis zu jedem dieser Zeitpunkte wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode mit einem Log-Rank-Test ermittelt.

Bei den vergleichenden Analysen des primären Endpunktes, bei denen die wichtigsten Ausgangskovariaten bereinigt wurden, wurde ein zweistufiger Prozess angewandt, um eine Effektschätzung zu erhalten, die doppelt robust gegenüber Verwechslungen ist [53]:

- (1) Vor der Überprüfung oder Analyse der Ergebnisdaten wurden stabilisierte IPTW-Gewichte erstellt und angewendet, um die Unterschiede in den wichtigsten Kovariaten zwischen den Avapritinib- und BAT-Kohorten auszugleichen.
- (2) Ein IPTW-gewichtetes multivariablen Cox-Proportional-Hazard-Modell mit weiterer Anpassung für verbleibende Ungleichgewichte in der Verteilung der wichtigsten Kovariaten in den gewichteten Kohorten wurde verwendet, um das Überleben zwischen den Avapritinib- und BAT-Kohorten zu vergleichen.

Beide Schritte werden in Abschnitt 4.2.5.6.1.4.1 ausführlich beschrieben.

In Tabelle 4-17 wird die zusammenfassende Statistik der abgestumpften stabilisierten Gewichte für die OS-Analyse für die Subgruppe 2L+ mit umgekehrter Wahrscheinlichkeit der Behandlungsgewichtung (IPTW) dargestellt [10].

Tabelle 4-17: Zusammenfassende Statistik der abgestumpften stabilisierten Gewichte für die OS-Analyse für die Subgruppe 2L+ mit umgekehrter Wahrscheinlichkeit der Behandlungsgewichtung (IPTW)

|  | Anzahl N | Mittelwert (SD) | Min  | Max  |
|--|----------|-----------------|------|------|
| <b>Avapritinib (200mg) vs. BAT, 2L+ <sup>a</sup></b>   |          |                 |      |      |
| Gesamt   | 183      | 0,94 (0,88)     | 0,44 | 5,55 |
| Avapritinib-Kohorte  | 79       | 0,97 (1,03)     | 0,44 | 5,55 |
| BAT-Kohorte  | 104      | 0,92 (0,75)     | 0,57 | 5,55 |
| Die stabilisierten Gewichte wurden am 1. und 99. Perzentil abgeschnitten.<br>a: Patienten in zweiter oder späterer Therapielinie<br>Quelle: Studienbericht [10]: Anhang AT3.1<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |          |                 |      |      |

Die stabilisierten Gewichte wurden anhand der in Abschnitt 4.2.5.6.1.4.1 genannten Ausgangsmerkmale ermittelt [10]. Um die Variabilität zu verringern, wurden die stabilisierten Gewichte auf das 1. und 99. Perzentil begrenzt.

Zur Modellierung des Gesamtüberlebens wurden sowohl ungewichtete als auch IPTW-gewichtete Cox-Proportional-Hazards-Modelle mit einem robusten Sandwich-Varianzschätzer verwendet. Das IPTW-gewichtete Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde zusätzlich um Kovariaten bereinigt, die nach der Gewichtung eine standardisierte Differenz von mehr als 10 % aufwiesen, wobei ein doppelt robuster Ansatz verwendet wurde.

HR und der entsprechende 95 %-KI und p-Wert wurden angegeben. Ein zweiseitiger p-Wert  $< 0,05$  wurde ohne Multiplikationsanpassung als statistisch signifikant angesehen [10].

### **Dauer der Behandlung (DOT)**

DOT wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse beschrieben und zwischen der Studien- und der externen Kontrollkohorte mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell verglichen, das wie vorhergehend bereits beschrieben mit den stabilisierten Gewichten gewichtet wurde. Wenn das Datum des Behandlungsbeginns und das Datum des Behandlungsendes identisch war, wurde angenommen, dass der Patient einen Behandlungszyklus mit einer Behandlungsdauer von einem Tag erhielt. Es werden der Median der DOT, die bereinigte HR und die 95 %-KI angegeben. Der Anteil der Patienten, bei denen die Behandlung nicht abgebrochen wurde, wird für 3, 6, 9, 12 und 18 Monate nach dem Indexdatum angegeben, und die DOT für jeden der angegebenen Zeitpunkte wurde zwischen den beiden Kohorten mit Hilfe eines Log-Rank-Tests, gewichtet mit den stabilisierten Gewichten, verglichen. Die zusammenfassende Statistik der stabilisierten Gewichte kann dem Nachberechnungsdokument zur Studie BLU-285-2405 entnommen werden [11].

### **Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte**

Die Veränderung der Serum-Tryptase-Konzentration wurde mit Hilfe von linearen „generalized estimated equation“ (GEE)-Modellen, die mit den stabilisierten Gewichten gewichtet wurden, und einem robusten Sandwich-Varianzschätzer analysiert, um die bereinigte mittlere Differenz zu schätzen und den entsprechenden 95 %-KI und p-Wert abzuleiten. Der robuste Varianzschätzer wurde verwendet, um Korrelationen innerhalb der Probanden in der Gesamtanalyse und bei Patienten, die eine 2L+ erhielten, zu berücksichtigen [54], da in diesen Analysen derselbe Patient Ergebnisdaten für mehrere LOTs beisteuern konnte. Dieses Modell enthielt eine einzige Variable für die Behandlung (d. h. Avapritinib vs. BAT), und Variablen, die nach Anwendung stabilisierter Gewichte unausgewogen blieben (d. h. Variablen mit standardisierten Unterschieden  $> 10\%$ ), wurden dem Ergebnismodell hinzugefügt, um verbleibende Ungleichgewichte in der Verteilung der Ausgangsmerkmale in den gewichteten Kohorten weiter zu bereinigen, wobei ein doppelt robuster Schätzungsansatz verwendet wurde [53]. Die zusammenfassende Statistik der stabilisierten Gewichte kann dem Nachberechnungsdokument zur Studie BLU-285-2405 entnommen werden [11].

### 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 4-18: 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 |
|-------------------|----------------------------|-------------------|--|--------------------------------|--------------|
| nicht zutreffend. |                            |                   |  |                                |              |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Informationen: 21. Januar 2022

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-18 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-19: 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.  |   |

#### **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.*

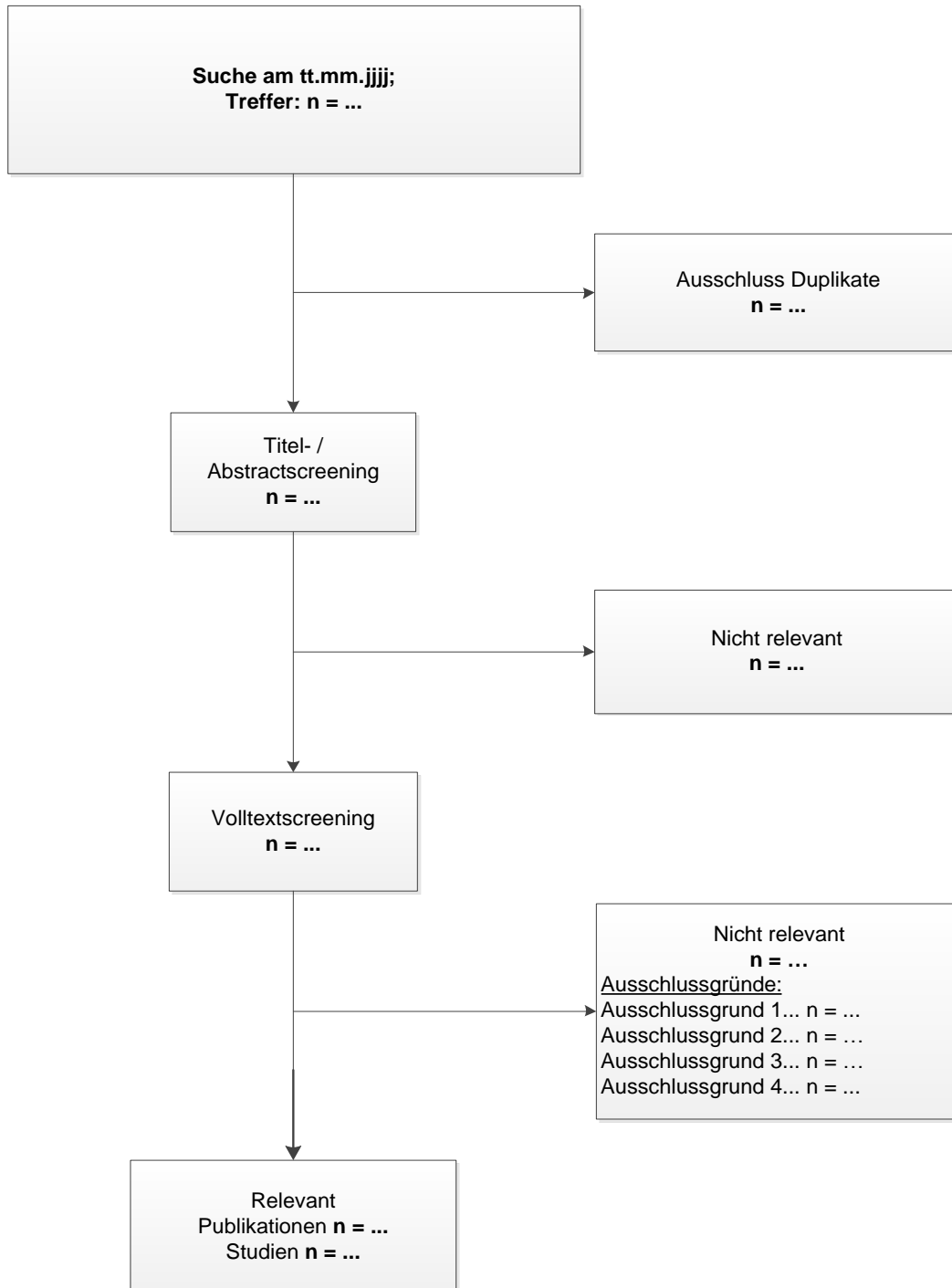


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



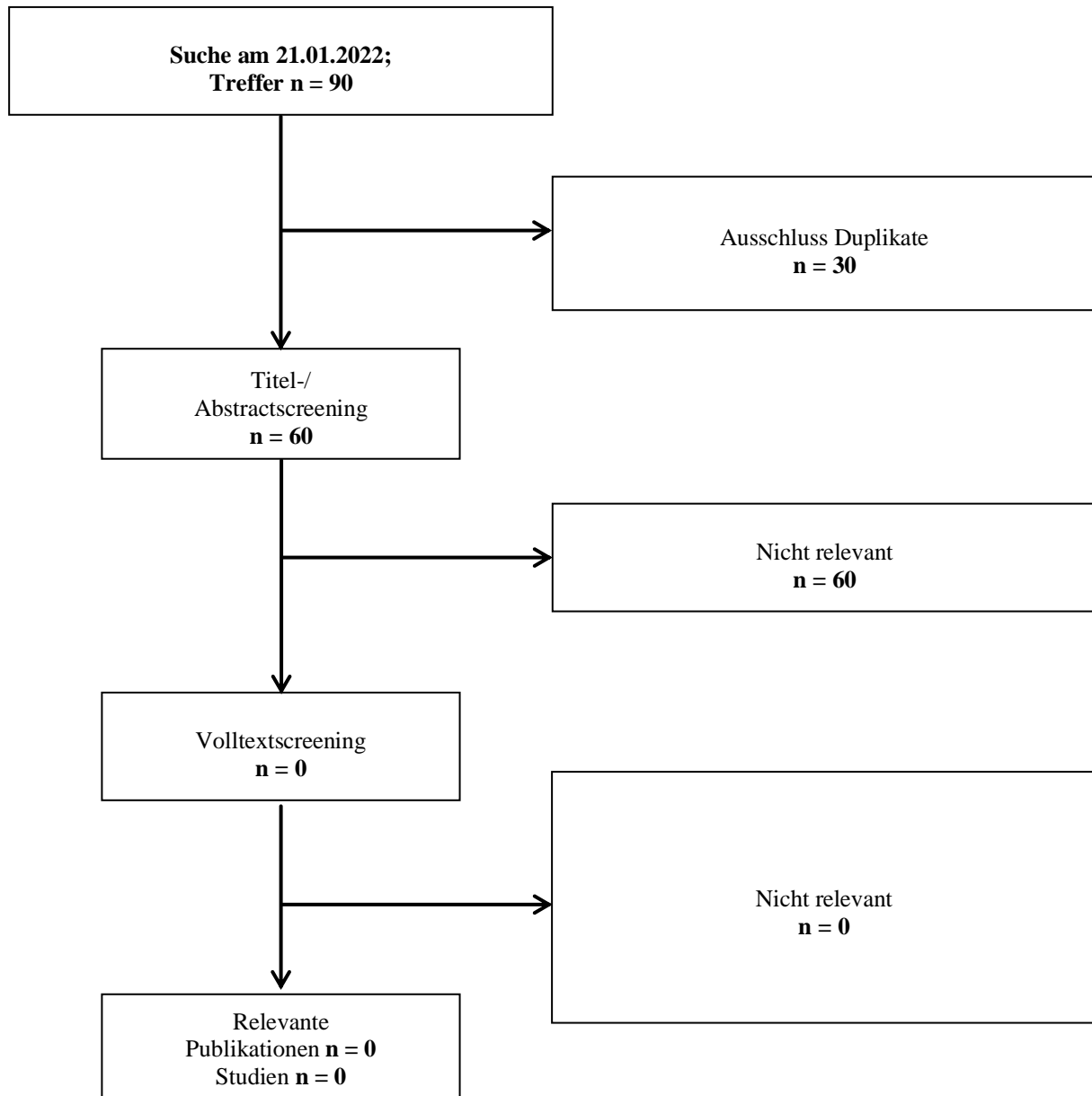


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 21. Januar 2022 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 90 Treffer. Es waren 30 Duplikate vorhanden, sodass nach der Duplikatentfernung 60 Treffer verblieben. Nach Sichtung von Titel und Abstract wurden alle 60 Treffer unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 ausgeschlossen. Es wurde kein Volltext eingeschlossen.

#### 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 4-18) 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 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/<br>der<br>Studienergebnisdatenbank<br>und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der<br>Studien des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers<br>enthalten<br>(ja/nein) | Studie durch<br>bibliografische<br>Literaturrecherche<br>identifiziert<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) |
|---|---|--|---|---|
| nicht zutreffend.   |   |  |   |   |
| 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. |   |  |   |   |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 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 Informationen: 21. Januar 2022

#### 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 4-18) 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 4-21: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|---|
| nicht zutreffend.                                       |                                |   |   |   |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA |                                |   |   |   |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 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 Informationen: 25. Januar 2022

#### **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 4-22: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Studienkategorie   |  |                             | verfügbare Quellen <sup>a</sup>      |   |  |
|--|--|--|-----------------------------|--------------------------------------|---|--|
|  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels<br>(ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup><br>(ja/nein) | Studie Dritter<br>(ja/nein) | Studienberichte<br>(ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup><br>(ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup><br>(ja/nein [Zitat]) |
| <b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>  |  |  |                             |                                      |   |  |
| <b>placebokontrolliert</b>   |  |  |                             |                                      |   |  |
| nicht zutreffend.  |  |  |                             |                                      |   |  |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>  |  |  |                             |                                      |   |  |
| 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> |  |  |                             |                                      |   |  |

#### 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.*

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

Tabelle 4-23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie</b>     | <b>Studiendesign</b><br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | <b>Population</b><br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad> | <b>Interventionen</b><br><b>(Zahl der<br/>randomisierten<br/>Patienten)</b> | <b>Studiendauer/<br/>Datenschnitte</b><br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | <b>Ort und Zeitraum<br/>der Durchführung</b> | <b>Primärer Endpunkt;<br/>patientenrelevante<br/>sekundäre Endpunkte</b> |
|-------------------|--|---|---|--|--|--|
| nicht zutreffend. |  |   |   |  |  |  |

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie            | <Gruppe 1> | <Gruppe 2> | ggf. weitere Spalten mit<br>Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in<br>der Run-in-Phase etc. |
|-------------------|------------|------------|---|
| nicht zutreffend. |            |            |   |

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>Gruppe  | N | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht<br>w/m (%) | ggf. weitere Spalten mit<br>Populationscharakteristika<br>z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad,<br>Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere<br>Basisdaten projektabhängig |
|-------------------|---|------------------|-----------------------|--|
| nicht zutreffend. |   |                  |                       |  |

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.

Nicht zutreffend.

#### 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 4-26: 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 |                                       |                         |                                       |
| nicht zutreffend. |   |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

#### 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 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie            | <Mortalität> | <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|--------------------------------------|------------|------------|------------|
| nicht zutreffend. |              |                                      |            |            |            |

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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]).

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  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-28: 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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 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 4-30: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie            | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben) |
|-------------------|--|
| nicht zutreffend. |  |

Nicht zutreffend.

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

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.

#### 4.3.1.3.2 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.<sup>16</sup>

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.

---

<sup>16</sup> 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.

Tabelle 4-31: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-32 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-32: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **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 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie            | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>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 4-34: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien    | Studie | Intervention | <Vergleichs-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>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 4-35: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| 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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-37: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-38: 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 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie            | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>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 4-40: 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 4-41: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie            | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>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

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-42: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt <sup>a</sup>  | Therapiearme  |
|---|----------------------------|-------------------|--|--|---|
| <b>Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |                            |                   |  |  |   |
| PATHFINDE R (BLU-285-2202)                        | ja                         | ja                | laufend  | <p>Eine maximale Behandlungsdauer wurde nicht festgelegt.</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Datenschnitt 2020: Interimsanalyse, präspezifiziert: 23.06.2020</li> <li>Datenschnitt 2021: Interimsanalyse, von EMA gefordert: 20.04.2021</li> </ul> <p>Im Dossier werden die präspezifizierte Interimsanalyse sowie der aktuelle Datenschnitt (Interimsanalyse, von EMA gefordert) präsentiert.</p> | Avapritinib (200 mg/Tag)  |
| EXPLORER (BLU-285-2101)                           | ja (supportiv)             | ja                | laufend  | <p>Eine maximale Behandlungsdauer wurde nicht festgelegt.</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Datenschnitt 2020: Interimsanalyse: 27.05.2020</li> <li>Datenschnitt 2021: Interimsanalyse, von EMA gefordert: 20.04.2021</li> </ul> <p>Im Dossier wird der aktuelle Datenschnitt (Interimsanalyse, EMA gefordert) supportiv dargestellt.</p>   | <p>Avapritinib, Anfangsdosierung in der Erweiterungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>200 mg/Tag</li> <li>300 mg/Tag</li> </ul> |

| Studie  | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt <sup>a</sup>   | Therapiearme                  |
|---|----------------------------|-------------------|--|---|-------------------------------|
| <b>Vergleichsstudie</b>   |                            |                   |  |   |                               |
| BLU-285-2405  | nein                       | ja                | laufend  | Einschluss der Patienten zwischen 01. Januar 2009 bis 04. Oktober 2021.<br>Datenschnitt (vorläufige Analyse) vom 04. Oktober 2021 | nicht zutreffend <sup>a</sup> |
| <p>a: Für die PATHFINDER-Studie wurde am 23. Juni 2020 eine präspezifizierte Interimsanalyse durchgeführt. Zu einem ähnlichen Zeitpunkt (27. Mai 2020) wurde eine Interimsanalyse der EXPLORER-Studie durchgeführt, die in den Studienunterlagen nicht präspezifiziert war, aber durchgeführt wurde, um für die EMA-Einreichung auch Daten der EXPLORER-Studie vorlegen zu können. Beide Datenschnitte liegen in Form eines Studienberichts vor. Am 20. April 2021 wurde sowohl für die PATHFINDER als auch die EXPLORER-Studie eine weitere Interimsanalyse durchgeführt. Diese Datenschnitte wurden durchgeführt, um während des EMA-Zulassungsprozesses Daten mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum der Patienten bereitzustellen [23]. Die Analyse liegt als Nachberechnungsdokument vor.</p> <p>b: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie von Patienten, die mit BAT behandelt wurden. Eine Studienintervention wurde nicht verabreicht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                            |                   |  |   |                               |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-42 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 Informationen: 21. Januar 2022

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-42 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-43: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung  | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---|---|
| Nicht zutreffend.   |   |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |

#### **4.3.2.3.1.2 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.*



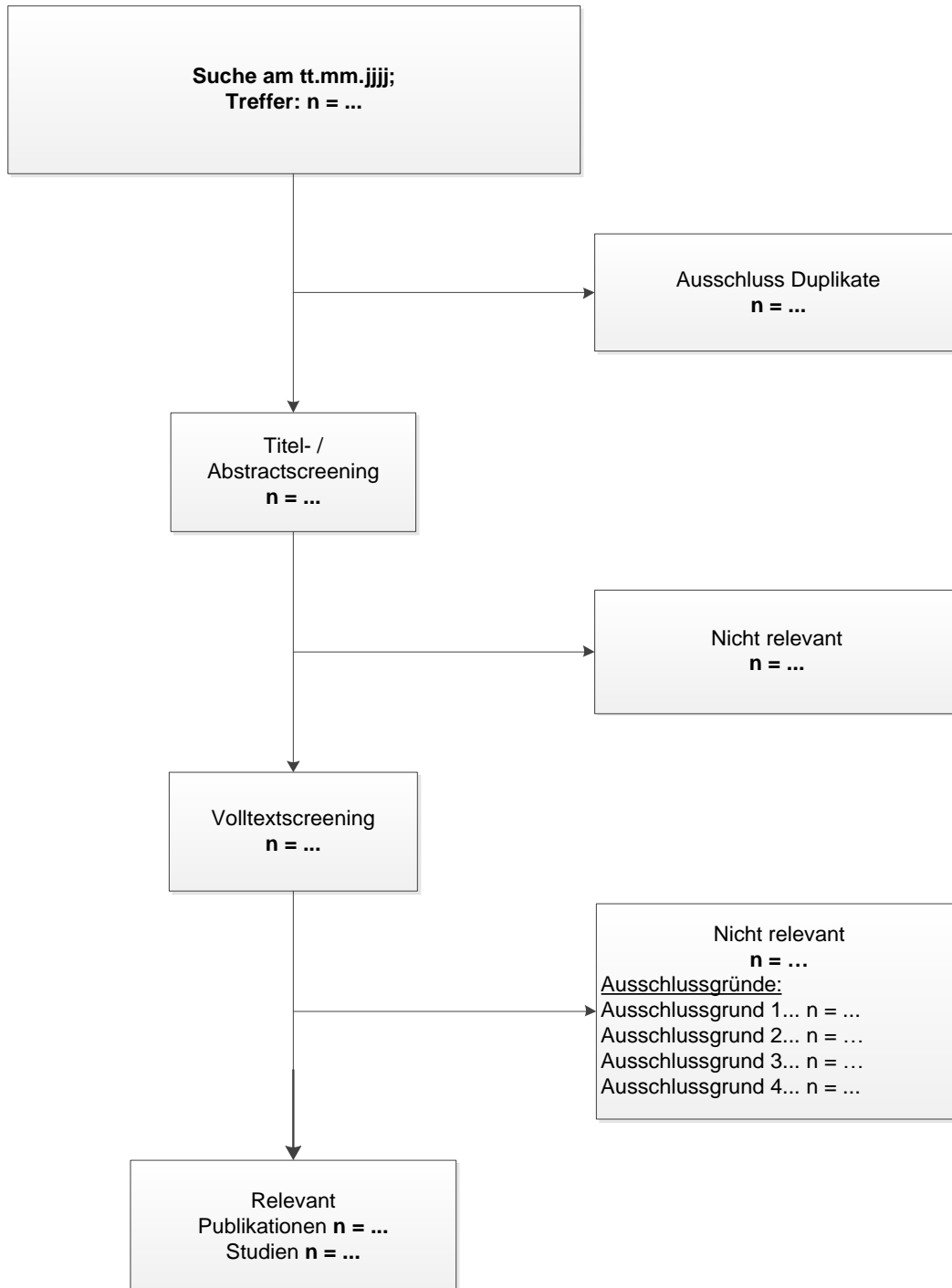


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

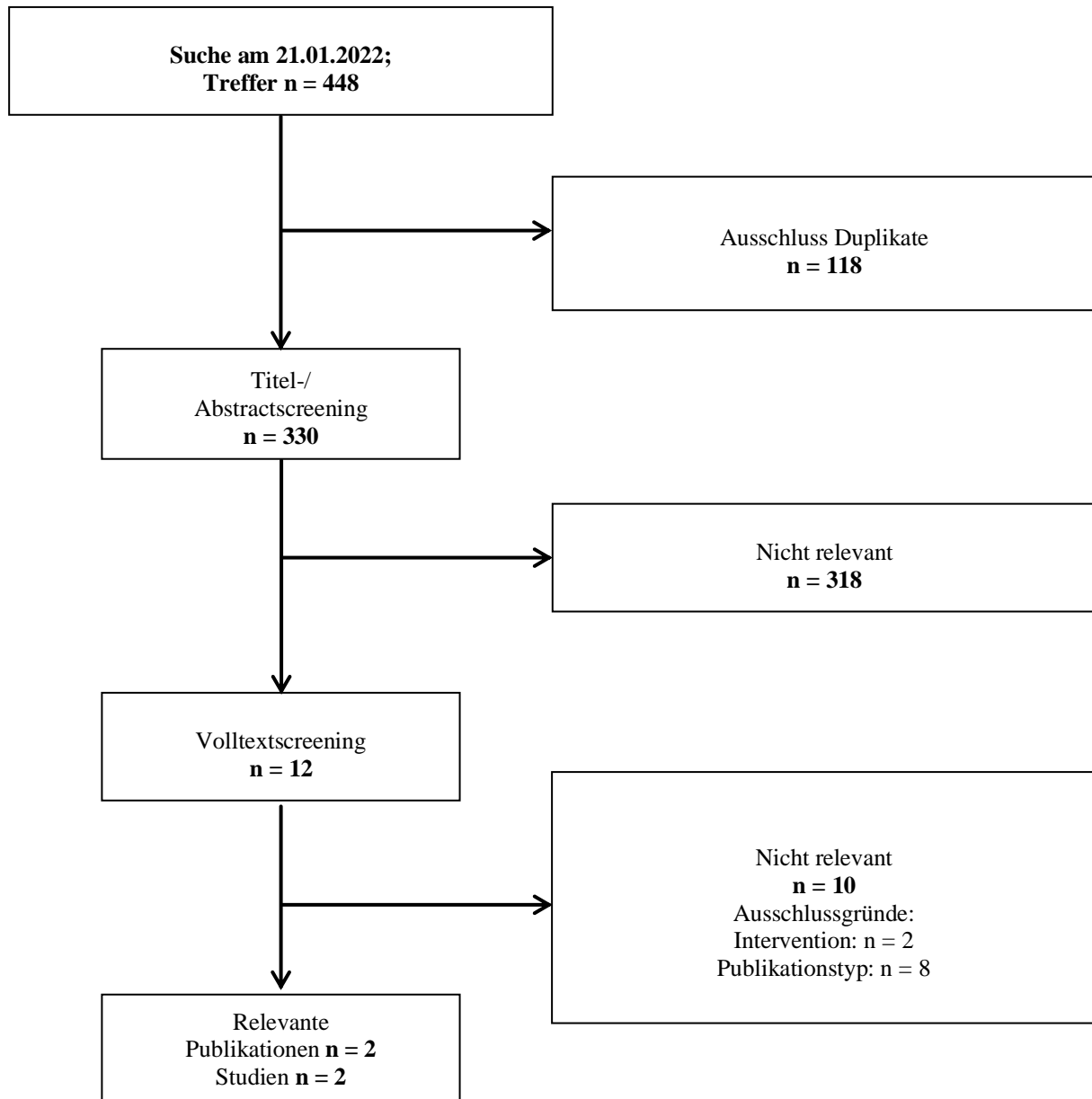


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die am 21. Januar 2022 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 448 Treffer. Es waren 118 Duplikate vorhanden, sodass nach der Duplikatentfernung 330 Treffer verblieben. Nach Sichtung von Titel und Abstract der 330 Treffer unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 wurden zwölf Treffer als relevant bewertet. Nach der Volltextsichtung wurden zehn Volltexte ausgeschlossen. Bei zwei Volltexten lag eine abweichende Intervention zugrunde, die weiteren acht Volltexte wurden aufgrund des Publikationstyps ausgeschlossen. Zwei Volltexte wurden eingeschlossen. Bei diesen beiden Volltexten handelt es sich um die Publikationen zur PATHFINDER-Studie [55] und EXPLORER-Studie [56].

#### 4.3.2.3.1.3 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 4-18) 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 4-44: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a,b</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|--|---|---|--|
| <b>Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |  |   |   |  |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)                         | ClinicalTrials.gov (NCT03580655) [57]<br>EU Clinical Trials Register: (2017-004836-13) [58]                            | ja  | nein  | laufend                                      |

| Studie  | Identifikationsorte<br>(Name des<br>Studienregisters/ der<br>Studienergebnisdatenbank<br>und Angabe der Zitate <sup>a,b</sup> ) | Studie in Liste<br>der Studien des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers<br>enthalten<br>(ja/nein) | Studie durch<br>bibliografische<br>Literaturrecherche<br>identifiziert<br>(ja/nein) | Status<br>(abgeschlossen/<br>abgebrochen/<br>laufend) |
|---|---|--|---|---|
| EXPLORER<br>(BLU-285-<br>2101)  | ClinicalTrials.gov<br>(NCT02561988)<br>[59]<br>WHO ICTRP<br>(NCT02561988, 2015-<br>001661-12)<br>[60]                           | ja   | nein  | laufend   |
| <b>Vergleichsstudie</b>   |   |  |   |   |
| BLU-285-2405  | ClinicalTrials.gov<br>(NCT04695431)<br>[61]<br>WHO ICTRP<br>(NCT04695431)<br>[62]   | ja   | nein  | 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>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |  |   |   |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-44 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 Informationen: 21. Januar 2022

#### **4.3.2.3.1.4 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 4-18) 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 4-45: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Relevante Quellen <sup>a</sup> | 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<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                |   |   |   |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-45 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 Informationen: 25. Januar 2022

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen 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 4-46: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Studienkategorie  |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |  |   |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
|  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>  |   |   |                          |                                   |  |   |
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>   |   |   |                          |                                   |  |   |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)  | ja  | ja  | nein                     | ja<br>[6, 14, 15]                 | ja<br>[57, 58]                                   | ja<br>[55]  |
| EXPLORER (BLU-285-2101)  | ja (supportiv)  | ja  | nein                     | ja<br>[8, 14, 15]                 | ja<br>[59, 60]                                   | ja<br>[56]  |
| <b>Vergleichsstudie</b>  |   |   |                          |                                   |  |   |
| BLU-285-2405   | nein  | ja  | nein                     | ja<br>[10, 11]                    | ja<br>[61, 62]                                   | nein  |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |   |                          |                                   |  |   |

#### 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.***

##### 4.3.2.3.2.1 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 werden die Zulassungsstudie PATHFINDER und der PS-adjustierte indirekte Vergleich herangezogen. Der PS-adjustierte indirekte Vergleich vergleicht eine Behandlung mit Avapritinib (Daten der PATHFINDER und EXPLORER-Studie) mit einer Behandlung mit BAT (Daten der retrospektiven Studie, BLU-285-2405). Supportiv werden die Daten der EXPLORER-Studie dargestellt. Aufgrund der Ähnlichkeit der Studien werden die Ergebnisse der PATHFINDER und EXPLORER-Studie zudem gepoolt dargestellt.

Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechend der Zulassung von Avapritinib ausschließlich erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.

Die Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Tabelle 4-47), sowie die Beschreibung der Intervention (Tabelle 4-48, Tabelle 4-49, Tabelle 4-50) werden nachfolgend dargestellt. Die Charakterisierung der Analyse-Populationen (Tabelle 4-51) und der Studienpopulation (Tabelle 4-52, Tabelle 4-53, Tabelle 4-54, Tabelle 4-55) und die Ergebnisdarstellung erfolgen für die folgenden Datenschnitte:

- PATHFINDER
  - Datenschnitt 2020: Interimsanalyse, präspezifiziert: 23. Juni 2020
  - Datenschnitt 2021: Interimsanalyse, von EMA gefordert: 20. April 2021

- EXPLORER (supportiv)
  - Datenschnitt 2021: Interimsanalyse, von EMA gefordert: 20. April 2021
- Gepoolte Analyse (supportiv)
  - Datenschnitt 2021: Interimsanalyse, von EMA gefordert: 20. April 2021
- BLU-285-2405
  - Datenschnitt 2021: vorläufige Ergebnisse: 04. Oktober 2021

Die Ergebnisse der EXPLORER-Studie und der gepoolten Analyse mit dem Datenschnitt vom 27. Mai 2020/23. Juni 2020 sind Anhang 4-G zu entnehmen.



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

**Charakterisierung der eingeschlossenen Studien**

Tabelle 4-47: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Studiendesign<br><RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>  | Interventionen<br>(Zahl der randomisierten Patienten)   | Studiendauer/<br>Datenschnitte <sup>a</sup><br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >   | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung   | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte  |
|--|---|---|---|--|--|---|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |   |   |   |  |  |   |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)                          | offene, einarmige Phase-II-Studie   | Populationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>erwachsene Studienteilnehmer (&gt; 18 Jahre) mit der Diagnose ASM, SMAHN oder MCL</li> </ul> | <u>Safety-Population zum Datenschnitt 2020:</u><br>62 Patienten mit AdvSM<br>42 Patienten (67,7 %) mit systemischer Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>100 mg/Tag Avapritinib: 2 Patienten (4,8 %)</li> <li>200 mg/Tag Avapritinib: 40 Patienten (95,2 %)</li> </ul> <u>Safety-Population zum Datenschnitt 2021:</u><br>107 Patienten mit AdvSM<br>69 Patienten (64,5 %) mit systemischer Vortherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>100 mg/Tag Avapritinib: 2 Patienten (2,9 %)</li> </ul> | keine festgelegte maximale Behandlungsdauer<br>Screening: 8 Wochen<br>Behandlung: kontinuierliche 28-Tage-Zyklen<br>Datenschnitt: <ul style="list-style-type: none"> <li>Datenschnitt 2020: Interimsanalyse, präspezifiziert: 23.06.2020</li> <li>Datenschnitt 2021: Interimsanalyse, von EMA gefordert: 20.04.2021</li> </ul> | Insgesamt wurde die Studie in 30 Studienzentren durchgeführt.<br>In 25 Studienzentren wurden Patienten aufgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>USA: 11 Zentren</li> <li>Europa: 13 Zentren</li> <li>Kanada: 1 Zentrum</li> </ul> Erhebungszeitraum: 11/2018 - laufend (keine Rekrutierung) | primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR</li> </ul> patientenrelevante sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>TTR</li> <li>DOR</li> <li>PFS</li> <li>OS</li> <li>Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark</li> <li>Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte</li> <li>Veränderungen der KIT-D816V Mutationslast</li> <li>Veränderung des Milz- und des Leber-volumens</li> <li>AdvSM-SAF</li> </ul> |

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

| Studie                  | Studiendesign<br><RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>  | Interventionen<br>(Zahl der randomisierten Patienten)   | Studiendauer/<br>Datenschnitte <sup>a</sup><br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >   | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung  | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre Endpunkte  |
|-------------------------|---|---|---|--|---|---|
|                         |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>200 mg/Tag Avapritinib: 67 Patienten (97,1 %)</li> </ul> <p>Im Dossier dargestellt werden ausschließlich Patienten mit einer systemischen Vortherapie, die mit 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.</p>  | <p>Im Dossier werden die präspezifizierte Interimsanalyse sowie der aktuelle Datenschnitt (Interimsanalyse, von EMA gefordert) präsentiert.</p>  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>EORTC QLQ-C30</li> <li>PGIS</li> <li>UE <sup>b</sup></li> </ul>  |
| EXPLORER (BLU-285-2101) | zweiteilige, offene Phase-I-Studie (Dosis-eskalations- und Erweiterungsphase)           | <p>Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>erwachsene Studienteilnehmer (&gt; 18 Jahre)</li> <li>Part 1 Dosiseskulation: Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL oder einer myeloischen Erkrankung (mit oder ohne systemische Vortherapie)</li> <li>Part 2 Erweiterungsphase: Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL</li> </ul> | <p><u>Safety-Population zum Datenschnitt 2021:</u></p> <p>86 Patienten</p> <p>69 Patienten (80,2 %) wiesen eine AdvSM auf.</p> <p>41 Patienten (59,4 %) erhielten eine systemische Vortherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 200 mg/Tag Avapritinib: 4 Patienten (9,8 %)</li> <li>200 mg/Tag Avapritinib: 12 Patienten (29,3 %)</li> </ul> | <p>keine festgelegte maximale Behandlungsdauer</p> <p>Screening: 8 Wochen</p> <p>Behandlung: kontinuierliche 28-Tage-Zyklen</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Datenschnitt 2020: Interimsanalyse: 27.05.2020</li> </ul> | <p>Insgesamt wurde die Studie in 11 Studienzentren durchgeführt.</p> <p>In 10 Studienzentren wurden Patienten aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>USA: 8 Zentren</li> <li>Europa: 2 Zentren</li> </ul> <p>Erhebungszeitraum: 03/2016 - laufend (keine Rekrutierung)</p> | <p>primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>MTD und RP2D</li> <li>UE <sup>b</sup></li> </ul> <p>patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR</li> <li>DOR</li> <li>TTR</li> <li>Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark</li> <li>Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte</li> </ul> |

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

| Studie                  | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/<br>einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-<br>over etc.> | Population<br><relevante Charakteristika,<br>z. B. Schweregrad>  | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)  | Studiendauer/<br>Datenschnitte <sup>a</sup><br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung<br>>  | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung  | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte  |
|-------------------------|--|--|--|--|---|---|
|                         |  | (mit oder ohne systemischer Vortherapie)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg/Tag Avapritinib: 20 Patienten (48,8 %)</li> <li>• 400 mg/Tag Avapritinib: 5 Patienten (12,2 %)</li> </ul> <p>Im Dossier dargestellt werden ausschließlich Patienten mit einer systemischen Vortherapie, die mit 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datenschnitt 2021: Interimsanalyse, von EMA gefordert: 20.04.2021</li> </ul> <p>Im Dossier wird der aktuelle Datenschnitt (Interimsanalyse, EMA gefordert) supportiv dargestellt.</p> |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen der KIT-D816V Mutationslast</li> <li>• Veränderung des Milz- und des Leber-volumens</li> <li>• EORTC QLQ-C30</li> <li>• PGIS</li> <li>• AdvSM-SAF</li> </ul> <p>weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> </ul> |
| <b>Vergleichsstudie</b> |  |  |  |  |   |   |
| BLU-285-2405            | multizentrische, retrospektive, synthetische Kontroll- und Beobachtungsstudie                            | Populationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• erwachsene Studienteilnehmer (&gt; 18 Jahre) mit der Diagnose einer AdvSM, inklusive ASM, SM-AHN oder MCL (mit oder ohne systemischer Vortherapie)</li> </ul> | Zugeschnittene Population:<br>Safety-Population der BAT-Kohorte: 73 Patienten<br>Für den PS-adjustierten indirekten Vergleich (zugeschnittene Population):   | keine festgelegte maximale Behandlungsdauer<br>Datenschnitt: 04.10.2021<br>Derzeit liegen vorläufige Ergebnisse des PS-adjustierten Vergleichs vor.<br>Die Ergebnisse  | Insgesamt wurde die Studie in 6 Studienzentren durchgeführt.<br>In 6 Studienzentren wurden Patienten aufgenommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• USA: 2 Zentren</li> <li>• Europa:</li> </ul> | primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> </ul> patientenrelevante sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOT</li> <li>• Zeit bis zur nächsten Behandlungslinie <sup>c</sup></li> </ul>  |

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

| Studie | Studiendesign<br><RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen<br>(Zahl der randomisierten Patienten)  | Studiendauer/<br>Datenschnitte <sup>a</sup><br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung > | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung              | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre Endpunkte  |
|--------|---|--|--|--|---|---|
|        |   |  | Safety-Population der Avapritinib-Kohorte: 79 Patienten<br><br>Im Dossier dargestellt werden ausschließlich Patienten mit einer systemischen Vortherapie (BAT und Avapritinib-Kohorte). Im Avapritinib-Arm werden zusätzlich nur Patienten dargestellt, die mit 200 mg Avapritinib behandelt wurden. | für den Endpunkt rwPFS liegen noch nicht vor.  | 4 Zentren<br>Erhebungszeitraum: 01/2009 - 10/2021 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte</li> <li>• UE <sup>c</sup></li> <li>exploratorische Endpunkte:</li> <li>• rwORR <sup>c</sup></li> <li>• rwTTR <sup>c</sup></li> <li>• rwDOR <sup>c</sup></li> <li>• rwPFS <sup>c</sup></li> </ul> |

a: Für die PATHFINDER-Studie wurde am 23. Juni 2020 eine präspezifizierte Interimsanalyse durchgeführt. Zu einem ähnlichen Zeitpunkt (27. Mai 2020) wurde eine Interimsanalyse der EXPLORER-Studie durchgeführt, die in den Studienunterlagen nicht präspezifiziert war, aber durchgeführt wurde, um für die EMA-Einreichung auch Daten der EXPLORER-Studie vorlegen zu können. Beide Datenschnitte liegen in Form eines Studienberichts vor. Am 20. April 2021 wurde sowohl für die PATHFINDER als auch die EXPLORER-Studie eine weitere Interimsanalyse durchgeführt. Diese Datenschnitte wurden durchgeführt, um während des EMA-Zulassungsprozesses Daten mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum der Patienten bereitzustellen [23]. Die Analyse liegt als Nachberechnungsdokument vor.

b: Unerwünschte Ereignisse beinhalten jegliche UE, UE nach Schweregrad, SUE, UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten und UE von besonderem Interesse (auch nach Schweregrad).

c: Die Endpunkte zum Ansprechen (rwORR, rwDOR, rwTTR), TtNTL und Sicherheit (UE) werden nicht berichtet, da für eine Auswertung der genannten Endpunkte keine adäquaten Daten zur Verfügung stehen [10]. Ergebnisse zu dem Endpunkt rwPFS liegen derzeit noch nicht vor.

Quelle: PATHFINDER (BLU-285-2202): Studienprotokoll [5], Interim-Bericht [6], statistische Nachberechnungen [14, 15]; EXPLORER (BLU-285-2101): Studienprotokoll [7], Studienbericht [8], statistische Nachberechnungen [14, 15]; BLU285-2405: Studienprotokoll [9], Studienbericht [10], statistische Nachberechnung [11].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert

**Charakterisierung der Interventionen**

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Intervention  | Vergleichsgruppe              |
|---|---|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |   |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | 200 mg Avapritinib täglich in wiederkehrenden 28 Tage Zyklen <sup>b</sup>                         | keine                         |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | Erweiterungsphase:<br>200 mg Avapritinib täglich in wiederkehrenden 28 Tage Zyklen <sup>a,b</sup> | keine                         |
| <b>Vergleichsstudie</b>   |   |                               |
| BLU-285-2405  | nicht zutreffend <sup>c</sup>   | nicht zutreffend <sup>c</sup> |
| <p>a: Die Patienten erhielten in der Erweiterungsphase (Teil 2) zunächst die RP2D von 300 mg einmal täglich. Aufgrund von Daten, die eine ähnliche Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit bei einer Behandlung mit 200 mg Avapritinib zeigten, wurden die Patienten anschließend in eine zweite Startdosis-Kohorte mit 200 mg einmal täglich behandelt.</p> <p>b: Eine Reduktion oder Erhöhung der Anfangsdosierung im Laufe der Studie war möglich.</p> <p>c: Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Patientenakten. Es wurde keine Studienintervention verabreicht.</p> <p>Quelle: PATHFINDER (BLU-285-2202): Studienprotokoll [5]; BLU285-2405: Studienprotokoll [9]; EXPLORER (BLU-285-2101): Studienprotokoll [7].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p> |   |                               |

Tabelle 4-49: Dauer der Behandlung und vorherige systemische Therapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 23. Juni 2020)

|  | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|--|------------------------------------|
| <b>Datenschnitt 23. Juni 2020</b>            |                                    |
| <b>Safety-Population</b>                     |                                    |
| N  | 40                                 |
| <b>Dauer der Behandlung (Wochen)</b>         |                                    |
| n  | 40                                 |
| Mittelwert (SD)                              | 30,64 (20,039)                     |
| Median (Min; Max)                            | 26,57 (0,9; 77,0)                  |
| <b>vorherige systemische Therapie, n (%)</b> |                                    |
| ja   | 40 (100,0)                         |
| Midostaurin                                  | 32 (80,0)                          |
| Cladribin                                    | 7 (17,5)                           |
| Interferon- $\alpha$                         | 5 (12,5)                           |
| Imatinib                                     | 5 (12,5)                           |
| Dasatinib                                    | 4 (10,0)                           |
| Hydroxycarbamid                              | 4 (10,0)                           |

|   | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|---|------------------------------------|
| Azacitidin  | 3 (7,5)                            |
| Antineoplastische Arzneimittel in der Entwicklung   | 2 (5,0)                            |
| Decitabin   | 1 (2,5)                            |
| Nilotinib   | 1 (2,5)                            |
| Peginterferon alfa-2a   | 1 (2,5)                            |
| Proteinkinaseinhibitoren  | 1 (2,5)                            |
| Purin-Analoga   | 1 (2,5)                            |
| Stammzellen Nos   | 1 (2,5)                            |
| Thalidomid  | 1 (2,5)                            |
| <b>RAC-RE-Population</b>  |                                    |
| N   | 22                                 |
| <b>Dauer der Behandlung (Monaten)</b>   |                                    |
| n   | 22                                 |
| Mittelwert (SD)   | 9,30 (5,016)                       |
| Median (Min; Max)   | 9,17 (0,2; 17,7)                   |
| <b>vorherige systemische Therapie, n (%)</b>  |                                    |
| ja  | 22 (100,0)                         |
| Midostaurin   | 16 (72,7)                          |
| Cladribin   | 3 (13,6)                           |
| Interferon- $\alpha$  | 2 (9,1)                            |
| Imatinib  | 4 (18,2)                           |
| Dasatinib   | 1 (4,5)                            |
| Hydroxycarbamid   | 3 (13,6)                           |
| Azacitidin  | 2 (9,1)                            |
| Antineoplastische Arzneimittel in der Entwicklung   | 1 (4,5)                            |
| Decitabin   | 1 (4,5)                            |
| Stammzellen Nos   | 1 (4,5)                            |
| Thalidomid  | 1 (4,5)                            |
| <p>Vorherige Therapien werden nach WHO dose DD B2 enhanced, Version März 2017, kodiert. Vorherige Therapien sind definiert als alle Behandlungen, die am oder vor dem Datum der ersten Dosis von Avapritinib begonnen wurden. Wenn ein Patient eine Medikation mehrfach erhalten hat, wird der Patient in der jeweiligen Patientenzahl einmal aufgeführt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                    |

Zum Zeitpunkt der präspezifizierten Interimsanalyse am 23. Juni 2020 betrug die Dauer der Behandlung für Patienten der Safety-Population im Mittel 30,64 Wochen (SD = 20,039) bzw. im Median 26,57 Wochen (Spanne = 0,9 - 77,0). Die meisten Patienten erhielten vor Behandlung mit Avapritinib Midostaurin (80,0 %), gefolgt von Cladribin (17,5 %), Interferon- $\alpha$  (12,5 %) oder Imatinib (12,5 %) (Tabelle 4-49).

Tabelle 4-50: Dauer der Behandlung und vorherige systemische Therapie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 20. April 2021)

|   | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>EXPLORER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>gepoolte Analyse<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|---|------------------------------------|----------------------------------|--|
| <b>Datenschnitt 20 April 2021 (PATHFINDER &amp; EXPLORER)</b> |                                    |                                  |  |
| <b>Safety-Population</b>                                      |                                    |                                  |  |
| N   | 67                                 | 12                               | 79                                       |
| Dauer der Behandlung (Wochen)                                 |                                    |                                  |  |
| n   | 67                                 | 12                               | 79                                       |
| Mittelwert (SD)   | 46,22 (31,516)                     | 75,74 (56,643)                   | 50,70 (37,505)                           |
| Median (Min; Max)   | 37,29 (0,9; 120,0)                 | 82,57 (7,3; 188,1)               | 39,86 (0,9; 188,1)                       |
| vorherige systemische Therapie, n (%)                         |                                    |                                  |  |
| ja  | 67 (100,0)                         | 12 (100,0)                       | 79 (100,0)                               |
| Midostaurin   | 56 (83,6)                          | 10 (83,3)                        | 66 (83,5)                                |
| Cladribin   | 10 (14,9)                          | 3 (25,0)                         | 13 (16,5)                                |
| Interferon- $\alpha$  | 10 (14,9)                          | 0 (0,0)                          | 10 (12,7)                                |
| Interferon  | 0 (0,0)                            | 2 (16,7)                         | 2 (2,5)                                  |
| Imatinib  | 5 (7,5)                            | 2 (16,7)                         | 7 (8,9)                                  |
| Dasatinib   | 4 (6,0)                            | 1 (8,3)                          | 5 (6,3)                                  |
| Hydroxycarbamid   | 5 (7,5)                            | 0 (0,0)                          | 5 (6,3)                                  |
| Azacitidin  | 3 (4,5)                            | 0 (0,0)                          | 3 (3,8)                                  |
| Antineoplastische<br>Arzneimittel in der<br>Entwicklung       | 2 (3,0)                            | 1 (8,3)                          | 3 (3,8)                                  |
| Decitabin   | 1 (1,5)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,3)                                  |
| Nilotinib   | 1 (1,5)                            | 1 (8,3)                          | 2 (2,5)                                  |
| Peginterferon alfa-2a   | 2 (3,0)                            | 0 (0,0)                          | 2 (2,5)                                  |
| Proteinkinaseinhibitoren                                      | 1 (1,5)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,3)                                  |
| Purin-Analoga   | 1 (1,5)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,3)                                  |
| Stammzellen Nos   | 2 (3,0)                            | 0 (0,0)                          | 2 (2,5)                                  |
| Thalidomid  | 1 (1,5)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,3)                                  |
| Brentuximab Vedotin   | 1 (1,5)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,3)                                  |
| Strahlentherapie  | 1 (1,5)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,3)                                  |

|   | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>EXPLORER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>gepoolte Analyse<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|---|------------------------------------|----------------------------------|--|
| <b>RAC-RE-Population</b>  |                                    |                                  |  |
| N   | 47                                 | 11                               | 58                                       |
| Dauer der Behandlung (Monaten)  |                                    |                                  |  |
| n   | 47                                 | 11                               | 58                                       |
| Mittelwert (SD)   | 12,13 (7,689)                      | 19,23 (12,397)                   | 13,48 (9,085)                            |
| Median (Min; Max)   | 11,10 (0,2; 27,6)                  | 19,75 (1,7; 43,3)                | 12,93 (0,2; 43,3)                        |
| vorherige systemische Therapie, n (%)   |                                    |                                  |  |
| ja  | 47 (100,0)                         | 11 (100,0)                       | 58 (100,0)                               |
| Midostaurin   | 37 (78,7)                          | 9 (81,8)                         | 46 (79,3)                                |
| Cladribin   | 8 (17,0)                           | 2 (18,2)                         | 10 (17,2)                                |
| Interferon- $\alpha$  | 7 (14,9)                           | 0 (0,0)                          | 7 (12,1)                                 |
| Interferon  | 0 (0,0)                            | 2 (18,2)                         | 2 (3,4)                                  |
| Imatinib  | 5 (10,6)                           | 2 (18,2)                         | 7 (12,1)                                 |
| Dasatinib   | 4 (8,5)                            | 1 (9,1)                          | 5 (8,6)                                  |
| Hydroxycarbamid   | 5 (10,6)                           | 0 (0,0)                          | 5 (8,6)                                  |
| Azacitidin  | 3 (6,4)                            | 0 (0,0)                          | 3 (5,2)                                  |
| Antineoplastische<br>Arzneimittel in der<br>Entwicklung   | 2 (4,3)                            | 1 (9,1)                          | 3 (5,2)                                  |
| Decitabin   | 1 (2,1)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,7)                                  |
| Nilotinib   | 1 (2,1)                            | 1 (9,1)                          | 2 (3,4)                                  |
| Peginterferon alfa-2a   | 1 (2,1)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,7)                                  |
| Proteinkinaseinhibitoren  | 1 (2,1)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,7)                                  |
| Purin-Analoga   | 1 (2,1)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,7)                                  |
| Stammzellen Nos   | 1 (2,1)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,7)                                  |
| Thalidomid  | 1 (2,1)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,7)                                  |
| Vorherige Therapien werden nach WHO DD B2 enhanced, Version März 2017, kodiert. Vorherige Therapien sind definiert als alle Behandlungen, die am oder vor dem Datum der ersten Dosis von Avapritinib begonnen wurden. Wenn ein Patient eine Medikation mehrfach erhalten hat, wird der Patient in der jeweiligen Patientenzahl einmal aufgeführt.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                    |                                  |  |

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am 20. April 2020 betrug die Dauer der Behandlung in der PATHFINDER-Studie für Patienten der Safety-Population im Mittel 46,22 Wochen (SD = 31,516) bzw. im Median 37,29 Wochen (Spanne = 0,9 - 120,0). Die meisten Patienten erhielten vor Behandlung mit Avapritinib Midostaurin (83,6 %), Cladribin (14,9 %) oder Interferon- $\alpha$  (14,9 %) (Tabelle 4-50).



Für die EXPLORER-Studie betrug die Dauer der Behandlung im Mittel 75,74 Wochen (SD = 56,643) bzw. im Median 82,57 Wochen (Spanne = 7,3 - 188,1). Die meisten Patienten erhielten vor Behandlung mit Avapritinib Midostaurin (83,3 %), Cladribin (25,0 %), Interferon (16,7 %) oder Imatinib (16,7 %) (Tabelle 4-50).

### Charakterisierung der Analyse-Populationen

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Analyse-Populationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Analyse-Population <sup>a</sup>  | PATHFINDER<br>200 mg Avapritinib | EXPLORER <sup>b</sup><br>200 mg Avapritinib | gepoolte Analyse <sup>b</sup><br>200 mg Avapritinib |
|--|----------------------------------|---|---|
| <b>Datenschnitt: 23. Juni 2020</b>   |                                  |   |   |
| <b>Safety-Population (Gesamt), N</b>   | <b>40</b>                        | <b>12<sup>b</sup></b>                       | <b>52</b>   |
| ASM, n/N (%)   | 4 (10,0)                         | 1 (8,3)                                     | 5 (9,6)   |
| SM-AHN, n/N (%)  | 27 (67,5)                        | 7 (58,3)                                    | 34 (65,4)   |
| MCL, n/N (%)   | 9 (22,5)                         | 4 (33,3)                                    | 13 (25,0)   |
| <b>RAC-RE-Population (Gesamt), N</b>   | <b>22</b>                        | <b>9<sup>b</sup></b>                        | <b>31</b>   |
| ASM, n/N (%) <sup>c</sup>  | 1 (2,5)                          | 0 (0,0)                                     | 1 (1,9)   |
| SM-AHN, n/N (%) <sup>c</sup>   | 17 (42,5)                        | 5 (41,7)                                    | 22 (42,3)   |
| MCL, n/N (%) <sup>c</sup>  | 4 (10,0)                         | 4 (33,3)                                    | 8 (15,4)  |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                                  |   |   |
| <b>Safety-Population (Gesamt), N</b>   | <b>67</b>                        | <b>12</b>                                   | <b>79</b>   |
| ASM, n/N (%)   | 14 (20,9)                        | 1 (8,3)                                     | 15 (19,0)   |
| SM-AHN, n/N (%)  | 41 (61,2)                        | 7 (58,3)                                    | 48 (60,8)   |
| MCL, n/N (%)   | 12 (17,9)                        | 4 (33,3)                                    | 16 (20,3)   |
| <b>RAC-RE-Population (Gesamt), N</b>   | <b>47</b>                        | <b>11</b>                                   | <b>58</b>   |
| ASM, n/N (%) <sup>c</sup>  | 8 (11,9)                         | 1 (8,3)                                     | 9 (11,4)  |
| SM-AHN, n/N (%) <sup>c</sup>   | 29 (43,3)                        | 6 (50,0)                                    | 35 (44,3)   |
| MCL, n/N (%) <sup>c</sup>  | 10 (14,9)                        | 4 (33,3)                                    | 14 (17,7)   |
| a: Die Definitionen der Safety-Population und RAC-RE-Population in den jeweiligen Studien ist Abschnitt 4.2.5.2.1 zu entnehmen.<br>b: Für die EXPLORER-Studie und die gepoolte Analyse wird ausschließlich der aktuelle Datenschnitt (20. April 2021) im Dossier präsentiert.<br>c: Der Anteil (n/N) bezieht sich auf die Safety-Population (N) und nicht auf die RAC-RE-Population.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                  |   |   |

**Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie)****Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 23. Juni 2020)

|  | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|--|------------------------------------|
| <b>Datenschnitt 23. Juni 2020</b>                |                                    |
| <b>Safety-Population</b>                         |                                    |
| N  | 40                                 |
| <b>Alter (Jahre)</b>                             |                                    |
| n  | 40                                 |
| Mittelwert (SD)                                  | 66,5 (12,34)                       |
| Median (Min; Max)                                | 69,0 (31; 86)                      |
| <b>Altersgruppe (Jahre), n (%)</b>               |                                    |
| < 65 Jahre                                       | 14 (35,0)                          |
| ≥ 65 Jahre                                       | 26 (65,0)                          |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>                         |                                    |
| weiblich   | 13 (32,5)                          |
| männlich   | 27 (67,5)                          |
| <b>Ethnizität, n (%)</b>                         |                                    |
| Hispanoamerikanisch oder Latino                  | 2 (5,0)                            |
| nicht hispanisch oder lateinamerikanisch         | 33 (82,5)                          |
| nicht berichtet                                  | 5 (12,5)                           |
| unbekannt  | 0 (0,0)                            |
| <b>Herkunft, n (%)</b>                           |                                    |
| Indianer oder Ureinwohner Alaskas                | 0 (0,0)                            |
| Asiatisch  | 0 (0,0)                            |
| Schwarz oder Afroamerikaner                      | 0 (0,0)                            |
| Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner | 0 (0,0)                            |
| Weiß   | 33 (82,5)                          |
| unbekannt  | 1 (2,5)                            |
| andere   | 6 (15,0)                           |
| <b>Region, n (%)</b>                             |                                    |
| Nordamerika                                      | 19 (47,5)                          |
| Europa   | 21 (52,5)                          |

|  | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|--|------------------------------------|
| <b>Größe (cm)</b>                                |                                    |
| n  | 37                                 |
| Mittelwert (SD)                                  | 172,49 (9,392)                     |
| Median (Min; Max)                                | 172,00 (154,0; 188,0)              |
| <b>Gewicht (kg)</b>                              |                                    |
| n  | 40                                 |
| Mittelwert (SD)                                  | 72,03 (15,151)                     |
| Median (Min; Max)                                | 68,95 (44,0; 106,0)                |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                    |                                    |
| n  | 37                                 |
| Mittelwert (SD)                                  | 24,06 (4,205)                      |
| Median (Min; Max)                                | 23,61 (17,6; 34,8)                 |
| <b>RAC-RE-Population</b>                         |                                    |
| N  | 22                                 |
| <b>Alter (Jahre)</b>                             |                                    |
| n  | 22                                 |
| Mittelwert (SD)                                  | 66,1 (11,31)                       |
| Median (Min; Max)                                | 68,5 (37; 80)                      |
| <b>Altersgruppe (Jahre), n (%)</b>               |                                    |
| < 65 Jahre                                       | 7 (31,8)                           |
| ≥ 65 Jahre                                       | 15 (68,2)                          |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>                         |                                    |
| weiblich   | 7 (31,8)                           |
| männlich   | 15 (68,2)                          |
| <b>Ethnizität, n (%)</b>                         |                                    |
| Hispanoamerikanisch oder Latino                  | 1 (4,5)                            |
| nicht hispanisch oder lateinamerikanisch         | 21 (95,5)                          |
| nicht berichtet                                  | 0 (0,0)                            |
| unbekannt  | 0 (0,0)                            |
| <b>Herkunft, n (%)</b>                           |                                    |
| Indianer oder Ureinwohner Alaskas                | 0 (0,0)                            |
| Asiatisch  | 0 (0,0)                            |
| Schwarz oder Afroamerikaner                      | 0 (0,0)                            |
| Ureinwohner Hawaiis oder andere Pazifikinsulaner | 0 (0,0)                            |
| Weiß   | 22 (100,0)                         |

|  | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|--|------------------------------------|
| unbekannt  | 0 (0,0)                            |
| andere   | 0 (0,0)                            |
| <b>Größe (cm)</b>  |                                    |
| n  | 20                                 |
| Mittelwert (SD)  | 174,54 (8,474)                     |
| Median (Min; Max)  | 174,00 (160,0; 188,0)              |
| <b>Gewicht (kg)</b>  |                                    |
| n  | 22                                 |
| Mittelwert (SD)  | 73,31 (14,871)                     |
| Median (Min; Max)  | 67,65 (48,2; 103,1)                |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>  |                                    |
| n  | 20                                 |
| Mittelwert (SD)  | 24,04 (3,965)                      |
| Median (Min; Max)  | 22,89 (18,2; 30,8)                 |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [14].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                    |

Zum Zeitpunkt der präspezifizierten Interimsanalyse am 23. Juni 2020 nahmen 40 Patienten (Safety-Population) an der PATHFINDER-Studie teil. Das mediane Alter der Patienten lag bei 69,0 Jahren (Spanne = 31 - 86). 14 Patienten (35,0 %) waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts jünger als 65 Jahre und 26 Patienten (65,0 %) waren 65 Jahre alt oder älter. Die Mehrheit der Patienten (67,5 %) war männlich (Tabelle 4-52).

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 20. April 2021)

|   | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>EXPLORER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>gepoolte Analyse<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|---|------------------------------------|----------------------------------|--|
| <b>Datenschnitt 20 April 2021 (PATHFINDER &amp; EXPLORER)</b> |                                    |                                  |  |
| <b>Safety-Population</b>                                      |                                    |                                  |  |
| N   | 67                                 | 12                               | 79                                       |
| <b>Alter (Jahre)</b>  |                                    |                                  |  |
| n   | 67                                 | 12                               | 79                                       |
| Mittelwert (SD)   | 66,6 (11,23)                       | 63,1 (13,26)                     | 66,0 (11,53)                             |
| Median (Min; Max)   | 68,0 (31; 86)                      | 63,5 (42; 82)                    | 68,0 (31; 86)                            |
| <b>Altersgruppe (Jahre), n (%)</b>                            |                                    |                                  |  |
| < 65 Jahre  | 25 (37,3)                          | 7 (58,3)                         | 32 (40,5)                                |
| ≥ 65 Jahre  | 42 (62,7)                          | 5 (41,7)                         | 47 (59,5)                                |

|  | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>EXPLORER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>gepoolte Analyse<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|--|------------------------------------|----------------------------------|--|
| <b>Geschlecht, n (%)</b>                               |                                    |                                  |  |
| weiblich   | 26 (38,8)                          | 5 (41,7)                         | 31 (39,2)                                |
| männlich   | 41 (61,2)                          | 7 (58,3)                         | 48 (60,8)                                |
| <b>Ethnizität, n (%)</b>                               |                                    |                                  |  |
| Hispanoamerikanisch<br>oder Latino                     | 2 (3,0)                            | 0 (0,0)                          | 2 (2,5)                                  |
| nicht hispanisch oder<br>lateinamerikanisch            | 55 (82,1)                          | 12 (100,0)                       | 67 (84,8)                                |
| nicht berichtet  | 10 (14,9)                          | 0 (0,0)                          | 10 (12,7)                                |
| unbekannt  | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| <b>Herkunft, n (%)</b>                                 |                                    |                                  |  |
| Indianer oder<br>Ureinwohner Alaskas                   | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| Asiatisch  | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| Schwarz oder<br>Afroamerikaner                         | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| Ureinwohner Hawaiis<br>oder andere<br>Pazifikinsulaner | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| Weiß   | 56 (83,6)                          | 12 (100,0)                       | 68 (86,1)                                |
| unbekannt  | 1 (1,5)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,3)                                  |
| andere   | 10 (14,9)                          | 0 (0,0)                          | 10 (12,7)                                |
| <b>Region, n (%)</b>                                   |                                    |                                  |  |
| Nordamerika  | 27 (40,3)                          | 11 (91,7)                        | 38 (48,1)                                |
| Europa   | 40 (59,7)                          | 1 (8,3)                          | 41 (51,9)                                |
| <b>Größe (cm)</b>                                      |                                    |                                  |  |
| n  | 63                                 | 11                               | 74                                       |
| Mittelwert (SD)  | 171,47 (10,721)                    | 168,85 (8,487)                   | 171,08 (10,410)                          |
| Median (Min; Max)                                      | 172,00 (146,0; 196,0)              | 165,10 (160,0; 182,9)            | 170,20 (146,0; 196,0)                    |
| <b>Gewicht (kg)</b>                                    |                                    |                                  |  |
| n  | 67                                 | 12                               | 79                                       |
| Mittelwert (SD)  | 72,01 (15,713)                     | 83,48 (14,424)                   | 73,75 (15,981)                           |
| Median (Min; Max)                                      | 68,90 (44,0; 106,0)                | 80,15 (65,5; 105,5)              | 70,20 (44,0; 106,0)                      |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                          |                                    |                                  |  |
| n  | 63                                 | 11                               | 74                                       |
| Mittelwert (SD)  | 24,41 (4,648)                      | 30,4 (6,831)                     | 25,25 (5,367)                            |
| Median (Min; Max)                                      | 23,38 (16,3; 37,4)                 | 27,15 (22,5; 41,2)               | 24,22 (16,3; 41,2)                       |

|  | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>EXPLORER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>gepoolte Analyse<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|--|------------------------------------|----------------------------------|--|
| <b>RAC-RE-Population</b>                               |                                    |                                  |  |
| <b>N</b>   | 47                                 | 11                               | 58                                       |
| Alter (Jahre)  |                                    |                                  |  |
| n  | 47                                 | 11                               | 58                                       |
| Mittelwert (SD)  | 66,3 (11,68)                       | 62,5 (13,71)                     | 65,6 (12,06)                             |
| Median (Min; Max)                                      | 69,0 (31; 86)                      | 63,0 (42; 82)                    | 68,0 (31; 86)                            |
| Altersgruppe (Jahre), n (%)                            |                                    |                                  |  |
| < 65 Jahre   | 17 (36,2)                          | 7 (63,6)                         | 24 (41,4)                                |
| ≥ 65 Jahre   | 30 (63,8)                          | 4 (36,4)                         | 34 (58,6)                                |
| Geschlecht, n (%)                                      |                                    |                                  |  |
| weiblich   | 14 (29,8)                          | 4 (36,4)                         | 18 (31,0)                                |
| männlich   | 33 (70,2)                          | 7 (63,6)                         | 40 (69,0)                                |
| Ethnizität, n (%)                                      |                                    |                                  |  |
| Hispanoamerikanisch<br>oder Latino                     | 2 (4,3)                            | 0 (0,0)                          | 2 (3,4)                                  |
| nicht hispanisch oder<br>lateinamerikanisch            | 42 (89,4)                          | 11 (100,0)                       | 53 (91,4)                                |
| nicht berichtet  | 3 (6,4)                            | 0 (0,0)                          | 3 (5,2)                                  |
| unbekannt  | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| Herkunft, n (%)  |                                    |                                  |  |
| Indianer oder<br>Ureinwohner Alaskas                   | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| Asiatisch  | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| Schwarz oder<br>Afroamerikaner                         | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| Ureinwohner Hawaiis<br>oder andere<br>Pazifikinsulaner | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| Weiß   | 43 (91,5)                          | 11 (100,0)                       | 54 (93,1)                                |
| unbekannt  | 1 (2,1)                            | 0 (0,0)                          | 1 (1,7)                                  |
| andere   | 3 (6,4)                            | 0 (0,0)                          | 3 (5,2)                                  |
| Größe (cm)   |                                    |                                  |  |
| n  | 44                                 | 10                               | 54                                       |
| Mittelwert (SD)  | 172,48 (9,624)                     | 169,53 (8,620)                   | 171,94 (9,440)                           |
| Median (Min; Max)                                      | 172,00 (150,0; 192,0)              | 166,05 (160,0; 182,9)            | 171,10 (150,0; 192,0)                    |

|  | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>EXPLORER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>gepoolte Analyse<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|--|------------------------------------|----------------------------------|--|
| <b>Gewicht (kg)</b>  |                                    |                                  |  |
| n  | 47                                 | 11                               | 58                                       |
| Mittelwert (SD)  | 71,20 (13,228)                     | 83,68 (15,109)                   | 73,57 (14,340)                           |
| Median (Min; Max)  | 68,90 (48,2; 103,1)                | 79,10 (65,5; 105,5)              | 70,20 (48,2; 105,5)                      |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>  |                                    |                                  |  |
| n  | 44                                 | 10                               | 54                                       |
| Mittelwert (SD)  | 23,94 (3,877)                      | 29,95 (7,194)                    | 25,05 (5,152)                            |
| Median (Min; Max)  | 23,29 (18,1; 34,8)                 | 27,11 (22,5; 41,2)               | 24,22 (18,1; 41,2)                       |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [15].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                    |                                  |  |

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am 20. April 2021 nahmen 67 Patienten (Safety-Population) an der PATHFINDER-Studie teil. Das mediane Alter der Patienten lag bei 68,0 Jahren (Spanne = 31 - 86). 25 Patienten (37,3 %) waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts jünger als 65 Jahre und 42 Patienten (62,7 %) waren 65 Jahre oder älter. Die Mehrheit der Patienten (61,2 %) war männlich (Tabelle 4-53).

Patienten der EXPLORER-Studie wiesen eine ähnliche Demographie auf. Das mediane Alter der Patienten lag in der Safety-Population zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 63,5 Jahren (Spanne = 42 - 82). Sieben Patienten (58,3 %) waren zum Zeitpunkt der Studie jünger als 65 Jahre und fünf Patienten (41,7 %) waren 65 Jahre oder älter. Die Mehrheit der Patienten (58,3 %) war männlich (Tabelle 4-53).

### **Vergleichsstudie**

#### **BLU-285-2405**

Die Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) der BLU-285-2405-Studie wird in Abschnitt 4.2.5.6.1.2 in Tabelle 4-13 dargestellt.

**Charakterisierung der Studienpopulation (Baseline-Charakteristika der Erkrankung)****Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-54: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 23. Juni 2020)

|   | <b>PATHFINDER (200 mg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------|
| <b>Datenschnitt 23. Juni 2020</b>   |                                |
| <b>Safety-Population</b>  |                                |
| N   | 40                             |
| Haupt- und Nebendiagnosekriterien der WHO für SM (bewertet durch den Prüfarzt), n (%)                                 |                                |
| <b>Hauptdiagnose:</b><br>multifokale dichte Infiltration des Knochenmarks   | 33 (82,5)                      |
| <b>Nebendiagnosekriterien:</b><br>> 25 % Mastzellen atypisch/spindelförmig in Biopsie oder unreif/atypisch in Aspirat | 30 (75,0)                      |
| Expression der CD-Marker CD2 und/oder CD25  | 35 (87,5)                      |
| KIT-Mutation im Codon 816   | 39 (97,5)                      |
| Tryptase im Serum zu Baseline > 20 ng/ml  | 37 (92,5)                      |
| WHO-Diagnosekriterien für AdvSM (Subklassifikation durch den Prüfarzt), n (%)   |                                |
| Nur MCL <sup>a</sup>  | 3 (7,5)                        |
| C-Findings 1 <sup>b</sup>   | 25 (62,5)                      |
| C-Findings 2 <sup>c</sup>   | 10 (25,0)                      |
| C-Findings 3 <sup>d</sup>   | 11 (27,5)                      |
| C-Findings 4 <sup>e</sup>   | 5 (12,5)                       |
| C-Findings 5 <sup>f</sup>   | 1 (2,5)                        |
| extrakutaner Organbefall, n (%)   |                                |
| ja  | 29 (72,5)                      |
| nein  | 11 (27,5)                      |
| Serum-Tryptase, n (%)   |                                |
| < 11,4 ng/ml  | 0 (0,0)                        |
| ≥ 11,4 ng/ml und < 20 ng/ml   | 0 (0,0)                        |
| ≥ 20 ng/ml und < 40 ng/ml   | 2 (5,0)                        |
| ≥ 40 ng/ml und < 200 ng/ml  | 11 (27,5)                      |
| ≥ 200 ng/ml   | 27 (67,5)                      |



|   | <b>PATHFINDER (200 mg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------|
| <b>Mutationsstatus, n (%)</b>                         |                                |
| <b>KIT-Mutation:</b>                                  |                                |
| Wildtyp   | 1 (2,5)                        |
| KIT-Mutation  | 38 (95,0)                      |
| <b>Exon 17-Mutation:</b>                              |                                |
| D816V   | 38 (95,0)                      |
| D816Y   | 0 (0,0)                        |
| andere  | 0 (0,0)                        |
| <b>Non-KIT-Mutation:</b>                              |                                |
| nein  | 8 (20,0)                       |
| ja  | 11 (27,5)                      |
| <b>S/A/R-Mutationspanel, n (%)</b>                    |                                |
| positiv   | 15 (37,5)                      |
| negativ   | 25 (62,5)                      |
| <b>Anzahl an zusätzlichen Mutationen, n (%)</b>       |                                |
| 0   | 4 (10,0)                       |
| 1   | 4 (10,0)                       |
| 2-3   | 13 (32,5)                      |
| 4-5   | 13 (32,5)                      |
| ≥ 6   | 6 (15,0)                       |
| <b>ECOG-PS, n (%)</b>                                 |                                |
| 0   | 7 (17,5)                       |
| 1   | 20 (50,0)                      |
| 2   | 9 (22,5)                       |
| 3   | 4 (10,0)                       |
| <b>Krankengeschichte (Auswahl)<sup>g</sup>, n (%)</b> |                                |
| Anämie  | 19 (47,5)                      |
| Thrombozytopenie                                      | 5 (12,5)                       |
| <b>Kortikosteroid-Therapie für SM, n (%)</b>          |                                |
| ja  | 18 (45,0)                      |
| nein  | 22 (55,0)                      |

|   | <b>PATHFINDER (200 mg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------|
| <b>RAC-RE-Population</b>  |                                |
| N   | 22                             |
| Haupt- und Nebendiagnosekriterien der WHO für SM (bewertet durch den Prüfarzt), n (%)                                 |                                |
| <b>Hauptdiagnose:</b><br>Multifokale dichte Infiltration des Knochenmarks   | 16 (72,7)                      |
| <b>Nebendiagnosekriterien:</b><br>> 25 % Mastzellen atypisch/spindelförmig in Biopsie oder unreif/atypisch in Aspirat | 13 (59,1)                      |
| Expression der CD-Marker CD2 und/oder CD25  | 19 (86,4)                      |
| KIT-Mutation im Codon 816   | 21 (95,5)                      |
| Tryptase im Serum zu Baseline > 20 ng/ml  | 21 (95,5)                      |
| WHO-Diagnosekriterien für AdvSM (Subklassifikation durch den Prüfarzt), n (%)   |                                |
| Nur MCL <sup>a</sup>  | 0 (0,0)                        |
| C-Findings 1 <sup>b</sup>   | 17 (77,3)                      |
| C-Findings 2 <sup>c</sup>   | 7 (31,8)                       |
| C-Findings 3 <sup>d</sup>   | 6 (27,3)                       |
| C-Findings 4 <sup>e</sup>   | 4 (18,2)                       |
| C-Findings 5 <sup>f</sup>   | 0 (0,0)                        |
| extrakutaner Organbefall, n (%)   |                                |
| ja  | 15 (68,2)                      |
| nein  | 7 (31,8)                       |
| Serum-Tryptase, n (%)   |                                |
| < 11,4 ng/ml  | 0 (0,0)                        |
| ≥ 11,4 ng/ml und < 20 ng/ml   | 0 (0,0)                        |
| ≥ 20 ng/ml und < 40 ng/ml   | 1 (4,5)                        |
| ≥ 40 ng/ml und < 200 ng/ml  | 4 (18,2)                       |
| ≥ 200 ng/ml   | 17 (77,3)                      |
| Mutationsstatus, n (%)  |                                |
| <b>KIT-Mutation:</b><br>Wildtyp   | 1 (4,5)                        |
| KIT-Mutation  | 20 (90,9)                      |
| Exon 17-Mutation:<br>D816V  | 20 (90,9)                      |
| D816Y   | 0 (0,0)                        |
| andere  | 0 (0,0)                        |
| <b>Non-KIT-Mutation:</b><br>nein  | 3 (13,6)                       |

|   | <b>PATHFINDER (200 mg/Tag)</b> |
|---|--------------------------------|
| ja  | 8 (36,4)                       |
| <b>S/A/R-Mutationspanel, n (%)</b>  |                                |
| positiv   | 10 (45,5)                      |
| negativ   | 12 (54,5)                      |
| <b>Anzahl an zusätzlichen Mutationen, n (%)</b>   |                                |
| 0   | 1 (4,5)                        |
| 1   | 0 (0,0)                        |
| 2-3   | 8 (36,4)                       |
| 4-5   | 9 (40,9)                       |
| ≥ 6   | 4 (18,2)                       |
| <b>ECOG-PS, n (%)</b>   |                                |
| 0   | 4 (18,2)                       |
| 1   | 10 (45,5)                      |
| 2   | 4 (18,2)                       |
| 3   | 4 (18,2)                       |
| <b>Kortikosteroid-Therapie für SM, n (%)</b>  |                                |
| ja  | 7 (31,8)                       |
| nein  | 15 (68,2)                      |
| a: MCL-Diagnose ohne C-Finding<br>b: Zytopenie einschließlich: ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l oder Hämoglobin (HGB) < 10 g/dl oder Thrombozyten-Zahl < 100 x 10 <sup>9</sup> /l<br>c: Hepatomegalie mit eingeschränkter Leberfunktion, d. h. erhöhte Transaminasen und/oder Bilirubinwerte und/oder Hypoalbuminämie (mit/ohne Aszites oder portaler Hypertension)<br>d: Tastbare Splenomegalie mit Hypersplenismus (z. B. dokumentiert durch Thrombozytopenie, d. h. Thrombozyten-Zahl < 100 x 10 <sup>9</sup> /l)<br>e: Malabsorption mit Hypoalbuminämie und/oder signifikantem Gewichtsverlust, definiert als: > 10 % Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten<br>f: Skelettbefall mit großen osteolytischen Läsionen sowie pathologischen Frakturen<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                |

Zum Zeitpunkt der präspezifizierten Interimsanalyse am 23. Juni 2020 erfüllten 33 Patienten (82,5 %) der Safety-Population das Hauptdiagnosekriterium der WHO für SM bewertet durch Prüfer (multifokale dichte Infiltration des Knochenmarks). Bei den Nebendiagnosekriterien bewertet durch Prüfer zeigten 30 Patienten (75,0 %) mehr als 25 % atypische bzw. spindelförmige Mastzellen in der Biopsie oder unreife/atypische Mastzellen im Aspirat. 35 Patienten (87,5 %) zeigten eine Expression der CD-Marker CD2 und/oder CD25, 39 Patienten (97,5 %) wiesen eine KIT-Mutation im Codon 816 und 37 Patienten (92,5 %) einen Baseline-Tryptase-Wert im Serum von mehr als 20 ng/ml (Tabelle 4-54).

Drei Patienten (7,5 %) wiesen eine MCL-Diagnose ohne weitere C-Findings auf. Bei den übrigen Patienten wurden C-Findings gemäß der WHO-Definition dokumentiert. Bei 25 Patienten (62,5 %) lag eine Zytopenie vor, bei 10 Patienten (25,0 %) eine Hepatomegalie mit eingeschränkter Leberfunktion, bei elf Patienten (27,3 %) eine tastbare Splenomegalie mit Hypersplenismus, bei fünf Patienten (12,5 %) eine Malabsorption mit Hypoalbuminämie und/oder signifikantem Gewichtsverlust und bei einem Patienten (2,5 %) ein Skelettbefall mit großen osteolytischen Läsionen sowie pathologischen Frakturen. Insgesamt 29 Patienten (72,5 %) wiesen einen extrakutanen Organbefall auf. Zwei Patienten (5,0 %) hatten einen Serum-Tryptase-Wert zwischen 20 ng/ml und < 40 ng/ml, elf Patienten (27,5 %) einen Wert von 40 ng/ml bis < 200 ng/ml und 27 Patienten (67,5 %) einen Wert von  $\geq$  200 ng/ml. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten (95,0 %) wies eine KIT-D816V-Mutation auf. 15 Patienten (37,5 %) hatten eine Mutation im S/A/R-Mutationspanel. Am häufigsten (bei 32,5 % der Patienten) traten 2 - 3 und 4 - 5 zusätzliche Mutationen auf. Sieben Patienten (17,5 %) hatten einen ECOG-PS von 0, 20 Patienten (50,0 %) von 1, neun Patienten (22,5 %) von 2 und vier Patienten (10,0 %) von 3. 19 Patienten (47,5 %) hatten eine Anämie und fünf Patienten (12,5 %) hatten eine Thrombozytopenie. 18 Patienten (45,0 %) erhielten eine Kortikosteroid-Therapie für SM (Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulationen (Baseline-Charakteristika der Erkrankung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 20. April 2021)

|   | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>EXPLORER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>gepoolte Analyse<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|---|------------------------------------|----------------------------------|--|
| <b>Datenschnitt 20. April 2021 (EXPLORER und PATHFINDER)</b>  |                                    |                                  |  |
| <b>Safety-Population</b>  |                                    |                                  |  |
| N   | 67                                 | 12                               | 79                                       |
| Haupt- und Nebendiagnosekriterien der WHO für SM (bewertet durch den Prüfarzt), n (%)                                 |                                    |                                  |  |
| <b>Hauptdiagnose:</b><br>Multifokale dichte Infiltration des Knochenmarks   | 57 (85,1)                          | 10 (83,3)                        | 67 (84,8)                                |
| <b>Nebendiagnosekriterien:</b><br>> 25 % Mastzellen atypisch/spindelförmig in Biopsie oder unreif/atypisch in Aspirat | 50 (74,6)                          | 6 (50,0)                         | 56 (70,9)                                |
| Expression der CD-Marker CD2 und/oder CD25  | 58 (86,6)                          | 10 (83,3)                        | 68 (86,1)                                |
| KIT-Mutation im Codon 816   | 64 (95,5)                          | 11 (91,7)                        | 75 (94,9)                                |
| Tryptase im Serum zu Baseline > 20 ng/ml  | 62 (92,5)                          | 9 (75,0)                         | 71 (89,9)                                |

|  | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>EXPLORER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>gepoolte Analyse<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|--|------------------------------------|----------------------------------|--|
| <b>WHO-Diagnosekriterien für AdvSM (Subklassifikation durch den Prüfarzt), n (%)</b> |                                    |                                  |  |
| Nur MCL <sup>a</sup>   | 5 (7,5)                            | 0 (0,0)                          | 5 (6,3)                                  |
| C-Findings 1 <sup>b</sup>  | 40 (59,7)                          | 8 (66,7)                         | 48 (60,8)                                |
| C-Findings 2 <sup>c</sup>  | 15 (22,4)                          | 0 (0,0)                          | 15 (19,0)                                |
| C-Findings 3 <sup>d</sup>  | 20 (29,9)                          | 2 (16,7)                         | 22 (27,8)                                |
| C-Findings 4 <sup>e</sup>  | 12 (17,9)                          | 1 (8,3)                          | 13 (16,5)                                |
| C-Findings 5 <sup>f</sup>  | 5 (7,5)                            | 1 (8,3)                          | 6 (7,6)                                  |
| <b>extrakutaner Organbefall, n (%)</b>   |                                    |                                  |  |
| ja   | 49 (73,1)                          | 2 (16,7)                         | 51 (64,6)                                |
| nein   | 18 (26,9)                          | 10 (83,3)                        | 28 (35,4)                                |
| <b>Serum-Tryptase, n (%)</b>   |                                    |                                  |  |
| < 11,4 ng/ml   | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| ≥ 11,4 ng/ml und < 20 ng/ml  | 0 (0,0)                            | 1 (8,3)                          | 1 (1,3)                                  |
| ≥ 20 ng/ml und < 40 ng/ml  | 3 (4,5)                            | 0 (0,0)                          | 3 (3,8)                                  |
| ≥ 40 ng/ml und < 200 ng/ml   | 24 (35,8)                          | 5 (41,7)                         | 29 (36,7)                                |
| ≥ 200 ng/ml  | 40 (59,7)                          | 6 (50,0)                         | 46 (58,2)                                |
| <b>Mutationsstatus, n (%)</b>  |                                    |                                  |  |
| <b>KIT-Mutation:</b>   |                                    |                                  |  |
| Wildtyp  | 2 (3,0)                            | 2 (16,7)                         | 4 (5,1)                                  |
| KIT-Mutation   | 61 (91,0)                          | 10 (83,3)                        | 71 (89,9)                                |
| Exon 17-Mutation:  |                                    |                                  |  |
| D816V  | 61 (91,0)                          | 10 (83,3)                        | 71 (89,9)                                |
| D816Y  | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| andere   | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| <b>Non-KIT-Mutation:</b>   |                                    |                                  |  |
| nein   | 10 (14,9)                          | 5 (41,7)                         | 15 (19,0)                                |
| ja   | 18 (26,9)                          | 7 (58,3)                         | 25 (31,6)                                |
| <b>S/A/R-Mutationspanel, n (%)</b>   |                                    |                                  |  |
| positiv  | 24 (35,8)                          | 5 (41,7)                         | 29 (36,7)                                |
| negativ  | 43 (64,2)                          | 7 (58,3)                         | 50 (63,3)                                |
| <b>Anzahl an zusätzlichen Mutationen, n (%)</b>                                      |                                    |                                  |  |
| 0  | 6 (9,0)                            | 1 (8,3)                          | 7 (8,9)                                  |
| 1  | 7 (10,4)                           | 2 (16,7)                         | 9 (11,4)                                 |
| 2-3  | 23 (34,3)                          | 3 (25,0)                         | 26 (32,9)                                |
| 4-5  | 21 (31,3)                          | 4 (33,3)                         | 25 (31,6)                                |
| ≥ 6  | 10 (14,9)                          | 2 (16,7)                         | 12 (15,2)                                |

|   | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>EXPLORER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>gepoolte Analyse<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|---|------------------------------------|----------------------------------|--|
| <b>ECOG-PS, n (%)</b>   |                                    |                                  |  |
| 0   | 16 (23,9)                          | 3 (25,0)                         | 19 (24,1)                                |
| 1   | 31 (46,3)                          | 5 (41,7)                         | 36 (45,6)                                |
| 2   | 14 (20,9)                          | 3 (25,0)                         | 17 (21,5)                                |
| 3   | 6 (9,0)                            | 1 (8,3)                          | 7 (8,9)                                  |
| <b>Krankengeschichte (Auswahl) g, n (%)</b>   |                                    |                                  |  |
| Anämie  | 29 (43,3)                          | 8 (66,7)                         | 37 (46,8)                                |
| Thrombozytopenie  | 12 (17,9)                          | 5 (41,7)                         | 17 (21,5)                                |
| <b>Kortikosteroid-Therapie für SM, n (%)</b>  |                                    |                                  |  |
| ja  | 29 (43,3)                          | 5 (41,7)                         | 34 (43,0)                                |
| nein  | 38 (56,7)                          | 7 (58,3)                         | 45 (57,0)                                |
| <b>RAC-RE-Population</b>  |                                    |                                  |  |
| N   | 47                                 | 11                               | 58                                       |
| <b>Haupt- und Nebendiagnosekriterien der WHO für SM (bewertet durch den Prüfarzt), n (%)</b>                          |                                    |                                  |  |
| <b>Hauptdiagnose:</b><br>Multifokale dichte Infiltration des Knochenmarks   | 39 (83,0)                          | 9 (81,8)                         | 48 (82,8)                                |
| <b>Nebendiagnosekriterien:</b><br>> 25 % Mastzellen atypisch/spindelförmig in Biopsie oder unreif/atypisch in Aspirat | 34 (72,3)                          | 6 (54,5)                         | 40 (69,0)                                |
| Expression der CD-Marker CD2 und/oder CD25  | 40 (85,1)                          | 9 (81,8)                         | 49 (84,5)                                |
| KIT-Mutation im Codon 816   | 45 (95,7)                          | 10 (90,9)                        | 55 (94,8)                                |
| Tryptase im Serum zu Baseline > 20 ng/ml  | 42 (89,4)                          | 8 (72,7)                         | 50 (86,2)                                |
| <b>WHO-Diagnosekriterien für AdvSM (Subklassifikation durch den Prüfarzt), n (%)</b>                                  |                                    |                                  |  |
| Nur MCL <sup>a</sup>  | 2 (4,3)                            | 0 (0,0)                          | 2 (3,4)                                  |
| C-Findings 1 <sup>b</sup>   | 33 (70,2)                          | 7 (63,6)                         | 40 (69,0)                                |
| C-Findings 2 <sup>c</sup>   | 12 (25,5)                          | 0 (0,0)                          | 12 (20,7)                                |
| C-Findings 3 <sup>d</sup>   | 18 (38,3)                          | 1 (9,1)                          | 19 (32,8)                                |
| C-Findings 4 <sup>e</sup>   | 7 (14,9)                           | 1 (9,1)                          | 8 (13,8)                                 |
| C-Findings 5 <sup>f</sup>   | 1 (2,1)                            | 1 (9,1)                          | 2 (3,4)                                  |
| <b>extrakutaner Organbefall, n (%)</b>  |                                    |                                  |  |
| ja  | 33 (70,2)                          | 2 (18,2)                         | 35 (60,3)                                |
| nein  | 14 (29,8)                          | 9 (81,8)                         | 23 (39,7)                                |

|   | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>EXPLORER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>gepoolte Analyse<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|---|------------------------------------|----------------------------------|--|
| <b>Serum-Tryptase, n (%)</b>                    |                                    |                                  |  |
| < 11,4 ng/ml                                    | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| ≥ 11,4 ng/ml und < 20 ng/ml                     | 0 (0,0)                            | 1 (9,1)                          | 1 (1,7)                                  |
| ≥ 20 ng/ml und < 40 ng/ml                       | 2 (4,3)                            | 0 (0,0)                          | 2 (3,4)                                  |
| ≥ 40 ng/ml und < 200 ng/ml                      | 12 (25,5)                          | 4 (36,4)                         | 16 (27,6)                                |
| ≥ 200 ng/ml                                     | 33 (70,2)                          | 6 (54,5)                         | 39 (67,2)                                |
| <b>Mutationsstatus, n (%)</b>                   |                                    |                                  |  |
| <b>KIT-Mutation:</b>                            |                                    |                                  |  |
| Wildtyp   | 2 (4,3)                            | 2 (18,2)                         | 4 (6,9)                                  |
| KIT-Mutation                                    | 42 (89,4)                          | 9 (81,8)                         | 51 (87,9)                                |
| Exon 17-Mutation:                               |                                    |                                  |  |
| D816V   | 42 (89,4)                          | 9 (81,8)                         | 51 (87,9)                                |
| D816Y   | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| andere  | 0 (0,0)                            | 0 (0,0)                          | 0 (0,0)                                  |
| <b>Non-KIT-Mutation:</b>                        |                                    |                                  |  |
| nein  | 9 (19,1)                           | 5 (45,5)                         | 14 (24,1)                                |
| ja  | 13 (27,7)                          | 6 (54,5)                         | 19 (32,8)                                |
| <b>S/A/R-Mutationspanel, n (%)</b>              |                                    |                                  |  |
| positiv   | 17 (36,2)                          | 4 (36,4)                         | 21 (36,2)                                |
| negativ   | 30 (63,8)                          | 7 (63,6)                         | 37 (63,8)                                |
| <b>Anzahl an zusätzlichen Mutationen, n (%)</b> |                                    |                                  |  |
| 0   | 5 (10,6)                           | 1 (9,1)                          | 6 (10,3)                                 |
| 1   | 4 (8,5)                            | 1 (18,2)                         | 6 (10,3)                                 |
| 2-3   | 15 (31,9)                          | 3 (27,3)                         | 18 (31,0)                                |
| 4-5   | 16 (34,0)                          | 4 (36,4)                         | 20 (34,5)                                |
| ≥ 6   | 7 (14,9)                           | 1 (9,1)                          | 8 (13,8)                                 |
| <b>ECOG-PS, n (%)</b>                           |                                    |                                  |  |
| 0   | 9 (19,1)                           | 3 (27,3)                         | 12 (20,7)                                |
| 1   | 22 (46,8)                          | 4 (36,4)                         | 26 (44,8)                                |
| 2   | 11 (23,4)                          | 3 (27,3)                         | 14 (24,1)                                |
| 3   | 5 (10,6)                           | 1 (9,1)                          | 6 (10,3)                                 |
| <b>Kortikosteroid-Therapie für SM, n (%)</b>    |                                    |                                  |  |
| ja  | 19 (40,4)                          | 5 (45,5)                         | 24 (41,4)                                |
| nein  | 28 (59,6)                          | 6 (54,5)                         | 34 (58,6)                                |

|  | <b>PATHFINDER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>EXPLORER<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>gepoolte Analyse<br/>(200 mg/Tag)</b> |
|--|------------------------------------|----------------------------------|--|
| <p>a: MCL-Diagnose ohne C-Finding<br/> b: Zytopenie einschließlich: ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l oder HGB &lt; 10 g/dl oder Thrombozyten-Zahl &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/l<br/> c: Hepatomegalie mit eingeschränkter Leberfunktion, d. h. erhöhte Transaminasen und/oder Bilirubinwerte und/oder Hypoalbuminämie (mit/ohne Aszites oder portaler Hypertension)<br/> d: Tastbare Splenomegalie mit Hypersplenismus (z. B. dokumentiert durch Thrombozytopenie, d. h. Thrombozyten-Zahl &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/l)<br/> e: Malabsorption mit Hypoalbuminämie und/oder signifikantem Gewichtsverlust, definiert als: &gt; 10 % Gewichtsverlust in den letzten 6 Monaten<br/> f: Skelettbefall mit großen osteolytischen Läsionen sowie pathologischen Frakturen<br/> Quelle: Statistische Nachberechnungen [15].<br/> Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                    |                                  |  |

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am 20. April 2021 erfüllten 57 Patienten (85,1 %) der PATHFINDER-Studie (Safety-Population) das Hauptdiagnosekriterium der WHO für SM bewertet durch Prüfärzte (multifokale dichte Infiltration des Knochenmarks). Bei den Nebendiagnosekriterien bewertet durch Prüfärzte zeigten 50 Patienten (74,6 %) mehr als 25 % atypische bzw. spindelförmige Mastzellen in der Biopsie oder unreife/atypische Mastzellen im Aspirat. 58 Patienten (86,6 %) zeigten eine Expression der CD-Marker CD2 und/oder CD25, 64 Patienten (95,5 %) wiesen eine KIT-Mutation im Codon 816 und 62 Patienten (92,5 %) einen Baseline Serum-Tryptase-Wert von mehr als 20 ng/ml auf. Fünf Patienten (7,5 %) wiesen eine MCL-Diagnose ohne weitere C-Findings auf. Bei den übrigen Patienten wurden C-Findings gemäß der WHO-Definition dokumentiert. Bei 40 Patienten (59,7 %) lag eine Zytopenie vor, bei 15 Patienten (22,4 %) eine Hepatomegalie mit eingeschränkter Leberfunktion, bei 20 Patienten (29,9 %) eine tastbare Splenomegalie mit Hypersplenismus, bei zwölf Patienten (17,9 %) eine Malabsorption mit Hypoalbuminämie und/oder signifikantem Gewichtsverlust und bei fünf Patienten (7,5 %) ein Skelettbefall mit großen osteolytischen Läsionen sowie pathologischen Frakturen. Insgesamt 49 Patienten (73,1 %) wiesen einen extrakutanen Organbefall auf. Drei Patienten (4,5 %) hatten einen Serum-Tryptase-Wert zwischen 20 ng/ml und < 40 ng/ml, 24 Patienten (35,8 %) einen Wert von 40 ng/ml bis < 200 ng/ml und 40 Patienten (59,7 %) einen Wert von  $\geq$  200 ng/ml. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten (91,0 %) wies eine KIT-D816V-Mutation auf. 24 Patienten (35,8 %) hatten eine Mutation im S/A/R-Mutationspanel. Am häufigsten traten 2 - 3 zusätzliche Mutationen (bei 34,3 % der Patienten) und 4 - 5 zusätzliche Mutationen (bei 31,3 % der Patienten) auf. 16 Patienten (23,9 %) hatten einen ECOG-PS von 0, 31 Patienten (46,3 %) von 1, 14 Patienten (20,9 %) von 2 und sechs Patienten (9,0 %) von 3. 29 Patienten (43,3 %) hatten eine Anämie und zwölf Patienten (17,9 %) hatten eine Thrombozytopenie. 29 Patienten (43,3 %) erhielten eine Kortikosteroid-Therapie für SM (Tabelle 4-55).



Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am 20. April 2021 erfüllten 10 Patienten (83,3 %) der EXPLORER-Studie (Safety-Population) das Hauptdiagnosekriterium der WHO für SM bewertet durch Prüfer (multifokale dichte Infiltration des Knochenmarks). Bei den Nebendiagnosekriterien bewertet durch Prüfer zeigten sechs Patienten (50,0 %) mehr als 25 % atypische bzw. spindelförmige Mastzellen in der Biopsie oder unreife/atypische Mastzellen im Aspirat. Zehn Patienten (83,3 %) zeigten eine Expression der CD-Marker CD2 und/oder CD25, elf Patienten (91,7 %) wiesen eine KIT-Mutation im Codon 816 und neun Patienten (75,0 %) einen Baseline Serum-Tryptase-Wert von mehr als 20 ng/ml auf. Bei allen Patienten wurden C-Findings gemäß der WHO-Definition dokumentiert. Bei acht Patienten (66,7 %) lag eine Zytopenie vor, bei zwei Patienten (16,7 %) eine tastbare Splenomegalie mit Hypersplenismus, bei einem Patienten (8,3 %) eine Malabsorption mit Hypoalbuminämie und/oder signifikantem Gewichtsverlust und bei einem Patienten (8,3 %) ein Skelettbefall mit großen osteolytischen Läsionen sowie pathologischen Frakturen. Insgesamt zwei Patienten (16,7 %) wiesen einen extrakutanen Organbefall auf. Ein Patient (8,3 %) hatte einen Serum-Tryptase-Wert von  $\geq 11,4$  ng/ml bis  $< 20$  ng/ml, fünf Patienten (41,7 %) einen Wert von 40 ng/ml bis  $< 200$  ng/ml und sechs Patienten (50,0 %) einen Wert von  $\geq 200$  ng/ml. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten (83,3 %) wies eine KIT-D816V-Mutation auf. Fünf Patienten (41,7 %) hatten eine Mutation im S/A/R-Mutationspanel. Am häufigsten (bei 33,3 % der Patienten) traten 4 - 5 zusätzliche Mutationen auf. Drei Patienten (25,0 %) hatten einen ECOG-PS von 0, fünf Patienten (41,7 %) von 1, drei Patienten (25,0 %) von 2 und ein Patient (8,3 %) von 3. Acht Patienten (66,7 %) hatten eine Anämie und fünf Patienten (41,7 %) hatten eine Thrombozytopenie. Fünf Patienten (41,7 %) erhielten eine Kortikosteroid-Therapie für SM (Tabelle 4-55).

### **Vergleichsstudie**

#### **BLU-285-2405**

Die Darstellung der Baseline-Charakteristika der Erkrankung für die Studienpopulationen der BLU-285-2405-Studie erfolgt in Abschnitt 4.2.5.6.1.2 in Tabelle 4-14.

*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.*

**Patientenpopulation**

Avapritinib (AYVAKYT®) ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert [1].

Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechend der Zulassung von Avapritinib ausschließlich erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.

**Studiendesign*****PATHFINDER***

Bei der PATHFINDER-Studie (BLU-285-2202) handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie. Alle Patienten erhielten Avapritinib [5]. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib bei Patienten mit AdvSM zu untersuchen.

Der erste Patient wurde am 21. November 2018 in der PATHFINDER-Studie aufgenommen. Die im Studienprotokoll präspezifizierte Interimsanalyse vom 23. Juni 2020 wird im Dossier berichtet. Der letzte Patient wurde am 17. Juni 2020 für die Interimsanalyse aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse war die Rekrutierung von Patienten mit AdvSM noch nicht abgeschlossen. Zudem werden aktuelle Ergebnisse einer Interimsanalyse vom 20. April 2021 berichtet. Der finale Studienbericht der PATHFINDER-Studie liegt noch nicht vor.

***EXPLORER***

Bei der EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) handelt es sich um eine offene, zweiteilige Phase-I-Studie. Alle Patienten erhielten Avapritinib [7]. Ziel der Studie war es, die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und antineoplastische Aktivität von Avapritinib bei erwachsenen Patienten mit AdvSM und rezidivierten oder refraktären myeloischen Malignomen zu untersuchen.

Der erste Patient wurde am 10. März 2016 in die EXPLORER-Studie aufgenommen. Die Studie ist laufend, aber es findet keine Rekrutierung mehr statt. Die Daten der EXPLORER-Studie werden supportiv im Dossier dargestellt. Im Dossier werden Ergebnisse der aktuellen Interimsanalyse vom 20. April 2021 dargestellt. Ergebnisse für die Interimsanalyse vom 27. Mai 2020 können Anhang 4-G entnommen werden. Der finale Studienbericht der Studie liegt noch nicht vor.

***BLU-285-2405***

Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive, synthetische Kontroll- und Beobachtungstudie. Ziel der Studie war es, die klinischen Ergebnisse von Avapritinib (Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie) im Vergleich zur BAT (Daten der retrospektiven Studie, BLU-285-2405) für Patienten mit AdvSM zu untersuchen [9]. In den Studienunterlagen zur Studie BLU-285-2405 werden sowohl die retrospektive Studie selbst als auch der PS-adjustierte indirekte Vergleich beschrieben.

Die retrospektive Datenerhebung (BAT-Kohorte) erfolgte für Patienten, die zwischen dem 01. Januar 2021 und dem 04. Oktober 2021 an einem Studienzentrum behandelt wurden. Für die Avapritinib-Kohorte werden die Daten des aktuellen Datenschnittes der Interimsanalyse vom 20. April 2021 zugrunde gelegt. Derzeit liegen vorläufige Ergebnisse des PS-adjustierten Vergleichs vor. Der finale Studienbericht der Studie liegt noch nicht vor.

## **Intervention**

### ***PATHFINDER***

Bei der PATHFINDER-Studie (BLU-285-2202) handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib in erwachsenen Patienten mit AdvSM. Alle Patienten erhielten Avapritinib. Eine Randomisierung fand nicht statt [5].

Avapritinib wird täglich zur gleichen Zeit von Tag 1 bis Tag 28 in wiederkehrenden 28-Tage Zyklen oral eingenommen [6].

Die RP2D wurde in der EXPLORER-Studie ursprünglich auf 300 mg einmal täglich festgelegt. Basierend auf der Wirksamkeit, der TTR und den Daten zur Langzeitsicherheit und Dosierung aus der EXPLORER-Studie wurde eine Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich gewählt. Im Rahmen der PATHFINDER-Studie erhielten alle Patienten Avapritinib in einer Dosis von 200 mg einmal täglich. Eine Reduktion oder Erhöhung der Dosis im Laufe der Studie war möglich. Die Patienten erhielten Avapritinib bis zur bestätigten Progression von AdvSM, einer klinischen Progression der systemischen Mastozytose oder AHN, die nach Ansicht des Prüfarztes die sofortige Einleitung einer zytoreduktiven Therapie erforderte, Intoleranz, Abbruch der Behandlung durch den Prüfarzt oder den Patienten oder bis zum Tod [6]. Die Behandlungsdauer der Patienten betrug zum Datenschnitt vom 23. Juni 2020 im Median 26,57 Wochen (Spanne = 0,9 - 77,0) [14]. Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnittes betrug die Behandlungsdauer mit Avapritinib im Median 37,29 Wochen (Spanne = 0,9 - 120,0) [15].

### ***EXPLORER***

Bei der EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) handelt es sich um eine zweiteilige, offene Phase-I-Studie, bestehend aus der Dosisescalationsphase (Teil 1) und Erweiterungsphase (Teil 2). Die Erweiterungsphase (Teil 2) beginnt, sobald im Rahmen der Dosisescalationsphase (Teil 1) eine MTD oder eine RP2D bestimmt wurde. Die Studie ermöglicht eine vollständige Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und antineoplastischen Aktivität von Avapritinib bei Patienten mit AdvSM. Alle Patienten erhielten Avapritinib. Eine Randomisierung fand nicht statt [7].

Avapritinib wird täglich morgens von Tag 1 bis Tag 28 in wiederkehrenden 28-Tage Zyklen oral eingenommen. Die Einnahme erfolgte kontinuierlich ohne Ruhephasen zwischen den Behandlungszyklen [8].

Die Patienten erhielten in der Dosisescalationsphase (Teil 1) 30 bis 400 mg Avapritinib einmal täglich. Eine MTD wurde nicht ermittelt. Die Patienten erhielten in der Erweiterungsphase (Teil 2) zunächst die RP2D von 300 mg einmal täglich. Aufgrund von Daten, die eine ähnliche Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit bei einer Behandlung mit 200 mg Avapritinib zeigten, wurden die Patienten anschließend in eine zweiten Startdosis-Kohorte mit 200 mg einmal täglich behandelt. In der Erweiterungsphase (Teil 2) war eine Reduktion oder Erhöhung der Dosis möglich. Die Patienten erhielten Avapritinib so lange, bis sie aufgrund von Toxizität, Nichteinhaltung der Anforderungen, Rücknahme der Einwilligung, Entscheidung des Arztes, Krankheitsprogression, Tod oder Beendigung der Studie durch den Sponsor aus der Studie ausgeschlossen wurden [8]. Die Behandlungsdauer der Patienten betrug zum Datenschnitt vom 27. Mai 2020 im Median 40,07 Wochen (Spanne = 7,3 - 179,3) [14]. Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts betrug die Behandlungsdauer im Median 82,57 Wochen (Spanne = 7,3 - 188,1) [15].

### ***BLU-285-2405***

Bei der Studie BLU-285-2405 handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive, synthetische Kontroll- und Beobachtungsstudie. Die Studie wurde geplant, um die klinischen Ergebnisse von Avapritinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie für Patienten mit AdvSM zu untersuchen [9].

Da es sich bei der Studie um eine retrospektive Analyse von Patientenakten handelt, erfolgte keine Intervention. In der Studie wurden alle verfügbaren Daten aus Patientenakten zwischen 01. Januar 2009 bis 04. Oktober 2021 entnommen [10].

### **Studienpopulation**

#### ***PATHFINDER***

Zum Datenschnitt der präspezifizierten Interimsanalyse vom 23. Juni 2020 erhielten 62 Patienten eine Behandlung mit Avapritinib. 60 Patienten erhielten eine Anfangsdosierung von 200 mg und zwei Patienten eine abweichende Anfangsdosierung [6]. Um die Anforderung der VerfO zu erfüllen, erfolgte ein Zuschnitt auf Patienten mit Prüfarzt-bestätigter AdvSM-Diagnose und vorheriger systemischer Therapie, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg behandelt wurden. 60 Patienten wurden mit einer Anfangsdosis von 200 mg behandelt und 40 der 60 Patienten (66,7 %) erhielten eine vorherige systemische Therapie [6]. Durch das RAC (10,0 %) wurden vier Patienten dem Subtyp ASM, 27 Patienten (67,5 %) der SM-AHN und neun Patienten (22,5 %) der MCL zugeordnet [15]. Neun Patienten (22,5 %) hatten die Behandlung abgebrochen, sodass 31 Patienten (77,5 %) die Behandlung bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts fortführten. Die Gründe waren bei drei Patienten (7,5 %) eine Progression der Erkrankung, bei fünf Patienten (12,5 %) das Auftreten von UE und ein Patient (2,5 %) hatte seine Einwilligung zurückgezogen. Sieben Patienten (17,5 %) brachen die Studie ab. Die Gründe dafür waren bei vier Patienten (10,0 %) Tod, bei einem Patienten (2,5 %) der Widerruf der Einwilligung, bei einem Patienten (2,5 %) administrative/andere Gründe und bei einem Patienten (2,5 %) handelte es sich um eine Entscheidung des Sponsors [14].

Zum Datenschnitt der Interimsanalyse vom 20. April 2021 erhielten 67 Patienten, die eine vorherige systemische Therapie erhalten hatten, eine Behandlung mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich. Laut der Bewertung durch den Prüfarzt wurden 14 Patienten (20,9 %) dem Subtyp ASM, 41 Patienten (61,2 %) der SM-AHN und 12 Patienten (17,9 %) der MCL zugeordnet [15]. 20 Patienten (29,9 %) hatten die Behandlung mit Avapritinib abgebrochen, sodass 47 Patienten (70,1 %) die Behandlung bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts fortführten. Die Gründe waren bei zwei Patienten (3,0 %) eine Progression der Erkrankung, bei 13 Patienten (19,4 %) das Auftreten unerwünschter Ereignisse, drei Patienten (4,5 %) zogen ihre Einwilligung zurück und bei zwei Patienten (3,0 %) lagen administrative/andere Gründe vor [15]. 17 Patienten (25,4 %) brachen die Studie ab. Die Gründe dafür waren bei 11 Patienten (16,4 %) Tod und sechs Patienten (9,0 %) zogen ihre Einwilligung zurück [15].

### **EXPLORER**

Zum Datenschnitt der Interimsanalyse am 23. Juni 2020 erhielten 86 Patienten in der EXPLORER-Studie eine Behandlung mit Avapritinib. 15 Patienten erhielten eine Anfangsdosierung von weniger als 200 mg Avapritinib täglich. 21 Patienten erhielten eine Anfangsdosierung von 200 mg, 43 Patienten eine Anfangsdosis von 300 mg und sieben Patienten eine Anfangsdosierung von 400 mg Avapritinib täglich [8]. Um die Anforderung der VerFO zu erfüllen, erfolgte ein Zuschnitt auf Patienten mit Prüfarzt-bestätigter AdvSM-Diagnose und vorheriger systemischer Therapie, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg behandelt wurden. 21 Patienten wurden mit einer Anfangsdosis von 200 mg behandelt. Von den 21 Patienten hatten 13 Patienten (61,9 %) eine vorherige systemische Therapie erhalten. Da die AdvSM-Diagnose bei einem Patienten nicht bestätigt werden konnte, gingen nur 12 Patienten in die Nachberechnung ein [8]. Bewertet durch das RAC hatte ein Patient (8,3 %) eine ASM, sieben Patienten (58,3 %) eine SM-AHN und vier Patienten (33,3 %) eine MCL [15].

Zum Datenschnitt der Interimsanalyse vom 20. April 2021 hatten sechs von zwölf Patienten die Behandlung mit Avapritinib abgebrochen, sodass sechs Patienten die Behandlung bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts fortführten. Die Gründe waren bei zwei Patienten (16,7 %) eine Progression der Erkrankung, zwei Patienten (16,7 %) zogen ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurück und bei zwei Patienten (16,7 %) handelte sich um eine Entscheidung des Prüfarztes. Vier Patienten (33,3 %) brachen die Studie ab. Die Gründe dafür waren bei drei Patienten (25,0 %) Tod und bei einem Patienten (8,3 %) handelte sich um eine Prüfarztentscheidung [15].

***BLU-285-2405***

Für die Avapritinib-Kohorte wurden Daten der PATHFINDER- und der EXPLORER-Studie zum Datenschnitt der Interimsanalyse vom 20. April 2021 herangezogen. Die Beschreibung der jeweiligen Patientenpopulation erfolgte vorangegangen für die jeweilige Studie. Um die Anforderung der VerfO zu erfüllen, erfolgte ein Zuschnitt auf Patienten mit Prüfarzt-bestätigter AdvSM-Diagnose und vorheriger systemischer Therapie, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg behandelt wurden. Von 176 Patienten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie wurden 79 Patienten in die Analyse eingeschlossen.

Für die BAT-Kohorte wurden Daten von 161 Patienten erhoben. Bei 20 von ihnen (12,4 %) fehlten Daten zu einer wichtigen Kovariate (insbesondere zum ECOG), die für die IPTW als kritisch angesehen wurde, und sie wurden daher aus der Analyse-Population ausgeschlossen. Die Analyse-Population bestand daher aus 141 Patienten der BAT-Kohorte. Um die Anforderung der VerfO zu erfüllen, erfolgte ein Zuschnitt auf Patienten mit vorheriger systemischer Therapie. 73 von 141 Patienten der BAT-Kohorte erhielten mindestens eine systemische Vortherapie und steuerten 104 LOTs zur Analyse bei. Informationen zu Therapieabbrüchen und Studienabbrüchen liegen nicht vor.

**Endpunkte*****PATHFINDER & EXPLORER***

Im Dossier werden die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben, OS), ORR, DOR, TTR, PFS, Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark, Veränderung der Serum-Tryptase-Werte, Veränderung der KIT-D816V-Mutationslast, die Veränderung des Milz- und Lebervolumens, AdvSM-SAF, PGIS, EORTC QLQ-C30 und Sicherheit dargestellt.

***BLU-285-2405***

Im Dossier werden die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben, OS), die DOT und die Veränderung der Serum-Tryptase-Werte des PS-adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt.

Die Endpunkte zum Ansprechen (rwORR, rwDORr rwTTR), TtNtL und Sicherheit (UE) werden nicht berichtet, da für eine Auswertung der genannten Endpunkte keine adäquaten Daten zur Verfügung stehen [10, 11]. Ergebnisse zu dem Endpunkt rwPFS liegen derzeit noch nicht vor.

## Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

### ***PATHFINDER***

Zum Zeitpunkt der präspezifizierten Interimsanalyse am 23. Juni 2020 hatten 18 Studienzentren Patienten eingeschlossen – sieben Zentren in den USA, ein Zentrum in Kanada, drei Zentren in Deutschland, ein Zentrum in Spanien, ein Zentrum in Frankreich, ein Zentrum in Italien, ein Zentrum in den Niederlanden, ein Zentrum in Norwegen, ein Zentrum in Polen und ein Zentrum im Vereinigten Königreich. In der zulassungskonformen Population wurden 18 Patienten (45,0 %) in den USA, ein Patient (2,5 %) in Kanada, 11 Patienten (27,5 %) in Deutschland, zwei Patienten (5,0 %) in Frankreich, drei Patienten (7,5 %) in Spanien, ein Patient (2,5 %) in Italien, ein Patient (2,5 %) in Polen, ein Patient (2,5 %) im Vereinigten Königreich, ein Patient (2,5 %) in den Niederlanden und ein Patient (2,5 %) in Norwegen eingeschlossen [14].

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am 20. April 2021 wurde die Studie in insgesamt 30 Studienzentren durchgeführt, wobei nur 25 Zentren Patienten aufgenommen haben – elf Zentren in den USA, ein Zentrum in Kanada, drei Zentren in Deutschland, zwei Zentren in Frankreich, ein Zentrum in Spanien, zwei Zentren in Italien, ein Zentrum in Polen, ein Zentrum im Vereinigten Königreich, ein Zentrum in Österreich, ein Zentrum in den Niederlanden und ein Zentrum in Norwegen. In der zulassungskonformen Population wurden 26 Patienten (38,8 %) in den USA, ein Patient (1,5 %) in Kanada, 18 Patienten (26,9 %) in Deutschland, fünf Patienten (7,5 %) in Frankreich, fünf Patienten (7,5 %) in Spanien, vier Patienten (6,0 %) in Italien, drei Patienten (4,5 %) in Polen, zwei Patienten (3,0 %) im Vereinigten Königreich, ein Patient (1,5 %) in Österreich, ein Patient (1,5 %) in den Niederlanden und ein Patient (1,5 %) in Norwegen eingeschlossen [15].

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.

### ***EXPLORER***

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am 20. April 2021 wurde die Studie in insgesamt elf Studienzentren durchgeführt, wobei nur zehn Zentren Patienten aufgenommen haben - acht Zentren in den USA und zwei Zentren im Vereinigten Königreich. In der zulassungskonformen Population wurden elf von zwölf Patienten (91,7 %) in den USA eingeschlossen und ein Patient (8,3 %) im Vereinigten Königreich [15].

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.

**BLU-285-2405**

Die Datenerhebung für die BAT-Kohorte der BLU-285-2405-Studie erfolgte in insgesamt sechs Studienzentren (Datenschnitt 04. Oktober 2021) - darunter zwei Zentren in den USA, ein Zentrum im vereinigten Königreich, ein Zentrum in Spanien, ein Zentrum in Österreich und ein Zentrum in Deutschland. Von insgesamt 141 Patienten wurden 29 Patienten (20,6 %) in den USA, ein Patient (0,7 %) im Vereinigten Königreich, 25 Patienten (17,7 %) in Spanien, 13 Patienten (9,2 %) in Österreich und 73 Patienten (51,8 %) in Deutschland eingeschlossen. Eine detaillierte Auflistung pro Studienzentrum ist für die zulassungskonforme Population (mit mind. einer systemischen Vortherapie) nicht verfügbar. 73 der 141 eingeschlossenen Patienten entsprechen der zulassungskonformen Population [10].

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.

**4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-56: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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 |                                       |                         |                                       |
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |   |                                 |                   |                      |                                       |                         |                                       |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | nein <sup>a</sup>                             | nein <sup>a</sup>               | nein <sup>a</sup> | nein <sup>a</sup>    | ja                                    | ja                      | hoch <sup>b</sup>                     |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | nein <sup>a</sup>                             | nein <sup>a</sup>               | nein <sup>a</sup> | nein <sup>a</sup>    | ja                                    | ja                      | hoch <sup>b</sup>                     |
| <b>Vergleichsstudie</b>   |   |                                 |                   |                      |                                       |                         |                                       |
| BLU-285-2405  | nein <sup>c</sup>                             | nein <sup>c</sup>               | nein <sup>c</sup> | nein <sup>c</sup>    | ja                                    | ja                      | hoch <sup>b</sup>                     |
| a: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige nicht randomisierte Studie handelt.   |   |                                 |                   |                      |                                       |                         |                                       |
| b: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. |   |                                 |                   |                      |                                       |                         |                                       |



c: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine retrospektive Beobachtungsstudie handelt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### ***PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der Zulassungsstudie PATHFINDER sowie der supportiven Studie EXPLORER handelt es sich um einarmige, unverblindete Studien, weshalb keine Aussagen zur adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung der Patienten und der behandelten Personen gemacht werden können. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien der PATHFINDER und EXPLORER-Studie stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Der Patientenfluss und die Methodik der Auswertung sind transparent dargestellt.

Bei den Studien handelt es sich um einarmige, unverblindete Phase-I-Studien, die gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten.

### **Vergleichende Studie**

#### ***BLU-285-2405***

Bei der Studie BLU-285-2405 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der Daten aus Patientenakten erhoben wurden, um eine Charakterisierung der aktuellen Versorgungssituation bei Patienten mit AdvSM zu ermöglichen. Aufgrund des Studiendesigns können keine Aussagen zur adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung der Patienten und der behandelten Personen gemacht werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte auf Studienebene. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Der Patientenfluss und die Methodik der Auswertung sind transparent dargestellt.

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive, nicht vergleichende, unverblindete Beobachtungsstudie, die gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und demnach als potenziell hoch verzerrt gilt.

**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.*

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

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Mortalität<br>(Gesamt-<br>überleben) | Morbidität      |      |      |  |                                   |                                      |  |               |      |                      | gesund-<br>heits-<br>bezogene<br>Lebens-<br>qualität | Sicher-<br>heit |                      |
|---|--------------------------------------|-----------------|------|------|--|-----------------------------------|--------------------------------------|--|---------------|------|----------------------|--|-----------------|----------------------|
|   |                                      | An-<br>sprechen | PFS  | DOT  | Knochen-<br>-marks-<br>mast-<br>zellen | Serum-<br>Tryp-<br>tase-<br>Werte | KIT-<br>D816V-<br>Muta-<br>tionslast | Milz-<br>und<br>Leber-<br>volu-<br>men | AdvSM-<br>SAF | PGIS | EORTC<br>QLQ-<br>C30 |  |                 | EORTC<br>QLQ-<br>C30 |
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |                                      |                 |      |      |  |                                   |                                      |  |               |      |                      |  |                 |                      |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-<br>2202)  | ja                                   | ja <sup>a</sup> | ja   | nein | ja                                     | ja                                | ja                                   | ja                                     | ja            | ja   | ja                   | ja <sup>b</sup>                                      | ja <sup>c</sup> | ja <sup>d</sup>      |
| EXPLORER<br>(BLU-285-<br>2101)  | ja                                   | ja <sup>a</sup> | ja   | nein | ja                                     | ja                                | ja                                   | ja                                     | ja            | ja   | ja                   | ja <sup>b</sup>                                      | ja <sup>c</sup> | ja <sup>d</sup>      |
| <b>Vergleichsstudie</b>   |                                      |                 |      |      |  |                                   |                                      |  |               |      |                      |  |                 |                      |
| BLU-285-2405  | ja                                   | nein            | nein | ja   | nein                                   | ja                                | nein                                 | nein                                   | nein          | nein | nein                 | nein   | nein            | nein                 |
| <p>a: Der übergeordnete Endpunkt Ansprechen beinhaltet die Endpunkte ORR, DOR sowie die TTR.</p> <p>b: Der Nutzendimension Morbidität werden Fragen zu den tumorbezogenen Symptomen/Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe und zudem zu den finanziellen Schwierigkeiten der Patienten zugeordnet.</p> <p>c: Der Nutzendimension Lebensqualität werden Fragen zu fünf Funktionsskalen zur Bewertung der körperlichen Funktion, Rollenfunktion sowie zur emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion sowie zum globalen Gesundheitsstatus der Patienten zugeordnet.</p> <p>d: UE beinhaltet eine Übersicht über jegliche UE, UE nach Schweregrad, SUE, UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten, UE, die zum Tod führten, UE von besonderem Interesse (jegliche, nach Schweregrad und SUE).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                      |                 |      |      |  |                                   |                                      |  |               |      |                      |  |                 |                      |

Nachfolgend erfolgt die Vertextung der patientenrelevanten Endpunkte ausschließlich für die Interimsanalyse der noch laufenden PATHFINDER-Studie mit dem Datenschnitt vom 20. April 2021. Ergebnisse der Interimsanalyse der EXPLORER-Studie und gepoolten Analyse ebenfalls mit dem Datenschnitt vom 20. April 2021 werden supportiv dargestellt. Zudem werden Daten der präspezifizierten Interimsanalyse der PATHFINDER-Studie mit dem Datenschnitt vom 23. Juni 2020 ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse der EXPLORER-Studie und der gepoolten Analyse mit dem Datenschnitt von Mai/Juni 2020 sowie alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Alle Ergebnisse zu Avapritinib beziehen sich auf Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie, die mit 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.

#### 4.3.2.3.1 Mortalität (Gesamtüberleben, OS) – 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 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität (Gesamtüberleben, OS)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |   |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-2202)                       | <p>Das OS ist in der PATHFINDER-Studie definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Todeszeitpunkt. Patienten, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung versterben, werden als Ereignis gewertet. Alle Patienten, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag, an dem sie als lebend bekannt sind, zensiert [13]. Das letzte als lebend bekannte Datum ist definiert als das letzte nicht imputierte Datum eines Patientendatensatzes vor oder am Datenstichtag in der klinischen Datenbank. Es kann das Datum der letzten Visite oder des letzten Kontakts sein, an dem der Patient als lebend bekannt war [13].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Das OS wird im Dossier für die Safety-Population, inklusive der AdvSM-Subtypen (ASM, SM-AHN, MCL) berichtet. Das OS wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Angegeben wird die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten, die in die jeweilige Kategorie fallen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Berichtet wird die Anzahl/der Anteil an Patienten mit einem Ereignis, die Anzahl/der Anteil an zensierten Patienten sowie die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in Monaten mit 95 %-KI. Das geschätzte mediane OS mit zweiseitigem 95 %-KI und das 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil werden ebenfalls präsentiert. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet.</p> |
| EXPLORER<br>(BLU-285-2101)                         | <p>Das OS ist in der EXPLORER-Studie definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Todeszeitpunkt. Patienten, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung versterben, werden als Ereignis gewertet. Alle Patienten, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag, an dem sie als lebend bekannt sind, zensiert [16]. Das letzte als lebend bekannte Datum ist definiert als das letzte nicht imputierte Datum eines Patientendatensatzes vor oder am Datenstichtag in der klinischen Datenbank. Es kann das Datum der letzten Visite oder des letzten Kontakts sein, an dem der Patient als lebend bekannt war [16].</p>   |

| Studie                  | Operationalisierung   |
|-------------------------|---|
|                         | <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Das OS wird im Dossier für die Safety-Population, inklusive der AdvSM-Subtypen (ASM, SM-AHN, MCL) berichtet. Das OS wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Angegeben wird die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten, die in die jeweilige Kategorie fallen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Berichtet wird die Anzahl/der Anteil an Patienten mit einem Ereignis, die Anzahl/der Anteil an zensierten Patienten sowie die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in Monaten mit 95 %-KI. Das geschätzte mediane OS mit zweiseitigem 95 %-KI und das 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil werden ebenfalls präsentiert. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet.</p>   |
| <b>Vergleichsstudie</b> |   |
| BLU-285-2405            | <p>Das OS wird für die BAT-Kohorte als das Zeitintervall zwischen dem Beginn jeder in Frage kommenden systemischen Behandlungslinie und dem Tod aufgrund einer beliebigen Ursache definiert. Patienten, die während des Beobachtungszeitraums nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts mit dem teilnehmenden Studienzentrum als zensiert betrachtet. Die Mortalitätsdaten werden gemäß den Aufzeichnungen in den Krankenakten der einzelnen Standorte erhoben [10].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Daten der retrospektiven Studie BLU-285-2405 werden im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt. Das OS wird im Dossier für die IPTW-gewichtete Safety-Population berichtet. Das OS wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Angegeben wird die Anzahl an Patienten (N), die Anzahl der Therapie-linien (LOT), die in die Analyse eingegangen sind, die Anzahl der Patienten, die in die jeweilige Kategorie fallen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Berichtet wird die Anzahl/der Anteil an Patienten mit einem Ereignis, die Anzahl/der Anteil an zensierten Patienten sowie die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in Monaten mit zweiseitigem 95 %-KI. Das geschätzte mediane OS mit zweiseitigem 95 %-KI und 25 % bzw. 75 %-Perzentil sowie das HR mit zweiseitigem 95 %-KI und p-Wert wird ebenfalls präsentiert. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet. Weiterhin wird der Anteil lebender Patienten zu den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60 und entsprechender Log-rank p-Wert dargestellt.</p> |

*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.*

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben, OS)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <b>Vergleichsstudie</b>   |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| BLU-285-2405  | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### ***PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der EXPLORER und PATHFINDER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Der Todeszeitpunkt der Patienten wird sowohl in der EXPLORER als auch der PATHFINDER-Studie unabhängig von subjektiven Einschätzungen der behandelten Personen erhoben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

## Vergleichsstudie

### BLU-285-2405

Bei der Studie BLU-285-2405 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der Daten aus Patientenakten erhoben wurden, um eine Charakterisierung der aktuellen Versorgungssituation bei Patienten mit AdvSM zu ermöglichen. Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive, nicht vergleichende, unverblindete Beobachtungsstudie, die gemäß des 5. Kapitels der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Der Todeszeitpunkt der Patienten wurde aus den Patientenakten entnommen und unabhängig von subjektiven Einschätzungen der behandelten Personen erhoben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

*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.*

## Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### Mortalität (Gesamtüberleben, OS)

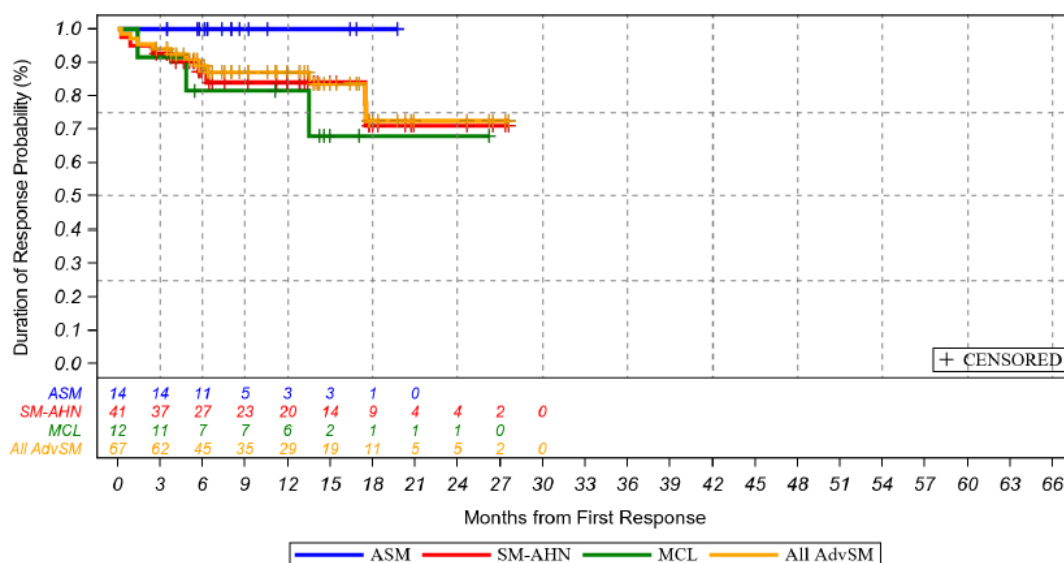
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben, OS)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Safety-Population

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                   |  |   |   |
|---|--------------------------|----|-------------------|--|---|---|
|   | Subtyp                   | N  | Ereignis<br>n (%) | zensierte<br>Studien-<br>teilnehmer<br>n (%) | Nachbeobachtungs-<br>zeit (Monate) <sup>a</sup><br>Median [95 %-KI] | OS (Monate)<br>Median [95 %-KI]<br>25 % bzw. 75 %-<br>Perzentil |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population</b> |                          |    |                   |  |   |   |
| 23. Juni 2020                                       | Gesamt                   | 40 | 4 (10,0)          | 36 (90,0)                                    | 7,1 [5,1; 8,5]  | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                            |
|   | ASM                      | 4  | 0 (0,0)           | 4 (100,0)                                    | 6,8 [3,4; 9,9]  | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                            |
|   | SM-<br>AHN               | 27 | 3 (11,1)          | 24 (88,9)                                    | 8,0 [5,1; 9,9]  | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                            |
|   | MCL                      | 9  | 1 (11,1)          | 8 (88,9)                                     | 5,4 [4,7; 10,8]   | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                            |

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                   |  |   |   |
|--|--------------------------|----|-------------------|--|---|---|
|  | Subtyp                   | N  | Ereignis<br>n (%) | zensierte<br>Studien-<br>teilnehmer<br>n (%) | Nachbeobachtungs-<br>zeit (Monate) <sup>a</sup><br>Median [95 %-KI] | OS (Monate)<br>Median [95 %-KI]<br>25 % bzw. 75 %-<br>Perzentil |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 67 | 11 (16,4)         | 56 (83,6)                                    | 12,0 [8,1; 14,6]  | n. e. [n. e.; n. e.]<br>17,5; n. e.                             |
|  | ASM                      | 14 | 0 (0,0)           | 14 (100,0)                                   | 8,0 [6,1; 10,6]   | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                            |
|  | SM-<br>AHN               | 41 | 8 (19,5)          | 33 (80,5)                                    | 13,4 [9,2; 17,8]  | n. e. [n. e.; n. e.]<br>17,5; n. e.                             |
|  | MCL                      | 12 | 3 (25,0)          | 9 (75,0)                                     | 14,3 [5,4; 17,0]  | n. e. [13,5; n. e.]<br>13,5; n. e.                              |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population</b>  |                          |    |                   |  |   |   |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 12 | 3 (25,0)          | 9 (75,0)                                     | 22,4 [18,2; 26,9]   | n. e. [13,0; n. e.]<br>13,0; n. e.                              |
|  | ASM                      | 1  | 0 (0,0)           | 1 (100,0)                                    | 18,2 [n. e.; n. e.]   | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                            |
|  | SM-<br>AHN               | 7  | 3 (42,9)          | 4 (57,1)                                     | 24,6 [15,2; 46,9]   | n. e. [8,0; n. e.]<br>8,0; n. e.                                |
|  | MCL                      | 4  | 0 (0,0)           | 4 (100,0)                                    | 22,9 [12,7; 29,7]   | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                            |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population</b>   |                          |    |                   |  |   |   |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 79 | 14 (17,7)         | 65 (82,3)                                    | 13,9 [11,1; 16,4]   | n. e. [n. e.; n. e.]<br>17,5; n. e.                             |
|  | ASM                      | 15 | 0 (0,0)           | 15 (100,0)                                   | 8,1 [6,3; 10,6]   | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                            |
|  | SM-<br>AHN               | 48 | 11 (22,9)         | 37 (77,1)                                    | 15,0 [12,0; 18,0]   | n. e. [n. e.; n. e.]<br>17,4; n. e.                             |
|  | MCL                      | 16 | 3 (18,8)          | 13 (81,3)                                    | 14,6 (11,1; 19,7)   | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                            |
| <p>Das OS ist in der EXPLORER-Studie definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Todeszeitpunkt. Patienten, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung versterben, werden als Ereignis gewertet. Alle Patienten, die vor oder am Stichtag der Datenerhebung nicht verstorben sind, werden am letzten Tag – an dem sie als lebend bekannt sind – zensiert.</p> <p>a: Die mediane Nachbeobachtungszeit wird anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet, wobei der OS-Ereignis-/Zensusstatus getauscht wird.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle 99.2.4.1.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |    |                   |  |   |   |



Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten wurde das mediane OS bei Patienten der Safety Population noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 56 von 67 Patienten (83,6 %) am Leben. Betrachtet man die einzelnen Subtypen der AdvSM, wurde das mediane OS ebenfalls noch nicht erreicht. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von acht Monaten waren alle ASM-Patienten am Leben. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,4 bzw. 14,3 Monaten waren 80,5 % der Patienten mit dem Subtyp SM-AHN und 75,0 % der Patienten mit dem Subtyp MCL am Leben (Tabelle 4-60 und Abbildung 4-8). Der Anteil an Patienten mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten beträgt laut der Kaplan-Meier-Analyse für AdvSM-Patienten 86,9 % [95 %-KI: 78,4; 95,5], für ASM 100,0 % [95 %-KI: 100,0; 100,0], für SM-AHN 84,0 % [95 %-KI: 72,1; 95,9] und für MCL 81,5 % [95 %-KI: 58,1; 100,0] [15].



Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Abbildung 15.2.4.1c

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) der PATHFINDER-Studie (Safety Population, Datenschnitt 20. April 2021)

### Vergleichsstudie

Im vorliegenden PS-adjustierten indirekten Vergleich wird eine Behandlung erwachsener Studienteilnehmer mit AdvSM mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich (PATHFINDER- und EXPLORER-Studie, Datenschnitt: 20. April 2021) mit einer Behandlung von erwachsenen Studienteilnehmern mit AdvSM mit BAT (nicht Avapritinib) (retrospektive Studie, BLU-285-2405, Datenschnitt 04. Oktober 2021) verglichen. Die Darstellung der Daten bezieht sich auf die IPTW-gewichtete Analyse-Population. Die Daten zum OS für die ungewichtete Population sind im Studienbericht sowie den statistischen Nachberechnungen dargestellt [10, 11].

**Mortalität (Gesamtüberleben, OS)**

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den IPTW-adjustierten Endpunkt „Gesamtüberleben, OS“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich)

|  | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>BAT</b>                     |
|--|-------------------------------------|--------------------------------|
| <b>ungewichtete Population</b>   |                                     |                                |
| Datenschnitt   | 20. April 2021                      | 04. Oktober 2021               |
| Anzahl der Patienten N <sup>a</sup>  | 79                                  | 73                             |
| Anzahl der Therapielinien (LOT) <sup>b</sup>   | 79                                  | 104                            |
| <b>PS-adjustierter indirekter Vergleich (IPTW-adjustierte<sup>c</sup> Population)</b>  |                                     |                                |
| Anzahl der Patienten N   | 77                                  | 66                             |
| Anzahl der Therapielinien (LOT) <sup>b</sup>   | 77                                  | 96                             |
| <b>Ereignis n (%)<sup>d</sup></b>  |                                     |                                |
| zensierte Patienten, aufgrund des Beginns der Behandlung mit Avapritinib, n (%)  | -                                   | 8 (12,1)                       |
| zensierte Patienten aufgrund eines neuen primären Malignoms nach dem Indexdatum, n (%)   | -                                   | 3 (4,5)                        |
| Nachbeobachtungszeit (Monate)<br>Median [95 %-KI]  | 11,2 [7,5; 15,4]                    | 72,7 [32,8; 109,5]             |
| OS (Monate) <sup>e</sup> , Median [95 %-KI]<br>25 % bzw. 75 %-Perzentil  | n. e. [n. e.; n. e.]<br>17,5; n. e. | 17,2 [14,6; 36,5]<br>9,8; 46,2 |
| HR [95 %-KI] <sup>f</sup><br>p-Wert  | 0,37 [0,18; 0,75]<br><b>0,006</b>   |                                |
| <p>Für die BAT-Kohorte wurde das OS als das Zeitintervall zwischen dem Beginn jeder eingeschlossenen Therapielinie und dem Tod aufgrund einer beliebigen Ursache definiert. Patienten, die bis zum Ende der Studie noch nicht verstorben waren, wurden am Tag des letzten Kontakts zensiert. Bei Avapritinib-Patienten wurde das OS definiert als die Zeit von der ersten Dosis Avapritinib bis zum Tod aus beliebiger Ursache. Patienten, die noch lebten oder nicht mehr zur Nachbeobachtung zur Verfügung standen, wurden zum Datum des letzten bekannten Überlebens zensiert.</p> <p>a: In der Avapritinib-Kohorte gingen alle der 79 eingeschlossenen Patienten in die Analyse ein. In der BAT-Kohorte gingen alle der 73 eingeschlossenen Patienten in die Analyse ein.</p> <p>b: Patienten aus der BAT-Kohorte konnten mehrere Therapielinien beisteuern. Insgesamt 104 Therapielinien wurden von 73 realen Patienten in der ungewichteten BAT-Kohorte beigesteuert.</p> <p>c: Die stabilisierten Gewichte wurden anhand der folgenden Ausgangsmerkmale ermittelt: Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Score, Anämie (Hämoglobin weniger als 10 g/dl), Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl weniger als <math>100 \times 10^9/l</math>), AdvSM-Subtyp, Hautbeteiligung, Leukozytenzahl von <math>\geq 16 \times 10^9/l</math>, Serum-Tryptase-Konzentration von <math>\geq 125</math> ng/ml, Anzahl der mutierten Gene innerhalb des SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R)-Panels, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und vorherige Anwendung von Tyrosinkinasehemmern, Zytostatika, Biologika oder anderen systemischen Therapien. Um die Variabilität zu verringern, wurden die stabilisierten Gewichte auf das 1. und 99. Perzentil begrenzt.</p> <p>d: Todesfälle bei individuellen Patienten.</p> <p>e: Das mediane OS wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> |                                     |                                |

|   | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>BAT</b> |
|---|-------------------------------------|------------|
| <p>f: Zur Modellierung Gesamtüberlebens wurden sowohl ungewichtete als auch IPTW-gewichtete Cox-Proportional-Hazards-Modelle mit einem robusten Sandwich-Varianzschätzer verwendet. Das IPTW-gewichtete Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde zusätzlich um Kovariaten bereinigt, die nach der Gewichtung eine standardisierte Differenz von mehr als 10 % aufwiesen. Dazu gehörten das Geschlecht, die Region, der ECOG-Score, das Vorhandensein einer Thrombozytopenie bei Studienbeginn, eine Leukozytenzahl von <math>\geq 16 \times 10^9/l</math>, eine Serum-Tryptase-Konzentration von <math>\geq 125</math> ng/ml, eine vorangegangene Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie und eine vorangegangene zytotoxische Therapie unter Verwendung eines doppelt robusten Ansatzes. Ein zweiseitiger p-Wert <math>&lt; 0,05</math> wurde als statistisch signifikant ohne Multiplikationsbereinigung angesehen.</p> <p>Quelle: Studienbericht [10] Tabelle 3.1 und statistische Nachberechnungen [11] Tabelle 1.1.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                     |            |

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den IPTW-adjustierten Endpunkt „Gesamtüberleben, OS“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich)

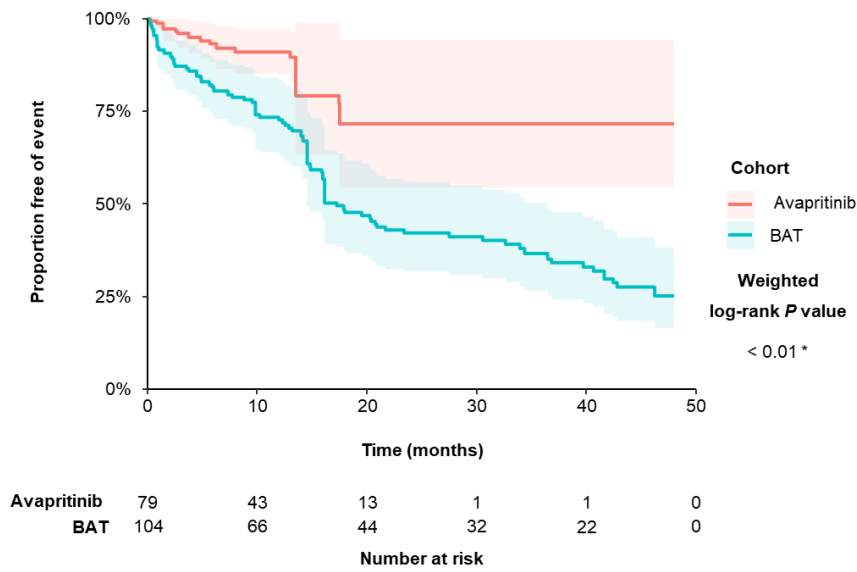
|   | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b>                  | <b>BAT</b>       |   |
|---|--|------------------|---|
| <b>PS-adjustierter indirekter Vergleich (IPTW-adjustiert <sup>a</sup>)</b>  |  |                  |   |
| Datenschnitt  | 20. April 2021                                       | 04. Oktober 2021 | -                                       |
| Anzahl der Patienten N  | 77   | 66               |   |
| Anzahl der Therapielinien (LOT) <sup>b</sup>  | 77   | 96               |   |
|   | <b>Anteil an lebenden Patienten <sup>c</sup> (%)</b> |                  | <b>Log-rank<br/>p-Wert <sup>d</sup></b> |
| 3 Monate  | 96,1 %   | 87,2 %           | 0,189                                   |
| 6 Monate  | 93,3 %   | 81,6 %           | 0,162                                   |
| 9 Monate  | 91,0 %   | 78,2 %           | 0,160                                   |
| 12 Monate   | 91,0 %   | 72,8 %           | 0,079                                   |
| 18 Monate   | 71,6 %   | 47,8 %           | <b>0,040</b>                            |
| 24 Monate   | 71,6 %   | 42,2 %           | <b>0,031</b>                            |
| 30 Monate   | 71,6 %   | 41,2 %           | <b>0,030</b>                            |
| 36 Monate   | 71,6 %   | 36,7 %           | <b>0,030</b>                            |
| 48 Monate   | n. e.  | 24,2 %           | n. e.                                   |
| 60 Monate   | n. e.  | 19,8 %           | n. e.                                   |
| <p>Für die BAT-Kohorte wurde das OS als das Zeitintervall zwischen dem Beginn jeder eingeschlossenen Therapielinie und dem Tod aufgrund einer beliebigen Ursache definiert. Patienten, die bis zum Ende der Studie noch nicht verstorben waren, wurden am Tag des letzten Kontakts zensiert. Bei Avapritinib-Patienten wurde das OS definiert als die Zeit von der ersten Dosis Avapritinib bis zum Tod aus beliebiger Ursache. Patienten, die noch lebten oder nicht mehr zur Nachbeobachtung zur Verfügung standen, wurden zum Datum des letzten bekannten Überlebens zensiert.</p> |  |                  |   |

|   | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>BAT</b> |  |
|---|-------------------------------------|------------|--|
| <p>a: Die stabilisierten Gewichte wurden anhand der folgenden Ausgangsmerkmale ermittelt: Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Score, Anämie (Hämoglobin weniger als 10 g/dl), Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl weniger als <math>100 \times 10^9/l</math>), AdvSM-Subtyp, Hautbeteiligung, Leukozytenzahl von <math>\geq 16 \times 10^9/l</math>, Serum-Tryptase-Konzentration von <math>\geq 125</math> ng/ml, Anzahl der mutierten Gene innerhalb des SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R)-Panels, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und vorherige Anwendung von Tyrosinkinasehemmern, Zytostatika, Biologika oder anderen systemischen Therapien. Um die Variabilität zu verringern, wurden die stabilisierten Gewichte auf das 1. und 99. Perzentil begrenzt.</p> <p>b: Patienten aus der BAT-Kohorte konnten mehrere Therapielinien beisteuern. Insgesamt 104 Therapielinien wurden von 73 realen Patienten in der ungewichteten BAT-Kohorte beigesteuert.</p> <p>c: Die Überlebensraten wurden mithilfe des Nelson-Aalen-Schätzers ermittelt [50, 51].</p> <p>d: Das OS bis zu jedem dieser Zeitpunkte in der IPTW-gewichteten Stichprobe wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mit Log-Rank-Test ermittelt.</p> <p>Quelle: Studienbericht [10]: Tabelle 3.1, Statistische Nachberechnungen [11]: Tabelle 1.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                     |            |  |

Die Darstellung der Daten bezieht sich auf die IPTW-gewichtete Analyse-Population.

Laut einer Kaplan-Meier Analyse beträgt der Anteil an Patienten mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten unter Behandlung mit Avapritinib 91,0 % und unter Behandlung mit BAT (nicht Avapritinib) 72,8 % ( $p = 0,079$ ). Nach 24 Monaten beträgt der geschätzte Anteil an lebenden Patienten unter Behandlung mit Avapritinib 71,6 % und unter Behandlung mit BAT (nicht Avapritinib) 42,2 % und zeigte damit einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,031$ ). Auch nach 36 Monaten zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,030$ ) im Anteil an lebenden Patienten unter Behandlung mit Avapritinib (71,6 %) im Vergleich zur Behandlung mit BAT (nicht Avapritinib) (36,7 %) (Tabelle 4-62).

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,2 Monaten [95 %-KI: 7,5; 15,4] war das mediane OS bei Patienten im Avapritinib-Arm, die mit einer Anfangsdosis von 200 mg täglich behandelt wurden (PATHFINDER- und EXPLORER-Studie) noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 13 von 77 Patienten (16,9 %) verstorben. Das mediane OS in der BLU-285-2405-Studie bei Patienten im BAT-Arm beträgt 17,2 Monate [95 %-KI: 14,6; 36,5] bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72,7 Monaten [95 %-KI: 32,8; 109,5]. Zu diesem Zeitpunkt waren 44 von 66 individuellen Patienten (66,7 %) verstorben. Das Risiko, unter einer Behandlung mit Avapritinib zu versterben, ist somit im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT um ca. 60 % reduziert (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,37 [0,18; 0,75], 0,006) (Tabelle 4-61 und Abbildung 4-9).



Quelle: Statistische Nachberechnungen [11]: Abbildung 1.1

Abbildung 4-9: IPTW-Gewichtete Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS): Avapritinib (200mg) vs. BAT, 2L+

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

**4.3.2.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen****4.3.2.3.3.1 Ansprechen – weitere Untersuchungen****4.3.2.3.3.2.1 Gesamtansprechrates (ORR) – 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 4-63: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtansprechrates (ORR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |   |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-2202)                       | <p>Der Endpunkt ist operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrates (ORR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Hauptanalyse)</li> <li>• Gesamtansprechrates (ORR) bewertet durch Prüferärzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)</li> <li>• Algorithmus-Gesamtansprechrates (ORR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)</li> </ul> <p>Die ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten besten Ansprechen von CR, CRh, PR oder CI nach den mIWG-Kriterien. Die spezifisch für Patienten mit AdvSM angepassten mIWG-Kriterien werden in Tabelle 4-9 und die mIWG-Definition der messbaren C-Findings in Tabelle 4-10 dargestellt. Die Bewertung der ORR erfolgte für die Hauptanalyse durch das RAC. Das RAC besteht aus einer Untergruppe von Prüferärzten und einem unabhängigen zentralen Pathologen unter dem Vorsitz von Dr. Jason Gotlib (Hauptautor der IWG-Kriterien [25]) und dient der Gewährleistung einer einheitlichen und unvoreingenommenen Beurteilung des Ansprechens anhand der mIWG-Kriterien [13].</p> <p>Die ORR bewertet durch die Prüferärzte anhand der mIWG-Kriterien (Tabelle 4-9) (Sensitivitätsanalyse I) basiert auf der Grundlage von Informationen, die lokal am Prüferzentrum gesammelt wurden, einschließlich der Beurteilung der Mastzellen in Knochenmark und Milz- und Leber, Hämatologie und Blutchemie sowie anderer Beurteilungen im Zusammenhang mit Organschäden aufgrund von SM. Die Serum-Tryptase-Werte wurden in einem zentralen Labor bestimmt [13].</p> <p>Bei allen Patienten wurden die an den Prüferzentren entnommenen Knochenmark-Proben zentral von einem unabhängigen Pathologen zu Beginn der Studie zur Diagnose, während und nach der Studie zur Beurteilung des Ansprechens bewertet. CT- oder MRT-Aufnahmen der Milz und Leber wurden zentral von unabhängigen Radiologen überprüft. Die Serum-Tryptase-Werte wurden in einem zentralen Labor gemessen [13].</p> <p>Zusätzlich zu der von den Prüferärzten und dem RAC bewerteten ORR wird ein Computer Algorithmus eingesetzt, um die ORR gemäß den IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) abzuleiten. Dieser Computeralgorithmus nutzt die Quelldaten, die auch das RAC verwendet, einschließlich der vom RAC gestellten Diagnosen. Die Unterschiede zwischen den IWG-Kriterien und den mIWG-Kriterien sind in Tabelle 4-11 dargestellt [13].</p> |

| Studie                  | Operationalisierung   |
|-------------------------|---|
|                         | <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Das Ansprechen anhand der mIWG-Kriterien erfolgte laut Studienprotokoll zu C1D15, C2D1, C3D1, C7D1 und C11D1 und alle sechs Zyklen. Weiterhin zwölf Wochen (<math>\pm</math> 4 Wochen) nach Nachweis einer CR oder PR zur Bestätigung des Ansprechens und vier Wochen nach SM und/oder AHN PD oder klinischer Progression zur Bestätigung der PD. Eine Erhebung zum Ende der Behandlung fand zudem statt, wenn der Patient aus anderen Gründen als PD oder Einleitung einer alternativen zytoreduktiven Therapie abbricht (es sei denn, die Verfahren wurden innerhalb der vorangegangenen 24 Wochen nach Zyklus 11 oder innerhalb der vorangegangenen 16 Wochen durchgeführt, wenn das Ende der Behandlung innerhalb der ersten 11 Zyklen der Studie liegt; in diesem Fall müssen sie nicht wiederholt werden). Zusätzliche Untersuchungen können nach Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden [5].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Im Dossier werden die Ergebnisse der ORR für die RAC-RE-Population, inklusive der AdvSM-Subtypen (ASM, SM-AHN, MCL) berichtet. Angegeben wird die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten, die in die jeweilige Kategorie fallen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Angegeben wird die Anzahl/der Anteil an Patienten, die ein Gesamtansprechen erreicht haben, inklusive zweiseitigem 95%-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson-Methode). Weiterhin die Anzahl/der Anteil an Patienten mit CR, CRh, PR, CI, SD, PD dargestellt.</p>   |
| EXPLORER (BLU-285-2101) | <p>Der Endpunkt ist operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrates (ORR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Hauptanalyse)</li> <li>• Gesamtansprechrates (ORR) bewertet durch Prüfarzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)</li> <li>• Algorithmus-Gesamtansprechrates (ORR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)</li> </ul> <p>Die ORR ist definiert als der Anteil an Patienten mit einer CR, einer CRh, einer PR oder einer CI nach den mIWG-Kriterien (Tabelle 4-9, Tabelle 4-10). Der Anteil an Patienten mit einem Gesamtansprechen wird in der Hauptanalyse durch das RAC bewertet und für die RAC-RE-Population dargestellt. Das RAC besteht aus einer Untergruppe von Prüfarzten und einem unabhängigen zentralen Pathologen unter dem Vorsitz von Dr. Jason Gotlib (Hauptautor der IWG-Kriterien [25]) und dient der Gewährleistung einer einheitlichen und unvoreingenommenen Beurteilung des Ansprechens anhand der mIWG-Kriterien [16].</p> <p>Die ORR bewertet durch die Prüfarzte anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I) basiert auf der Grundlage von Informationen, die lokal am Prüfzentrum gesammelt wurden, einschließlich der Serum-Tryptase-Werte, der Beurteilung der Mastzellen im Knochenmark und Milz- und Leber, Hämatologie und Blutchemie sowie anderer Beurteilungen im Zusammenhang mit Organschäden aufgrund von SM [16]. Die Bewertung der C-Findings anhand der mIWG-Kriterien erfolgte zum Screening, Baseline (D1), an jedem ersten Tag von C1 bis C12, zu D1 jedes geraden Zyklus nach C14 und zum Ende der Behandlung [8].</p> <p>Bei allen Patienten werden die an den Prüfzentren entnommenen Knochenmark-Proben zentral von einem unabhängigen Pathologen zu Beginn der Studie zur Diagnose, während und nach der Studie zur Beurteilung des Ansprechens bewertet. CT- oder MRT-Aufnahmen der Milz und Leber werden zentral von unabhängigen Radiologen überprüft. Die Serum-Tryptase-Werte werden in einem zentralen Labor gemessen [16].</p> |

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
|   | <p>Zusätzlich zu der von den Prüfern und dem RAC bewerteten ORR wird ein Computer Algorithmus eingesetzt, um die ORR gemäß den IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II) abzuleiten. Dieser Computeralgorithmus nutzt die Quelldaten, die auch das RAC verwendet, einschließlich der vom RAC gestellten Diagnosen [16]. Die Unterschiede zwischen den IWG-Kriterien und den mIWG-Kriterien sind in Tabelle 4-11 dargestellt. Der Anteil an Patienten mit einer Algorithmus-ORR wird für die RAC-RE-Population angegeben.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Das Ansprechen anhand der mIWG-Kriterien erfolgte zu C3D1, C7D1, C11D1, C18D1 und alle sechs Zyklen danach sowie am Ende der Behandlung. Bei Patienten mit einem Ansprechen von CR, CRh oder PR wurde das Ansprechen zwölf Wochen nach der Dokumentation des ersten Ansprechens erneut bestätigt. Zusätzliche Visiten können erforderlich gewesen sein, wenn die 12-Wochen-Bestätigung nicht mit einer geplanten Studienvisite zusammenfiel [8].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Im Dossier werden die Ergebnisse der ORR für die RAC-RE-Population, inklusive der AdvSM-Subtypen (ASM, SM-AHN, MCL) berichtet. Angegeben wird die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten, die in die jeweilige Kategorie fallen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Angegeben wird die Anzahl/der Anteil an Patienten, die ein Gesamtansprechen erreicht haben, inklusive zweiseitigem 95%-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson-Methode). Weiterhin die Anzahl/der Anteil an Patienten mit CR, CRh, PR, CI, SD, PD dargestellt.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |

*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.*



Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtansprechrates (ORR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### ***PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der PATHFINDER und EXPLORER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und demnach als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Das Ansprechen gemessen anhand der mIWG- bzw. IWG-Kriterien ist als valide zu bewerten. Die mIWG-Kriterien entsprechen weitgehend den etablierten IWG-Kriterien, einem Standard bei der Beurteilung der ORR bei Patienten mit AdvSM, von dem auch von EMA und FDA ausgehen. Die wesentliche Ergänzung in den mIWG-Kriterien besteht in der Einführung der Kategorie CRh (komplette Remission mit teilweiser Erholung des peripheren Blutbildes). Dies erfolgt analog zum Vorgehen bei anderen hämatologischen Erkrankungen, beispielsweise der AML [24]. Somit ermöglichen die Kriterien eine aussagekräftige Beurteilung des Erfolgs einer Behandlung mit Avapritinib. Der Anteil an Patienten mit einem Gesamtansprechen wird in der Hauptanalyse durch das RAC bewertet. Das RAC besteht aus einer Untergruppe von Prüffärzten und einem unabhängigen zentralen Pathologen unter dem Vorsitz von Dr. Jason Gotlib (Hauptautor der IWG-Kriterien [25]) und dient der Gewährleistung einer einheitlichen und unvoreingenommenen Beurteilung des Ansprechens anhand der mIWG-Kriterien [13, 16]. Die ORR wird damit sowohl in der PATHFINDER als auch der EXPLORER-Studie unabhängig von subjektiven Einschätzungen der behandelten Personen erhoben. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht,

das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

*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.*

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### **Gesamtansprechrates (ORR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien**

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrates (ORR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Daten-schnitt                                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |   |            |              |              |             |              |             |             |
|---|--------------------------|----|---|------------|--------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
|   | Subtyp                   | N  | Gesamt-ansprechen<br>n (%)<br>[95 %-KI] | CR         | CRh          | PR           | CI          | SD           | PD          | n.a.        |
|   |                          |    |   | n (%)      |              |              |             |              |             |             |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), RAC-RE-Population</b> |                          |    |   |            |              |              |             |              |             |             |
| 23. Juni<br>2020                                    | Gesamt                   | 22 | 16 (72,7)<br>[49,8; 89,3]               | 0<br>(0,0) | 3<br>(13,6)  | 7<br>(31,8)  | 6<br>(27,3) | 2<br>(9,1)   | 1<br>(4,5)  | 3<br>(13,6) |
|   | ASM                      | 1  | 1 (100,0)<br>[2,5; 100,0]               | 0<br>(0,0) | 1<br>(100,0) | 0<br>(0,0)   | 0<br>(0,0)  | 0<br>(0,0)   | 0<br>(0,0)  | 0<br>(0,0)  |
|   | SM-AHN                   | 17 | 14 (82,4)<br>[56,6; 96,2]               | 0<br>(0,0) | 2<br>(11,8)  | 6<br>(35,3)  | 6<br>(35,3) | 0<br>(0,0)   | 0<br>(0,0)  | 3<br>(17,6) |
|   | MCL                      | 4  | 1 (25,0)<br>[0,6; 80,6]                 | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0)   | 1<br>(25,0)  | 0<br>(0,0)  | 2<br>(50,0)  | 1<br>(25,0) | 0<br>(0,0)  |
| 20. April<br>2021                                   | Gesamt                   | 47 | 28 (59,6)<br>[44,3; 73,6]               | 1<br>(2,1) | 4<br>(8,5)   | 19<br>(40,4) | 4<br>(8,5)  | 11<br>(23,4) | 2<br>(4,3)  | 6<br>(12,8) |
|   | ASM                      | 8  | 5 (62,5)<br>[24,5; 91,5]                | 0<br>(0,0) | 2<br>(25,0)  | 3<br>(37,5)  | 0<br>(0,0)  | 3<br>(37,5)  | 0<br>(0,0)  | 0<br>(0,0)  |
|   | SM-AHN                   | 29 | 19 (65,5)<br>[45,7; 82,1]               | 1<br>(3,4) | 2<br>(6,9)   | 13<br>(44,8) | 3<br>(10,3) | 4<br>(13,8)  | 1<br>(3,4)  | 5<br>(17,2) |
|   | MCL                      | 10 | 4 (40,0)<br>[12,2; 73,8]                | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0)   | 3<br>(30,0)  | 1<br>(10,0) | 4<br>(40,0)  | 1<br>(10,0) | 1<br>(10,0) |

| Daten-schnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |   |              |             |              |            |              |            |             |
|--|--------------------------|----|---|--------------|-------------|--------------|------------|--------------|------------|-------------|
|  | Subtyp                   | N  | Gesamt-ansprechen<br>n (%)<br>[95 %-KI] | CR           | CRh         | PR           | CI         | SD           | PD         | n.a.        |
|  |                          |    |   | n (%)        |             |              |            |              |            |             |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), RAC-RE-Population</b>  |                          |    |   |              |             |              |            |              |            |             |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 11 | 8 (72,7)<br>[39,0; 94,0]                | 1<br>(9,1)   | 2<br>(18,2) | 5<br>(45,5)  | 0<br>(0,0) | 2<br>(18,2)  | 0<br>(0,0) | 1<br>(9,1)  |
|  | ASM                      | 1  | 1 (100,0)<br>[2,5; 100,0]               | 1<br>(100,0) | 0<br>(0,0)  | 0<br>(0,0)   | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0)   | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0)  |
|  | SM-AHN                   | 6  | 4 (66,7)<br>[22,3; 95,7]                | 0<br>(0,0)   | 2<br>(33,3) | 2<br>(33,3)  | 0<br>(0,0) | 1<br>(16,7)  | 0<br>(0,0) | 1<br>(16,7) |
|  | MCL                      | 4  | 3 (75,0)<br>[19,4; 99,4]                | 0<br>(0,0)   | 0<br>(0,0)  | 3<br>(75,0)  | 0<br>(0,0) | 1<br>(25,0)  | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0)  |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), RAC-RE-Population</b>   |                          |    |   |              |             |              |            |              |            |             |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 58 | 36 (62,1)<br>[48,4; 74,5]               | 2<br>(3,4)   | 6<br>(10,3) | 24<br>(41,4) | 4<br>(6,9) | 13<br>(22,4) | 2<br>(3,4) | 7<br>(12,1) |
|  | ASM                      | 9  | 6 (66,7)<br>[29,9; 92,5]                | 1<br>(11,1)  | 2<br>(22,2) | 3<br>(33,3)  | 0<br>(0,0) | 3<br>(33,3)  | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0)  |
|  | SM-AHN                   | 35 | 23 (65,7)<br>[47,8; 80,9]               | 1<br>(2,9)   | 4<br>(11,4) | 15<br>(42,9) | 3<br>(8,6) | 5<br>(14,3)  | 1<br>(2,9) | 6<br>(17,1) |
|  | MCL                      | 14 | 7 (50,0)<br>[23,0; 77,0]                | 0<br>(0,0)   | 0<br>(0,0)  | 6<br>(42,9)  | 1<br>(7,1) | 5<br>(35,7)  | 1<br>(7,1) | 1<br>(7,1)  |
| Die ORR ist definiert als der Anteil an Patienten mit einer CR, CRh, PR oder einer CI bewertet anhand der mIWG-Kriterien.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle t14.2.1.1f<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                          |    |   |              |             |              |            |              |            |             |

Basierend auf der Beurteilung durch das RAC anhand der mIWG-Kriterien zeigten 28 von 47 AdvSM-Patienten der RAC-RE-Population (59,6 %) [95 %-KI: 44,3; 73,6] ein Gesamtansprechen. Ein Patient (2,1 %) erreichte eine CR, vier Patienten (8,5 %) eine CRh, 19 Patienten (40,4 %) eine PR und vier Patienten (8,5 %) eine CI (Tabelle 4-65).

Fünf ASM-Patienten (62,5 %) erreichten ein Gesamtansprechen, wobei zwei Patienten (25,0 %) ein bestes Ansprechen von CRh erreichten. 19 Patienten (65,5 %) mit SM-AHN erreichten ein Gesamtansprechen, wobei ein Patient (3,4 %) eine CR und zwei Patienten eine CRh erreichten. Vier Patienten des MCL-Subtyps (40,0 %) erreichten ein Gesamtansprechen (Tabelle 4-65).

**Sensitivitätsanalyse I: Gesamtansprechrate (ORR) bewertet durch Prüffärzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtansprechrate (ORR) bewertet durch Prüffärzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Daten-schnitt                                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |  |             |             |              |              |              |            |              |
|---|--------------------------|----|--|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|------------|--------------|
|   | Subtyp                   | N  | Gesamt-ansprechen<br>(n%)<br>[95 %-KI] | CR          | CRh         | PR           | CI           | SD           | PD         | n.a.         |
|   |                          |    |  | n<br>(%)    |             |              |              |              |            |              |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), RAC-RE-Population</b> |                          |    |  |             |             |              |              |              |            |              |
| 23. Juni<br>2020                                    | Gesamt                   | 22 | 12 (54,5)<br>[32,2; 75,6]              | 0<br>(0,0)  | 2<br>(9,1)  | 5<br>(22,7)  | 5<br>(22,7)  | 7<br>(31,8)  | 0<br>(0,0) | 3<br>(13,6)  |
|   | ASM                      | 1  | 0 (0,0)<br>-                           | 0<br>(0,0)  | 0<br>(0,0)  | 0<br>(0,0)   | 0<br>(0,0)   | 0<br>(0,0)   | 0<br>(0,0) | 1<br>(100,0) |
|   | SM-AHN                   | 17 | 11 (64,7)<br>[38,3; 95,8]              | 0<br>(0,0)  | 2<br>(11,8) | 4<br>(23,5)  | 5<br>(29,4)  | 4<br>(23,5)  | 0<br>(0,0) | 2<br>(11,8)  |
|   | MCL                      | 4  | 1 (25,0)<br>[0,6; 80,6]                | 0<br>(0,0)  | 0<br>(0,0)  | 1<br>(25,0)  | 0<br>(0,0)   | 3<br>(75,0)  | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0)   |
| 20. April<br>2021                                   | Gesamt                   | 47 | 27 (57,4)<br>[42,2; 71,7]              | 1<br>(2,1)  | 3<br>(6,4)  | 9<br>(19,1)  | 14<br>(29,8) | 16<br>(34,0) | 0<br>(0,0) | 4<br>(8,5)   |
|   | ASM                      | 8  | 5 (62,5)<br>[24,5; 91,5]               | 0<br>(0,0)  | 0<br>(0,0)  | 1<br>(12,5)  | 4<br>(50,0)  | 3<br>(37,5)  | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0)   |
|   | SM-AHN                   | 29 | 17 (58,6)<br>[38,9; 76,5]              | 1<br>(3,4)  | 2<br>(6,9)  | 5<br>(17,2)  | 9<br>(31,0)  | 9<br>(31,0)  | 0<br>(0,0) | 3<br>(10,3)  |
|   | MCL                      | 10 | 5 (50,0)<br>[18,7; 81,3]               | 0<br>(0,0)  | 1<br>(10,0) | 3<br>(30,0)  | 1<br>(10,0)  | 4<br>(40,0)  | 0<br>(0,0) | 1<br>(10,0)  |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), RAC-RE-Population</b>   |                          |    |  |             |             |              |              |              |            |              |
| 20. April<br>2021                                   | Gesamt                   | 11 | 7 (63,6)<br>[30,8; 89,1]               | 1<br>(9,1)  | 1<br>(9,1)  | 2<br>(27,3)  | 2<br>(18,2)  | 4<br>(36,4)  | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0)   |
|   | ASM                      | 1  | 1 (100,0)<br>[2,5; 100,0]              | 0<br>(0,0)  | 0<br>(0,0)  | 1<br>(100,0) | 0<br>(0,0)   | 0<br>(0,0)   | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0)   |
|   | SM-AHN                   | 6  | 3 (50,0)<br>[11,8; 88,2]               | 1<br>(16,7) | 1<br>(16,7) | 0<br>(0,0)   | 1<br>(16,7)  | 3<br>(50,0)  | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0)   |
|   | MCL                      | 4  | 3 (75,0)<br>[19,4; 99,4]               | 0<br>(0,0)  | 0<br>(0,0)  | 2<br>(50,0)  | 1<br>(25,0)  | 1<br>(25,0)  | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0)   |

| Daten-schnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |  |            |            |              |              |              |            |            |
|--|--------------------------|----|--|------------|------------|--------------|--------------|--------------|------------|------------|
|  | Subtyp                   | N  | Gesamt-ansprechen<br>(n%)<br>[95 %-KI] | CR         | CRh        | PR           | CI           | SD           | PD         | n.a.       |
|  |                          |    |  | n<br>(%)   |            |              |              |              |            |            |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), RAC-RE-Population</b>   |                          |    |  |            |            |              |              |              |            |            |
| 20. April<br>2021  | Gesamt                   | 58 | 34 (58,6)<br>[44,9; 71,4]              | 2<br>(3,4) | 4<br>(6,9) | 12<br>(20,7) | 16<br>(27,5) | 20<br>(34,5) | 0<br>(0,0) | 4<br>(6,9) |
|  | ASM                      | 9  | 6 (66,7)<br>[29,9; 92,5]               | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) | 2<br>(22,2)  | 4<br>(44,4)  | 3<br>(33,3)  | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) |
|  | SM-AHN                   | 35 | 20 (57,1)<br>[39,4; 73,7]              | 2<br>(5,7) | 3<br>(8,6) | 5<br>(14,3)  | 10<br>(28,6) | 12<br>(34,3) | 0<br>(0,0) | 3<br>(8,6) |
|  | MCL                      | 14 | 8 (57,1)<br>[28,9; 82,3]               | 0<br>(0,0) | 1<br>(7,1) | 5<br>(35,7)  | 2<br>(14,3)  | 5<br>(35,7)  | 0<br>(0,0) | 1<br>(7,1) |
| Die ORR ist definiert als der Anteil an Patienten mit einer CR, CRh, PR oder einer CI bewertet anhand der mIWG-Kriterien.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle 35.2.1.2<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                          |    |  |            |            |              |              |              |            |            |

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, ob die Bewertung der ORR anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC, durch eine Bewertung von Prüferärzten, ebenfalls anhand der mIWG-Kriterien bestätigt werden kann.

27 von 47 Patienten mit AdvSM (57,4 %) [95 %-KI: 42,2; 71,7] erreichten ein Gesamtansprechen. Ein Patient (2,1 %) zeigte eine CR, drei Patienten (6,4 %) eine CRh, neun Patienten (19,1 %) eine PR und 14 Patienten (29,8 %) zeigten eine CI (Tabelle 4-66). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

**Sensitivitätsanalyse II: Algorithmus-Gesamtansprechrates (ORR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien**

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Algorithmus-Gesamtansprechrates (ORR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                                       |             |              |             |               |            |            |
|--|--------------------------|----|---------------------------------------|-------------|--------------|-------------|---------------|------------|------------|
|  | Subtyp                   | N  | Gesamtansprechen<br>(n%)<br>[95 %-KI] | CR          | PR           | CI          | SD            | PD         | n.a.       |
|  |                          |    |                                       | n<br>(%)    |              |             |               |            |            |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), RAC-RE-Population</b>                    |                          |    |                                       |             |              |             |               |            |            |
| 23. Juni 2020  | Gesamt                   | 22 | 14 (63,6)<br>[40,7; 82,8]             | 0<br>(0,0)  | 7<br>(31,8)  | 7<br>(31,8) | 7<br>(31,8)   | 0<br>(0,0) | 1<br>(4,5) |
|  | ASM                      | 1  | 1 (100,0)<br>[2,5; 100,0]             | 0<br>(0,0)  | 1<br>(100,0) | 0<br>(0,0)  | 0<br>(0,0)    | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) |
|  | SM-AHN                   | 17 | 11 (64,7)<br>[38,3; 85,8]             | 0<br>(0,0)  | 5<br>(29,4)  | 6<br>(35,3) | 5<br>(29,4)   | 0<br>(0,0) | 1<br>(5,9) |
|  | MCL                      | 4  | 2 (50,0)<br>[6,8; 93,2]               | 0<br>(0,0)  | 1<br>(25,0)  | 1<br>(25,0) | 2<br>(50,0)   | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 46 | 22 (47,8)<br>[32,9; 63,1]             | 2<br>(4,3)  | 17<br>(37,0) | 3<br>(6,5)  | 23<br>(50,0)  | 0<br>(0,0) | 1<br>(2,2) |
|  | ASM                      | 8  | 4 (50,0)<br>[15,7; 84,3]              | 0<br>(0,0)  | 4<br>(50,0)  | 0<br>(0,0)  | 4<br>(50,0)   | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) |
|  | SM-AHN                   | 28 | 14 (50,0)<br>[30,6; 69,4]             | 2<br>(7,1)  | 10<br>(35,7) | 2<br>(7,1)  | 13<br>(46,4)  | 0<br>(0,0) | 1<br>(3,6) |
|  | MCL                      | 10 | 4 (40,0)<br>[12,2; 73,8]              | 0<br>(0,0)  | 3<br>(30,0)  | 1<br>(10,0) | 6<br>(60,0)   | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), RAC-RE-Population</b>                      |                          |    |                                       |             |              |             |               |            |            |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 10 | 6 (60,0)<br>[26,2; 87,8]              | 1<br>(10,0) | 5<br>(50,0)  | 0<br>(0,0)  | 4<br>(40,0)   | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) |
|  | ASM                      | 0  | -                                     | -           | -            | -           | -             | -          | -          |
|  | SM-AHN                   | 6  | 3 (50,0)<br>[11,8; 88,2]              | 0<br>(0,0)  | 3<br>(50,0)  | 0<br>(0,0)  | 3<br>[50,0]   | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) |
|  | MCL                      | 4  | 3 (75,0)<br>[19,4; 99,4]              | 1<br>(25,0) | 2<br>(50,0)  | 0<br>(0,0)  | 1<br>(25,0)   | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), RAC-RE-Population</b> |                          |    |                                       |             |              |             |               |            |            |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 56 | 28 (50,0)<br>[36,3; 63,7]             | 3<br>(5,4)  | 22<br>(39,3) | 3<br>(5,4)  | 27<br>(48,2)  | 0<br>(0,0) | 1<br>(1,8) |
|  | ASM                      | 8  | 4 (50,0)<br>[15,7; 84,3]              | 0<br>(0,0)  | 4<br>(50,0)  | 0<br>(0,0)  | 4<br>(50,0)   | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) |
|  | SM-AHN                   | 34 | 17 (50,0)<br>[32,4; 67,6]             | 2<br>(5,9)  | 13<br>(38,2) | 2<br>(5,9)  | 16<br>(47,11) | 0<br>(0,0) | 1<br>(2,9) |
|  | MCL                      | 14 | 7 (50,0)<br>[23,0; 77,0]              | 1<br>(7,1)  | 5<br>(35,7)  | 1<br>(7,1)  | 7<br>(50,0)   | 0<br>(0,0) | 0<br>(0,0) |

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag) |   |  |          |    |    |    |    |      |
|--|--------------------------|---|--|----------|----|----|----|----|------|
|  | Subtyp                   | N | Gesamt-<br>ansprechen<br>(n%)<br>[95 %-KI] | CR       | PR | CI | SD | PD | n.a. |
|  |                          |   |  | n<br>(%) |    |    |    |    |      |
| <p>Die ORR ist definiert als der Anteil an Patienten mit einer CR, PR oder einer CI bewertet anhand der IWG-Kriterien.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle 14.2.1.4b</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |   |  |          |    |    |    |    |      |

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, ob die Bewertung der ORR anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC durch eine Bewertung mittels Algorithmus auf Basis der IWG-Kriterien bestätigt werden kann.

22 von 47 Patienten mit AdvSM (47,8 %) [95 %-KI: 32,9; 63,1] zeigten ein Gesamtansprechen. Zwei Patienten (4,3 %) zeigten eine CR, 17 Patienten (37,0 %) eine PR und drei Patienten (6,5 %) zeigten eine CI (Tabelle 4-67). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.

**4.3.2.3.2.1.2 Dauer des Ansprechens (DOR) – 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 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „Dauer des Ansprechens (DOR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |  |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-2202)                       | <p>Der Endpunkt ist operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Hauptanalyse)</li> <li>• Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch Prüfarzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)</li> <li>• Algorithmus-Dauer des Ansprechens (DOR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)</li> </ul> <p>Die DOR ist in der PATHFINDER-Studie definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (CR/CRh/PR/CI) bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem LOR oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Ansprechen wird in der Hauptanalyse anhand der mIWG-Kriterien (Tabelle 4-9) basierend auf der Beurteilung des RAC bestimmt. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen (CR/CRh/PR/CI) werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ein Ansprechen zeigen, werden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Beurteilung zensiert [13].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Das Ansprechen anhand der mIWG-Kriterien erfolgte laut Studienprotokoll zu C1D15, C2D1, C3D1, C7D1 und C11D1 und alle sechs Zyklen. Weiterhin zwölf Wochen (<math>\pm</math> 4 Wochen) nach Nachweis einer CR oder PR zur Bestätigung des Ansprechens und vier Wochen nach SM und/oder AHN PD oder klinischer Progression zur Bestätigung der PD. Eine Erhebung zum Ende der Behandlung fand zudem statt, wenn der Patient aus anderen Gründen als PD oder Einleitung einer alternativen zytoreduktiven Therapie abbricht (es sei denn, die Verfahren wurden innerhalb der vorangegangenen 24 Wochen nach Zyklus 11 oder innerhalb der vorangegangenen 16 Wochen durchgeführt, wenn das Ende der Behandlung innerhalb der ersten 11 Zyklen der Studie liegt; in diesem Fall müssen sie nicht wiederholt werden). Zusätzliche Untersuchungen können nach Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden [5].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die RAC-RE-Population, inklusive der AdvSM-Subtypen (ASM, SM-AHN, MCL) berichtet. Angegeben wird die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten, die in die jeweilige Kategorie fallen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Die DOR wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Angegeben wird die Anzahl/der Anteil an Patienten mit einem Ereignis sowie die Anzahl/der Anteil an zensierten Patienten. Die geschätzte mediane DOR in Monaten wird mit zweiseitigem 95 %-KI und 25 %-Perzentil sowie 75 %-Perzentil dargestellt. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet.</p> |
| EXPLORER<br>(BLU-285-2101)                         | <p>Der Endpunkt ist operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Hauptanalyse)</li> <li>• Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch Prüfarzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)</li> </ul>  |



| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Algorithmus-Dauer des Ansprechens (DOR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)</li> </ul> <p>Die DOR ist in der EXPLORER-Studie definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (CR/CRh/PR/CI) bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem LOR oder des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Der Endpunkt wird in der Hauptanalyse anhand der mIWG-Kriterien (Tabelle 4-9) basierend auf der Beurteilung des RAC bestimmt. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen (CR/CRh/PR/CI) werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ein Ansprechen zeigen, werden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung des Ansprechens zensiert [16].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Das Ansprechen anhand der mIWG-Kriterien erfolgte zu C3D1, C7D1, C11D1, C18D1 und alle sechs Zyklen danach sowie am Ende der Behandlung. Bei Patienten mit einem Ansprechen von CR, CRh oder PR wurde das Ansprechen zwölf Wochen nach der Dokumentation des ersten Ansprechens erneut bestätigt. Zusätzliche Visiten können erforderlich gewesen sein, wenn die 12-Wochen-Bestätigung nicht mit einer geplanten Studienvisite zusammenfiel [8].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die RAC-RE-Population, inklusive der AdvSM-Subtypen (ASM, SM-AHN, MCL) berichtet. Angegeben wird die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten, die in die jeweilige Kategorie fallen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Die DOR wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Angegeben wird die Anzahl/der Anteil an Patienten mit einem Ereignis sowie die Anzahl/der Anteil an zensierten Patienten. Die geschätzte mediane DOR in Monaten wird mit zweiseitigem 95 %-KI und 25 %-Perzentil sowie 75 %-Perzentil dargestellt. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |

*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.*

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### ***PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der PATHFINDER und EXPLORER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Die DOR wird sowohl in der PATHFINDER als auch der EXPLORER-Studie anhand der mIWG-Kriterien basierend auf der Beurteilung des RAC bestimmt. Das RAC besteht aus einer Untergruppe von Prüfärzten und einem unabhängigen zentralen Pathologen unter dem Vorsitz von Dr. Jason Gotlib (Hauptautor der IWG-Kriterien [25]) und dient der Gewährleistung einer einheitlichen und unvoreingenommenen Beurteilung des Ansprechens anhand der mIWG-Kriterien [13, 16]. Die DOR wird in der Hauptanalyse damit unabhängig von subjektiven Einschätzungen der behandelnden Personen erhoben. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

*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.*

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

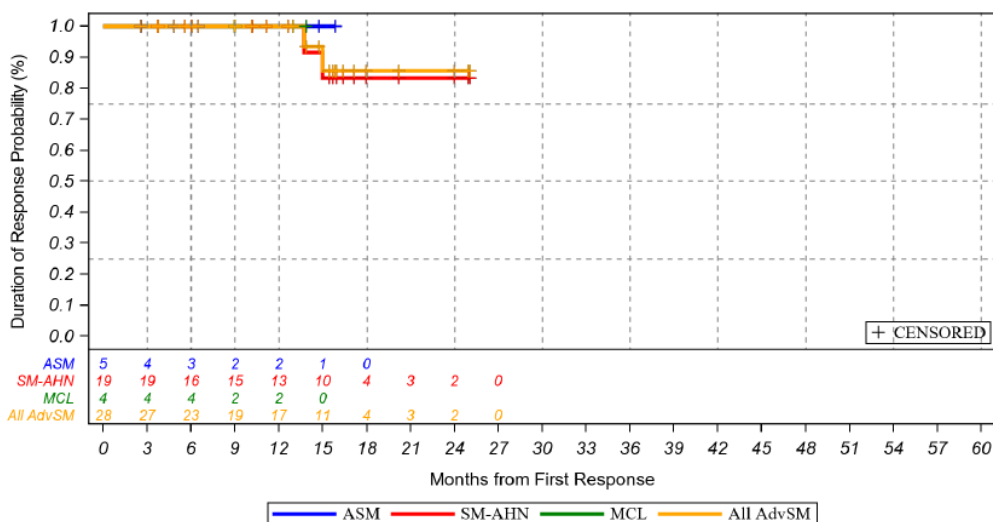
#### ***Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien***

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                   |   |  |
|---|--------------------------|----|-------------------|---|--|
|   | Subtyp                   | N  | Ereignis<br>n (%) | zensierte Studien-<br>teilnehmer<br>n (%) | DOR (Monate)<br>Median [95 %-KI]<br>25 % bzw. 75 %-Perzentil |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), RAC-RE-Population</b> |                          |    |                   |   |  |
| 23. Juni 2020                                       | Gesamt                   | 16 | 0 (0,0)           | 16 (100,0)                                | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                              |
|   | ASM                      | 1  | 0 (0,0)           | 1 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                              |
|   | SM-AHN                   | 14 | 0 (0,0)           | 14 (100,0)                                | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                              |
|   | MCL                      | 1  | 0 (0,0)           | 1 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                              |
| 20. April 2021                                      | Gesamt                   | 28 | 2 (7,1)           | 26 (92,9)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                              |
|   | ASM                      | 5  | 0 (0,0)           | 5 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                              |
|   | SM-AHN                   | 19 | 2 (10,5)          | 17 (89,5)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                              |
|   | MCL                      | 4  | 0 (0,0)           | 4 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                              |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), RAC-RE-Population</b>   |                          |    |                   |   |  |
| 20. April 2021                                      | Gesamt                   | 8  | 1 (12,5)          | 7 (87,5)                                  | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                              |
|   | ASM                      | 1  | 0 (0,0)           | 1 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                              |
|   | SM-AHN                   | 4  | 1 (25,0)          | 3 (75,0)                                  | n. e. [11,2; n. e.]<br>n. e.; n. e.                          |
|   | MCL                      | 3  | 0 (0,0)           | 3 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                              |

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                |                                   |   |
|---|--------------------------|----|----------------|-----------------------------------|---|
|   | Subtyp                   | N  | Ereignis n (%) | zensierte Studienteilnehmer n (%) | DOR (Monate)<br>Median [95 %-KI<br>25 % bzw. 75 %-Perzentil |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), RAC-RE-Population</b>  |                          |    |                |                                   |   |
| 20. April 2021  | Gesamt                   | 36 | 3 (8,3)        | 33 (91,7)                         | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                             |
|   | ASM                      | 6  | 0 (0,0)        | 6 (100,0)                         | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                             |
|   | SM-AHN                   | 23 | 3 (13,0)       | 20 (87,0)                         | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                             |
|   | MCL                      | 7  | 0 (0,0)        | 7 (100,0)                         | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                             |
| <p>Die DOR ist definiert als die Zeit in Monaten vom ersten dokumentierten Ansprechen bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression/LOR oder dem Tod durch jeglichen Grund, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen sind von dieser Analyse ausgeschlossen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ein Ansprechen zeigen, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten gültigen Bewertung zensiert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle 14.2.2.1b</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |    |                |                                   |   |

Basierend auf der Beurteilung durch das RAC anhand der mIWG-Kriterien (RAC-RE-Population) wurden 26 von 28 Patienten mit AdvSM (92,9 %) zensiert. Somit zeigten fast alle Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ein Ansprechen. Die mediane DOR wurde noch nicht erreicht. Die zwei Patienten (7,1 %) bei denen ein Ereignis auftrat, wurden beide dem Subtyp SM-AHN zugeordnet (Tabelle 4-70 und Abbildung 4-10).



Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Abbildung 15.2.2.1b

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021)

**Sensitivitätsanalyse I: Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch Prüffärzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)**

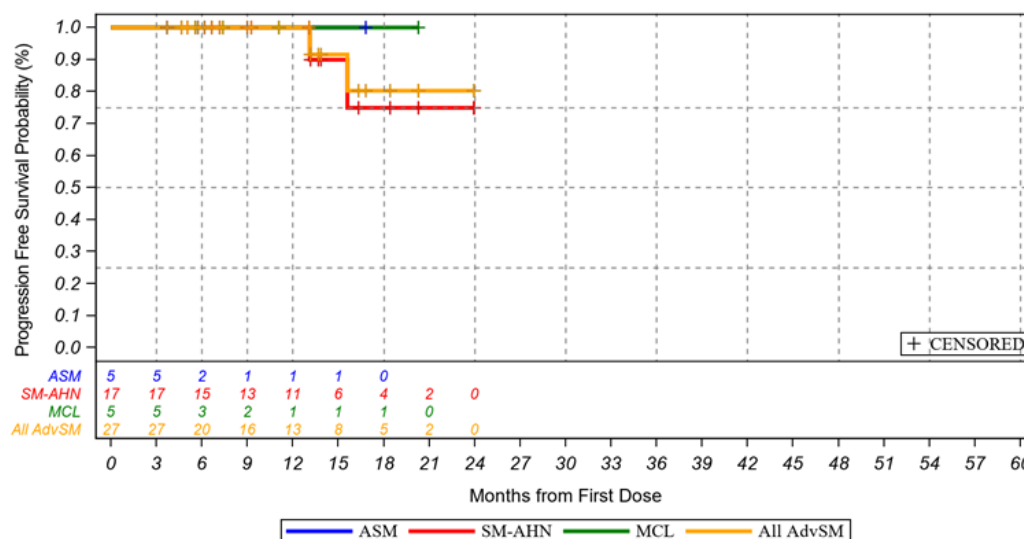
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch Prüffärzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                   |   |  |
|--|--------------------------|----|-------------------|---|--|
|  | Subtyp                   | N  | Ereignis<br>n (%) | zensierte Studien-<br>teilnehmer<br>n (%) | DOR (Monate)<br>Median [95 %-KI]<br>25 % bzw. 75 %-<br>Perzentil |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), RAC-RE-Population</b>                    |                          |    |                   |   |  |
| 23. Juni 2020  | Gesamt                   | 12 | 0 (0,0)           | 12 (100,0)                                | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|  | ASM                      | 0  | -                 | -   | -  |
|  | SM-AHN                   | 11 | 0 (0,0)           | 11 (100,0)                                | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|  | MCL                      | 1  | 0 (0,0)           | 1 (100,0)                                 | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 27 | 2 (7,4)           | 25 (92,6)                                 | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|  | ASM                      | 5  | 0 (0,0)           | 5 (100,0)                                 | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|  | SM-AHN                   | 17 | 2 (11,8)          | 15 (88,2)                                 | n. e. [15,6; n. e.]<br>n. e.; n. e.                              |
|  | MCL                      | 5  | 0 (0,0)           | 5 (100,0)                                 | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), RAC-RE-Population</b>                      |                          |    |                   |   |  |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 7  | 2 (28,6)          | 5 (71,4)                                  | n. e. [7,7; n. e.]<br>11,2; n. e.                                |
|  | ASM                      | 1  | 0 (0,0)           | 1 (100,0)                                 | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|  | SM-AHN                   | 3  | 1 (33,3)          | 2 (66,7)                                  | n. e. [11,2; n. e.]<br>11,2; n. e.                               |
|  | MCL                      | 3  | 1 (33,3)          | 2 (66,7)                                  | n. e. [7,7; n. e.]<br>7,7; n. e.                                 |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), RAC-RE-Population</b> |                          |    |                   |   |  |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 34 | 4 (11,8)          | 30 (88,2)                                 | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|  | ASM                      | 6  | 0 (0,0)           | 6 (100,0)                                 | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|  | SM-AHN                   | 20 | 3 (15,0)          | 17 (85,0)                                 | n. e. [15,6; n. e.]<br>15,6; n. e.                               |
|  | MCL                      | 8  | 1 (12,5)          | 7 (87,5)                                  | n. e. [7,7; n. e.]<br>n. e.; n. e.                               |

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag) |   |                |                                   |  |
|--|--------------------------|---|----------------|-----------------------------------|--|
|  | Subtyp                   | N | Ereignis n (%) | zensierte Studienteilnehmer n (%) | DOR (Monate)<br>Median [95 %-KI]<br>25 % bzw. 75 %-Perzentil |
| <p>Die DOR ist definiert als die Zeit in Monaten vom ersten dokumentierten Ansprechen bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression/LOR oder dem Tod durch jeglichen Grund, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen sind von dieser Analyse ausgeschlossen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ein Ansprechen zeigen, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten gültigen Bewertung zensiert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle 35.2.2.2</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |   |                |                                   |  |

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, ob die Bewertung der DOR anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC durch eine Bewertung von Prüffärzten, ebenfalls anhand der mIWG-Kriterien bestätigt werden kann.

Es wurden 25 von 27 AdvSM-Patienten (92,6 %) zensiert. Somit zeigten fast alle Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ein Ansprechen. Die mediane DOR wurde noch nicht erreicht. Die zwei Patienten (7,4 %) bei denen ein Ereignis auftrat, wurden beide dem Subtyp SM-AHN zugeordnet (Tabelle 4-71 und Abbildung 4-11). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.



Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Abbildung 35.2.2.2

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR) bewertet durch Prüffärzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021)

**Sensitivitätsanalyse II: Algorithmus-Dauer des Ansprechens (DOR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien**

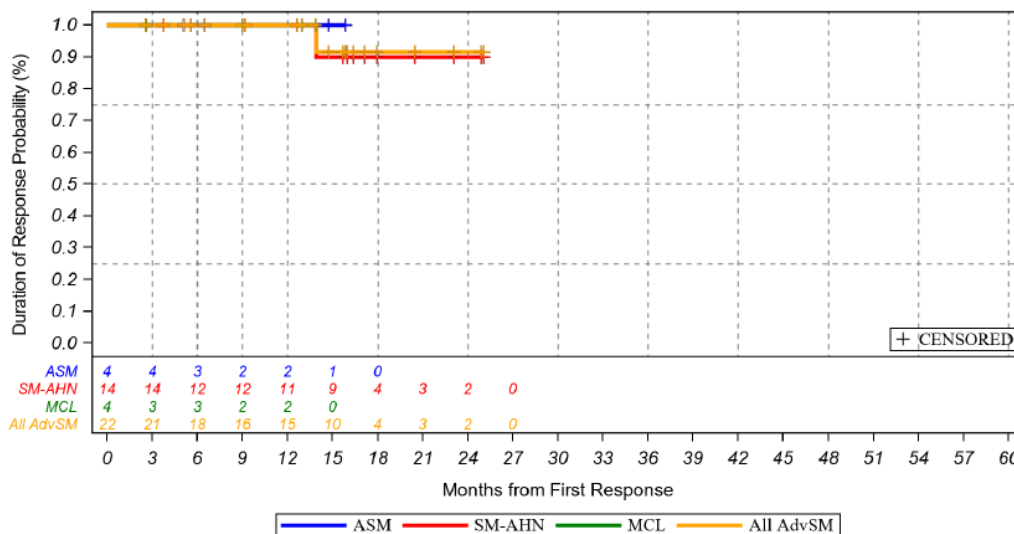
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Algorithmus-Dauer des Ansprechens (DOR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                   |   |  |
|--|--------------------------|----|-------------------|---|--|
|  | Subtyp                   | N  | Ereignis<br>n (%) | zensierte Studien-<br>teilnehmer<br>n (%) | DOR (Monate)<br>Median [95 %-KI]<br>25 % bzw. 75 %-<br>Perzentil |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), RAC-RE-Population</b>                    |                          |    |                   |   |  |
| 23. Juni 2020  | Gesamt                   | 14 | 0 (0,0)           | 14 (100,0)                                | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
|  | ASM                      | 1  | 0 (0,0)           | 1 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
|  | SM-AHN                   | 11 | 0 (0,0)           | 11 (100,0)                                | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
|  | MCL                      | 2  | 0 (0,0)           | 2 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 22 | 1 (4,5)           | 21 (95,5)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
|  | ASM                      | 4  | 0 (0,0)           | 4 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
|  | SM-AHN                   | 14 | 1 (7,1)           | 13 (92,9)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
|  | MCL                      | 4  | 0 (0,0)           | 4 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), RAC-RE-Population</b>                      |                          |    |                   |   |  |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 6  | 0 (0,0)           | 6 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
|  | ASM                      | 0  | -                 | -   | -  |
|  | SM-AHN                   | 3  | 0 (0,0)           | 3 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
|  | MCL                      | 3  | 0 (0,0)           | 3 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), RAC-RE-Population</b> |                          |    |                   |   |  |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 28 | 1 (3,6)           | 27 (96,4)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
|  | ASM                      | 4  | 0 (0,0)           | 4 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
|  | SM-AHN                   | 17 | 1 (5,9)           | 16 (94,1)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |
|  | MCL                      | 7  | 0 (0,0)           | 7 (100,0)                                 | n. e [n. e; n. e]<br>n. e; n. e                                  |

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |   |                |                                   |  |
|---|--------------------------|---|----------------|-----------------------------------|--|
|   | Subtyp                   | N | Ereignis n (%) | zensierte Studienteilnehmer n (%) | DOR (Monate)<br>Median [95 %-KI]<br>25 % bzw. 75 %-Perzentil |
| <p>Die DOR ist definiert als die Zeit in Monaten vom ersten dokumentierten Ansprechen bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression/LOR oder dem Tod durch jeglichen Grund, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen sind von dieser Analyse ausgeschlossen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ein Ansprechen zeigen, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten gültigen Bewertung zensiert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle 14.2.2.7b</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |   |                |                                   |  |

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, ob die Bewertung der DOR anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC durch eine Bewertung mittels Algorithmus auf Basis der IWG-Kriterien bestätigt werden kann.

Es wurden 21 von 22 AdvSM-Patienten der RAC-RE-Population (95,5 %) zensiert. Somit zeigten fast alle Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ein Ansprechen. Die mediane DOR wurde noch nicht erreicht. Bei einem Patienten (4,5 %) trat ein Ereignis auf. Dieser Patient gehörte der SM-AHN Subpopulation an (Tabelle 4-72 und Abbildung 4-12). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.



Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Abbildung 15.2.2.7b

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Algorithmus-Dauer des Ansprechens (DOR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse IV)“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021)



**4.3.2.3.2.1.3 Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – 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 4-73: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |   |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-2202)                       | <p>Der Endpunkt ist operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch das RAC /CR/CRh/PR/CI anhand der mIWG-Kriterien (Hauptanalyse)</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch Prüfer/Prüferinnen /CR/CRh/PR/CI anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)</li> <li>• Algorithmus-Zeit bis zum Ansprechen (TTR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)</li> </ul> <p>Die TTR ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen eines Ansprechens (CR/CRh/PR/CI). Der Endpunkt wird in der Hauptanalyse anhand der mIWG-Kriterien (Tabelle 4-9) basierend auf der Beurteilung des RAC bestimmt. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen [13].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Das Ansprechen anhand der mIWG-Kriterien erfolgte laut Studienprotokoll zu C1D15, C2D1, C3D1, C7D1 und C11D1 und alle sechs Zyklen. Weiterhin zwölf Wochen (<math>\pm</math> 4 Wochen) nach Nachweis einer CR oder PR zur Bestätigung des Ansprechens und vier Wochen nach SM und/oder AHN PD oder klinischer Progression zur Bestätigung der PD. Eine Erhebung zum Ende der Behandlung fand zudem statt, wenn der Patient aus anderen Gründen als PD oder Einleitung einer alternativen zytoreduktiven Therapie abbricht (es sei denn, die Verfahren wurden innerhalb der vorangegangenen 24 Wochen nach Zyklus 11 oder innerhalb der vorangegangenen 16 Wochen durchgeführt, wenn das Ende der Behandlung innerhalb der ersten 11 Zyklen der Studie liegt; in diesem Fall müssen sie nicht wiederholt werden). Zusätzliche Untersuchungen können nach Ermessen des Prüfer/Prüferinnen durchgeführt werden [5].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die RAC-RE-Population, inklusive der AdvSM-Subtypen (ASM, SM-AHN, MCL) berichtet. Die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), werden berichtet. Die Zeit bis zum Ansprechen wird als Mittelwert (Monate) mit Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum dargestellt.</p> |
| EXPLORER<br>(BLU-285-2101)                         | <p>Der Endpunkt ist operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch das RAC /CR/CRh/PR/CI anhand der mIWG-Kriterien (Hauptanalyse)</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch Prüfer/Prüferinnen /CR/CRh/PR/CI anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)</li> <li>• Algorithmus-Zeit bis zum Ansprechen (TTR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)</li> </ul> <p>Die TTR ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen eines Ansprechens (CR/CRh/PR/CI). Der Endpunkt wird in der Hauptanalyse anhand der mIWG-Kriterien (Tabelle 4-9) basierend auf der Beurteilung des RAC bestimmt. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen [16].</p>   |

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
|   | <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Das Ansprechen anhand der mIWG-Kriterien erfolgte zu C3D1, C7D1, C11D1, C18D1 und alle sechs Zyklen danach sowie am Ende der Behandlung. Bei Patienten mit einem Ansprechen von CR, CRh oder PR wurde das Ansprechen zwölf Wochen nach der Dokumentation des ersten Ansprechens erneut bestätigt. Zusätzliche Visiten können erforderlich gewesen sein, wenn die 12-Wochen-Bestätigung nicht mit einer geplanten Studienvisite zusammenfiel [8].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die RAC-RE-Population, inklusive der AdvSM-Subtypen (ASM, SM-AHN, MCL) berichtet. Die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), werden berichtet. Die TTR wird als Mittelwert (Monate) mit Standardabweichung sowie Median mit Minimum und Maximum dargestellt.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |

*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.*

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

**Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel*****PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der PATHFINDER und EXPLORER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Die TTR wird sowohl in der PATHFINDER als auch der EXPLORER-Studie anhand der mIWG-Kriterien basierend auf der Beurteilung des RAC bestimmt. Das RAC besteht aus einer Untergruppe von Prüfarzten und einem unabhängigen zentralen Pathologen unter dem Vorsitz von Dr. Jason Gotlib (Hauptautor der IWG-Kriterien [25]) und dient der Gewährleistung einer einheitlichen und unvoreingenommenen Beurteilung des Ansprechens anhand der mIWG-Kriterien [13, 16]. Die TTR wird damit in der Hauptanalyse unabhängig von subjektiven Einschätzungen der behandelnden Personen erhoben. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

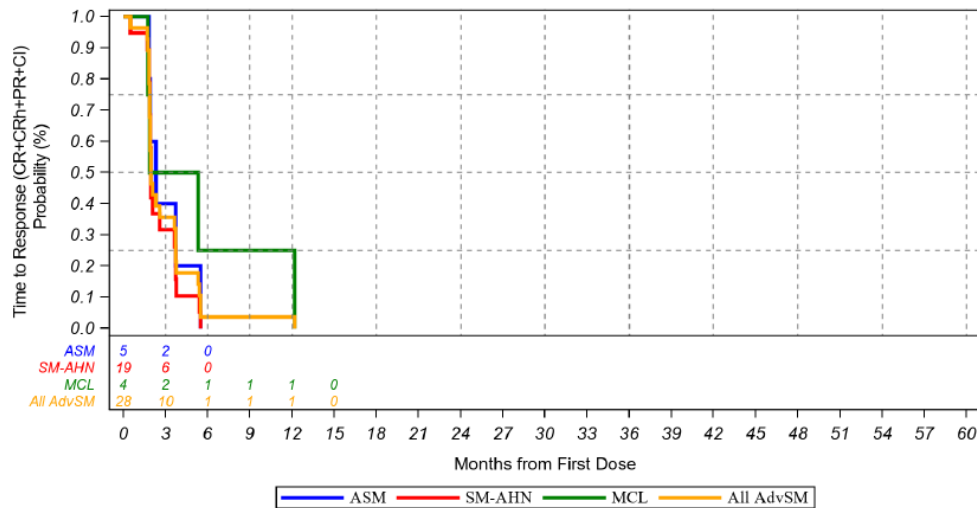
*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

**Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien**

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                 |                    |
|--|--------------------------|----|-----------------|--------------------|
|  | Subtyp                   | N  | TTR (Monate)    |                    |
|  |                          |    | Mittelwert (SD) | Median [Min, Max]  |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), RAC-RE-Population</b>  |                          |    |                 |                    |
| 23. Juni 2020  | Gesamt                   | 16 | 3,64 (3,064)    | 2,33 [0,5; 12,2]   |
|  | ASM                      | 1  | 3,71 (-)        | 3,71 [3,7; 3,7]    |
|  | SM-AHN                   | 14 | 3,02 (2,192)    | 2,02 [0,5; 9,3]    |
|  | MCL                      | 1  | 12,19 (-)       | 12,19 [12,2; 12,2] |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 28 | 3,07 (2,248)    | 1,94 [0,5; 12,2]   |
|  | ASM                      | 5  | 3,04 (1,565)    | 2,30 [1,8; 5,5]    |
|  | SM-AHN                   | 19 | 2,62 (1,320)    | 1,94 [0,5; 5,5]    |
|  | MCL                      | 4  | 5,28 (4,894)    | 3,60 [1,7; 12,2]   |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), RAC-RE-Population</b>  |                          |    |                 |                    |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 8  | 7,70 (8,631)    | 6,05 [0,3; 26,7]   |
|  | ASM                      | 1  | 9,30 (-)        | 9,30 [9,3; 9,3]    |
|  | SM-AHN                   | 4  | 7,92 (12,592)   | 2,32 [0,3; 26,7]   |
|  | MCL                      | 3  | 6,87 (4,524)    | 9,46 [1,6; 9,5]    |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), RAC-RE-Population</b>   |                          |    |                 |                    |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 36 | 4,10 (4,754)    | 2,02 [0,3; 26,7]   |
|  | ASM                      | 6  | 4,08 (2,912)    | 3,01 [1,8; 9,3]    |
|  | SM-AHN                   | 23 | 3,54 (5,222)    | 1,94 [0,3; 26,7]   |
|  | MCL                      | 7  | 5,96 (4,418)    | 5,32 [1,6; 12,2]   |
| Die TTR ist definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen eines Ansprechens (CR/CRh/PR/CI). Patienten ohne bestätigtes Ansprechen sind von dieser Analyse ausgeschlossen. |                          |    |                 |                    |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle 99.2.2.4.1   |                          |    |                 |                    |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  |                          |    |                 |                    |

Basierend auf der Beurteilung durch das RAC anhand der mIWG-Kriterien beträgt der Mittelwert der TTR 3,07 Monate (SD = 2,248) für Patienten mit AdvSM (RAC-RE-Population). Die mediane TTR beträgt bei Patienten mit AdvSM 1,94 Monate (Spanne = 0,5 - 12,2). Für Patienten mit ASM beträgt die mediane TTR 2,30 Monate (Spanne = 1,8 - 5,5), für Patienten mit SM-AHN 1,94 Monate (Spanne = 0,5 - 5,5) und für Patienten mit MCL 3,60 Monate (Spanne = 1,7 - 12,2) (Tabelle 4-75 und Abbildung 4-13).



Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Abbildung 35.2.2.6

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch das RAC (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021)

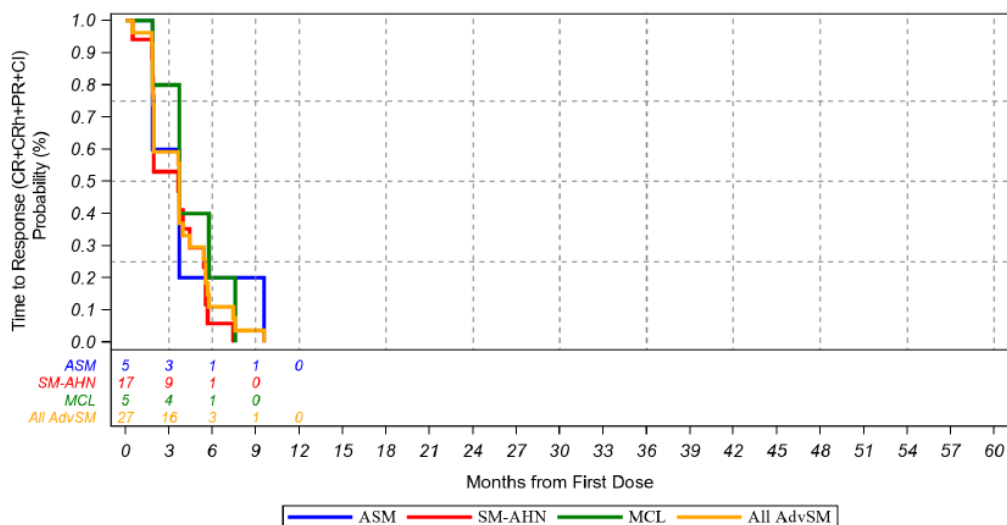
**Sensitivitätsanalyse I: Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch Prüferärzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien**

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch Prüferärzte (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                 |                   |
|--|--------------------------|----|-----------------|-------------------|
|  | Subtyp                   | N  | TTR (Monate)    |                   |
|  |                          |    | Mittelwert (SD) | Median [Min, Max] |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), RAC-RE-Population</b>  |                          |    |                 |                   |
| 23. Juni 2020  | Gesamt                   | 12 | 3,06 (1,324)    | 2,79 [1,8; 5,7]   |
|  | ASM                      | 0  | -               | -                 |
|  | SM-AHN                   | 11 | 2,82 (1,069)    | 1,94 [1,8; 4,4]   |
|  | MCL                      | 1  | 5,75 (-)        | 5,75 [5,7; 5,7]   |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 27 | 3,80 (2,183)    | 3,71 [0,5; 9,6]   |
|  | ASM                      | 5  | 4,15 (3,163)    | 3,71 [1,9; 9,6]   |
|  | SM-AHN                   | 17 | 3,48 (1,935)    | 3,65 [0,5; 7,5]   |
|  | MCL                      | 5  | 4,53 (2,179)    | 3,75 [1,9; 7,6]   |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), RAC-RE-Population</b>  |                          |    |                 |                   |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 7  | 4,23 (4,173)    | 1,87 [1,6; 11,3]  |
|  | ASM                      | 1  | 9,30 (-)        | 9,30 [9,3; 9,3]   |
|  | SM-AHN                   | 3  | 1,86 (0,019)    | 1,87 [1,8; 1,9]   |
|  | MCL                      | 3  | 4,92 (5,502)    | 1,84 [1,6; 11,3]  |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), RAC-RE-Population</b>   |                          |    |                 |                   |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 34 | 3,89 (2,637)    | 3,68 [0,5; 11,3]  |
|  | ASM                      | 6  | 5,00 (3,525)    | 3,71 [1,9; 9,6]   |
|  | SM-AHN                   | 20 | 3,24 (1,873)    | 1,95 [0,5; 7,5]   |
|  | MCL                      | 8  | 4,67 (3,377)    | 3,73 [1,6; 11,3]  |
| Die TTR ist definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen eines Ansprechens (CR/CRh/PR/CI). Patienten ohne bestätigtes Ansprechen sind von dieser Analyse ausgeschlossen. |                          |    |                 |                   |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle 35.2.2.7   |                          |    |                 |                   |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  |                          |    |                 |                   |

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, ob die Bewertung der TTR anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC durch eine Bewertung von Prüferärzten, ebenfalls anhand der mIWG-Kriterien bestätigt werden kann.

Der Mittelwert der TTR beträgt bei Patienten mit AdvSM 3,80 Monate (SD = 2,183). Die mediane TTR beträgt 3,71 Monate (Spanne = 0,5 - 9,6). (Tabelle 4-76 und Abbildung 4-14). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.



Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Abbildung 35.2.2.7

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR) bewertet durch Prüfer (CR/CRh/PR/CI) anhand der mIWG-Kriterien“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021)

**Sensitivitätsanalyse II: Algorithmus-Zeit bis zum Ansprechen (TTR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien**

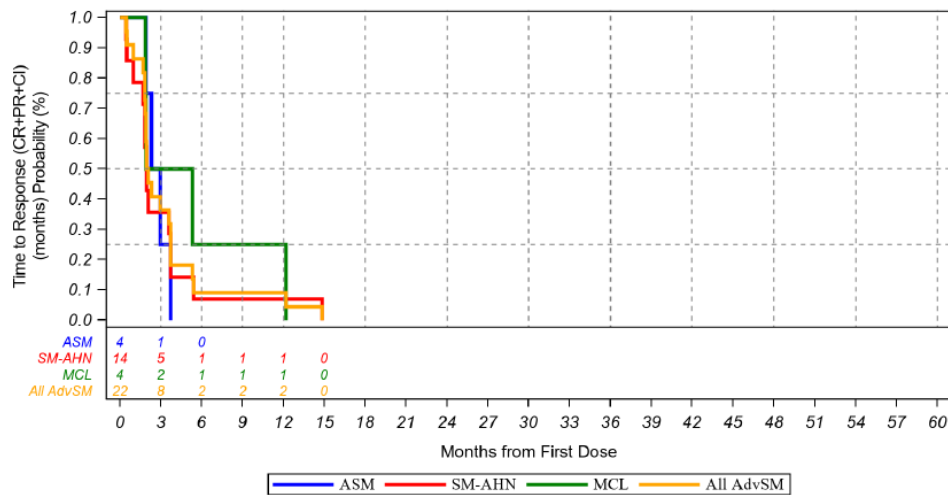
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Algorithmus-Zeit bis zum Ansprechen (TTR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                 |                   |
|--|--------------------------|----|-----------------|-------------------|
|  | Subtyp                   | N  | TTR (Monate)    |                   |
|  |                          |    | Mittelwert (SD) | Median [Min, Max] |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), RAC-RE-Population</b>  |                          |    |                 |                   |
| 23. Juni 2020  | Gesamt                   | 14 | 3,13 (2,985)    | 2,02 [0,4; 12,2]  |
|  | ASM                      | 1  | 3,71 (-)        | 3,71 [3,7; 3,7]   |
|  | SM-AHN                   | 11 | 2,37 (1,597)    | 1,94 [0,4; 5,6]   |
|  | MCL                      | 2  | 7,05 (7,271)    | 7,05 [1,9; 12,2]  |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 22 | 3,49 (3,523)    | 2,02 [0,4; 14,8]  |
|  | ASM                      | 4  | 2,72 (0,792)    | 2,63 [1,9; 3,7]   |
|  | SM-AHN                   | 14 | 3,18 (3,626)    | 1,94 [0,4; 14,8]  |
|  | MCL                      | 4  | 5,32 (4,855)    | 3,61 [1,9; 12,2]  |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), RAC-RE-Population</b>  |                          |    |                 |                   |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 6  | 10,24 (14,044)  | 6,13 [0,3; 37,7]  |
|  | ASM                      | 0  | -               | -                 |
|  | SM-AHN                   | 3  | 13,61 (20,940)  | 2,79 [0,3; 37,7]  |
|  | MCL                      | 3  | 6,87 (4,524)    | 9,46 [1,6; 9,5]   |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), RAC-RE-Population</b>   |                          |    |                 |                   |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 28 | 4,93 (7,358)    | 2,20 [0,3; 37,7]  |
|  | ASM                      | 4  | 2,72 (0,792)    | 2,63 [1,9; 3,7]   |
|  | SM-AHN                   | 17 | 5,02 (9,072)    | 1,94 [0,3; 37,7]  |
|  | MCL                      | 7  | 5,98 (4,392)    | 5,32 [1,6; 12,2]  |
| Die TTR ist definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen eines Ansprechens (CR/PR/CI). Patienten ohne bestätigtes Ansprechen sind von dieser Analyse ausgeschlossen.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle 14.2.2.8b<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                          |    |                 |                   |

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, ob die Bewertung der TTR anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC durch eine Bewertung mittels Algorithmus auf Basis der IWG-Kriterien bestätigt werden kann.

Der Mittelwert der Algorithmus-TTR beträgt 3,49 Monate (SD = 3,523) für AdvSM-Patienten. Die mediane Algorithmus-TTR beträgt 2,02 Monate (Spanne = 0,4 - 14,8) (Tabelle 4-77 und Abbildung 4-15). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse.





Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Abbildung 35.2.2.9

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Algorithmus-Zeit bis zum Ansprechen (TTR) (CR/PR/CI) anhand der IWG-Kriterien“ der PATHFINDER-Studie (RACRE-Population, Datenschnitt 20. April 2021)

#### 4.3.2.3.2.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – 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 4-78: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |  |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-2202)                       | <p>Der Endpunkt ist operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch das RAC anhand der mIWG-Kriterien (Hauptanalyse)</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch Prüfarzte anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)</li> <li>• Algorithmus-Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)</li> </ul> <p>PFS ist in der PATHFINDER-Studie definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod aufgrund einer beliebigen Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Wenn ein Patient kein Ereignis hatte, wird das PFS am Datum der letzten gültigen Bewertung, die dem LOR oder einem besseren Ansprechen entspricht (siehe Tabelle 4-9), zensiert. In der Hauptanalyse erfolgte die Bewertung des progressionsfreien Überlebens anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC [13].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>PFS wird zum Zeitpunkt der Progression oder dem Tod des Patienten sowie gleichzeitig mit der Erhebung des Ansprechens anhand mIWG-Kriterien oder bei jeder außerplanmäßigen Visite erhoben.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die RAC-RE-Population, inklusive der AdvSM-Subtypen (ASM, SM-AHN, MCL) berichtet. Das PFS wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Angegeben wird die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten, die in die jeweilige Kategorie fallen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Berichtet wird die Anzahl/der Anteil an Patienten mit einem Ereignis, die Anzahl/der Anteil an zensierten Patienten sowie die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in Monaten mit 95 %-KI. Das geschätzte mediane PFS mit zweiseitigem 95 %-KI und das 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil werden ebenfalls präsentiert. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet.</p> |
| EXPLORER<br>(BLU-285-2101)                         | <p>Der Endpunkt ist operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreie Überleben (PFS) bewertet durch das RAC anhand der mIWG-Kriterien (Hauptanalyse)</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch Prüfarzte anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)</li> <li>• Algorithmus-Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)</li> </ul> <p>PFS ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod durch jeglichen Grund, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Wenn ein Patient kein Ereignis hatte, wird das PFS am Datum der letzten gültigen Bewertung, die dem LOR oder einem besseren Ansprechen entspricht (siehe Tabelle 4-9), zensiert. Wie in den IWG-Kriterien festgelegt, wird die Entwicklung einer AML als Krankheitsprogression bewertet [16].</p>   |

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
|   | <p>In der Hauptanalyse erfolgte die Bewertung des progressionsfreien Überlebens anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC [16].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u><br/>PFS wird zum Zeitpunkt der Progression oder dem Tod des Patienten sowie gleichzeitig mit der Erhebung des Ansprechens anhand mIWG-Kriterien oder bei jeder außerplanmäßigen Visite erhoben.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u><br/>Die Ergebnisse werden für die RAC-RE-Population, inklusive der AdvSM-Subtypen (ASM, SM-AHN, MCL) berichtet. Das PFS wird unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode beschrieben. Angegeben wird die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten, die in die jeweilige Kategorie fallen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Berichtet wird die Anzahl/der Anteil an Patienten mit einem Ereignis, die Anzahl/der Anteil an zensierten Patienten sowie die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten in Monaten mit 95 %-KI. Das geschätzte mediane PFS mit zweiseitigem 95 %-KI und das 25 %-Perzentil und 75 %-Perzentil werden ebenfalls präsentiert. Die Ergebnisse werden neben der tabellarischen Darstellung mittels einer Kaplan-Meier-Kurve abgebildet.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |

*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.*

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

**Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel*****PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der PATHFINDER und EXPLORER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Das PFS wird sowohl in der PATHFINDER als auch der EXPLORER-Studie durch das RAC bewertet. Das RAC besteht aus einer Untergruppe von Prüfärzten und einem unabhängigen zentralen Pathologen unter dem Vorsitz von Dr. Jason Gotlib (Hauptautor der IWG-Kriterien [25]) und dient der Gewährleistung einer einheitlichen und unvoreingenommenen Beurteilung des Ansprechens anhand der mIWG-Kriterien [13, 16]. Das PFS wird damit sowohl in der PATHFINDER als auch der EXPLORER-Studie in der Hauptanalyse unabhängig von subjektiven Einschätzungen der behandelten Personen erhoben. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

*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.*

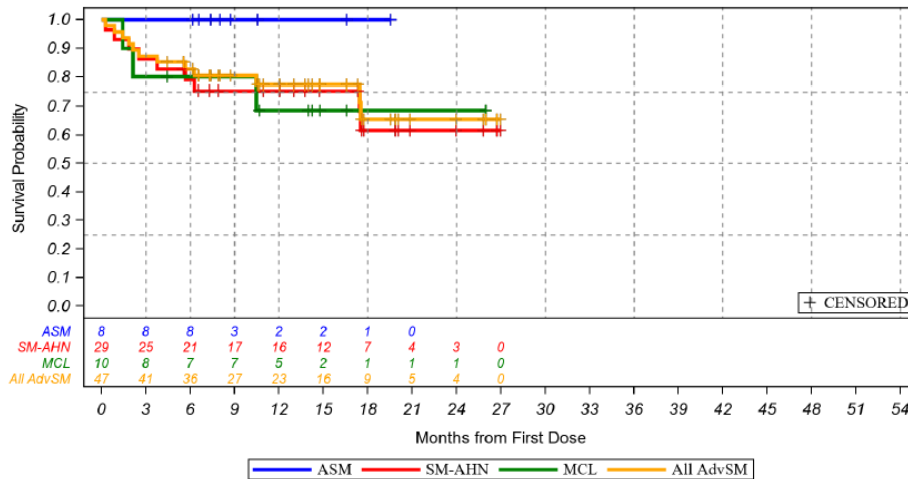
**Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel*****Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch das RAC anhand der mIWG-Kriterien***

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch das RAC anhand der mIWG-Kriterien“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                   |  |  |  |
|---|--------------------------|----|-------------------|--|--|--|
|   | Subtyp                   | N  | Ereignis<br>n (%) | zensierte<br>Studien-<br>teilnehmer<br>n (%) | Nachbeobachtungs-<br>zeit (Monate)<br>Median [95 %-KI] | PFS (Monate)<br>Median [95 %-KI]<br>25 % bzw. 75 %-<br>Perzentil |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), RAC-RE-Population</b> |                          |    |                   |  |  |  |
| 23. Juni 2020                                       | Gesamt                   | 22 | 5 (22,7)          | 17 (77,3)                                    | 10,2 [7,9; 13,7]                                       | n. e. [10,5; n. e.]<br>10,5; n. e.                               |
|   | ASM                      | 1  | 0 (0,0)           | 1 (100,0)                                    | 8,7 [n. e.; n. e.]                                     | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|   | SM-AHN                   | 17 | 3 (17,6)          | 14 (82,4)                                    | 10,2 [7,4; 13,7]                                       | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|   | MCL                      | 4  | 2 (50,0)          | 2 (50,0)                                     | 16,1 [4,4; 16,1]                                       | 10,5 [2,1; n. e.]<br>6,3; n. e.                                  |
| 20. April 2021                                      | Gesamt                   | 47 | 12 (25,5)         | 35 (74,5)                                    | 14,3 [10,9; 17,6]                                      | n. e. [17,5; n. e.]<br>17,4; n. e.                               |
|   | ASM                      | 8  | 0 (0,0)           | 8 (100,0)                                    | 8,4 [6,6; 16,6]  | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|   | SM-AHN                   | 29 | 9 (31,0)          | 20 (69,0)                                    | 17,6 [12,1; 20,1]                                      | n. e. [17,4; n. e.]<br>17,4; n. e.                               |
|   | MCL                      | 10 | 3 (30,0)          | 7 (70,0)                                     | 14,3 [10,6; 16,6]                                      | n. e. [10,5; n. e.]<br>10,5; n. e.                               |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), RAC-RE-Population</b>   |                          |    |                   |  |  |  |
| 20. April 2021                                      | Gesamt                   | 11 | 3 (27,3)          | 8 (72,7)                                     | 25,2 [17,6; 29,0]                                      | n. e. [13,0; n. e.]<br>13,0; n. e.                               |
|   | ASM                      | 1  | 0 (0,0)           | 1 (100,0)                                    | 17,6 (n. e.; n. e.)                                    | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|   | SM-AHN                   | 6  | 3 (50,0)          | 3 (50,0)                                     | 26,7 [21,7; 46,9]                                      | n. e. [8,0; n. e.]<br>8,0; n. e.                                 |
|   | MCL                      | 4  | 0 (0,0)           | 4 (100,0)                                    | 22,4 [8,2; 29,0]                                       | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                   |  |  |  |
|---|--------------------------|----|-------------------|--|--|--|
|   | Subtyp                   | N  | Ereignis<br>n (%) | zensierte<br>Studien-<br>teilnehmer<br>n (%) | Nachbeobachtungs-<br>zeit (Monate)<br>Median [95 %-KI] | PFS (Monate)<br>Median [95 %-KI]<br>25 % bzw. 75 %-<br>Perzentil |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), RAC-RE-Population</b>  |                          |    |                   |  |  |  |
| 20. April 2021  | Gesamt                   | 58 | 15 (25,9)         | 43 (74,1)                                    | 16,6 [13,7; 19,5]                                      | n. e. [n. e.; n. e.]<br>17,4; n. e.                              |
|   | ASM                      | 9  | 0 (0,0)           | 9 (100,0)                                    | 8,7 [7,4; 16,6]  | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|   | SM-<br>AHN               | 35 | 12 (34,3)         | 23 (65,7)                                    | 17,7 [13,7; 21,7]                                      | n. e. [17,4; n. e.]<br>8,0; n. e.                                |
|   | MCL                      | 14 | 3 (21,4)          | 11 (78,6)                                    | 14,8 [10,6; 25,2]                                      | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
| <p>Das PFS ist definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Tod durch jeglichen Grund, je nachdem, was zuerst eintritt. Wenn bei einem Patienten kein Ereignis eingetreten ist, wird das PFS zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung, das LOR oder besser ist, zensiert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle 35.2.3.1.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |    |                   |  |  |  |

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,3 Monaten wurde das mediane PFS bei AdvSM-Patienten nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse zeigten 12 von 47 Patienten (25,5 %) eine Progression bzw. waren verstorben und 74,5 % der Patienten waren progressionsfrei bzw. nicht verstorben. Keiner der acht ASM-Patienten zeigte nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,4 Monaten eine Progression bzw. war verstorben. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,6 Monaten bzw. 14,3 Monaten zeigten neun von 29 Patienten (31,0 %) mit SM-AHN und drei von zehn Patienten (30,0 %) mit MCL eine Progression bzw. waren verstorben (Tabelle 4-80 und Abbildung 4-16). Der Anteil an Patienten mit einer geschätzten progressionsfreien Zeit von zwölf Monaten beträgt laut der Kaplan-Meier-Analyse für AdvSM-Patienten 77,5 % [95 %-KI: 65,0; 89,9], für ASM 100,0 % [95 %-KI: 100,0; 100,0], für SM-AHN 75,2 % [95 %-KI: 59,3; 91,2] und für MCL 68,6 % [95 %-KI: 38,9; 99,3] [15].



Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Abbildung 99.2.3.1

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für das „Progressionsfreie Überleben (PFS) bewertet anhand der mIWG-Kriterien“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021)

**Sensitivitätsanalyse I: Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch den Prüferarzt anhand der mIWG-Kriterien**

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch den Prüferarzt anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

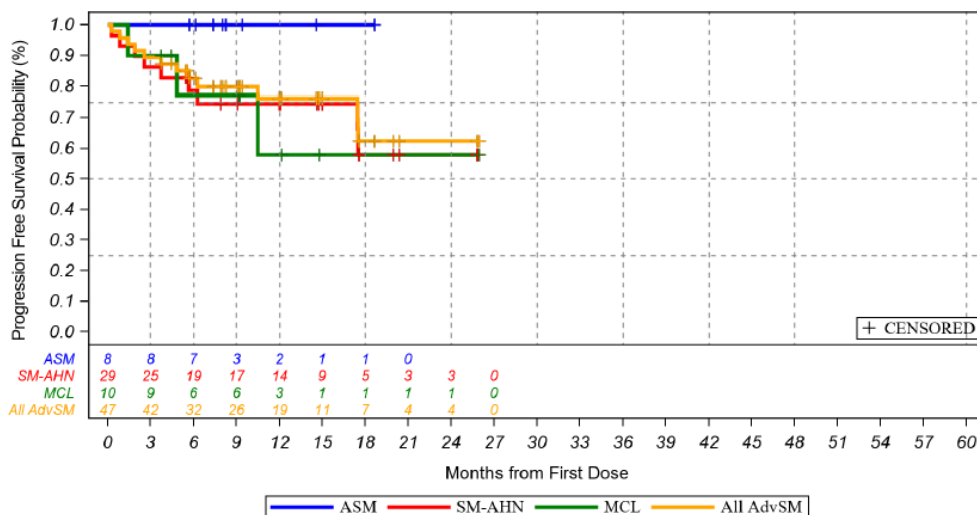
| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                |                                   |  |  |
|---|--------------------------|----|----------------|-----------------------------------|--|--|
|   | Subtyp                   | N  | Ereignis n (%) | zensierte Studienteilnehmer n (%) | Nachbeobachtungszeit (Monate) Median [95 %-KI] | PFS (Monate) Median [95 %-KI] 25 % bzw. 75 %-Perzentil |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), RAC-RE-Population</b> |                          |    |                |                                   |  |  |
| 23. Juni 2020                                       | Gesamt                   | 22 | 5 (22,7)       | 17 (77,3)                         | 8,2 [7,3; 9,3]                                 | n. e. [10,5; n. e.]<br>10,5; n. e.                     |
|   | ASM                      | 1  | 0 (0,0)        | 1 (100,0)                         | 0,0 [n. e.; n. e.]                             | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                   |
|   | SM-AHN                   | 17 | 3 (17,6)       | 14 (82,4)                         | 8,2 [7,3; 9,3]                                 | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                   |
|   | MCL                      | 4  | 2 (50,0)       | 2 (50,0)                          | 14,9 [4,4; 14,9]                               | 10,5 [4,8; n. e.]<br>4,8; n. e.                        |

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                   |  |  |  |
|---|--------------------------|----|-------------------|--|--|--|
|   | Subtyp                   | N  | Ereignis<br>n (%) | zensierte<br>Studien-<br>teilnehmer<br>n (%) | Nachbeobachtungs-<br>zeit (Monate)<br>Median [95 %-KI] | PFS (Monate)<br>Median [95 %-<br>KI]<br>25 % bzw. 75 %-<br>Perzentil |
| 20. April 2021  | Gesamt                   | 47 | 12 (25,5)         | 35 (74,5)                                    | 12,2 [9,2; 15,0]                                       | n. e. [17,5; n. e.]<br>17,4; n. e.                                   |
|   | ASM                      | 8  | 0 (0,0)           | 8 (100,0)                                    | 8,1 [6,1; 14,6]  | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                                 |
|   | SM-<br>AHN               | 29 | 9 (31,0)          | 20 (69,0)                                    | 15,0 [12,0; 19,9]                                      | n. e. [17,4; n. e.]<br>6,3; n. e.                                    |
|   | MCL                      | 10 | 3 (30,0)          | 7 (70,0)                                     | 12,2 [9,2; 14,8]                                       | n. e. [4,8; n. e.]<br>10,5; n. e.                                    |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), RAC-RE-Population</b>   |                          |    |                   |  |  |  |
| 20. April 2021  | Gesamt                   | 11 | 3 (27,3)          | 8 (72,7)                                     | 15,9 [15,4; 26,7]                                      | n. e. [13,0; n. e.]<br>13,0; n. e.                                   |
|   | ASM                      | 1  | 0 (0,0)           | 1 (100,0)                                    | 15,8 [n. e.; n. e.]                                    | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                                 |
|   | SM-<br>AHN               | 6  | 3 (50,0)          | 3 (50,0)                                     | 26,7 [21,7; 46,9]                                      | n. e. [8,0; n. e.]<br>8,0; n. e.                                     |
|   | MCL                      | 4  | 0 (0,0)           | 4 (100,0)                                    | 15,7 [5,6; 15,9]                                       | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                                 |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), RAC-RE-Population</b>  |                          |    |                   |  |  |  |
| 20. April 2021  | Gesamt                   | 58 | 15 (25,9)         | 43 (74,1)                                    | 14,7 [12,0; 15,9]                                      | n. e. [17,5; n. e.]<br>13,0; n. e.                                   |
|   | ASM                      | 9  | 0 (0,0)           | 9 (100,0)                                    | 8,2 [7,4; 14,6]  | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                                 |
|   | SM-<br>AHN               | 35 | 12 (34,3)         | 23 (65,7)                                    | 17,5 [12,1; 20,3]                                      | n. e. [17,4; n. e.]<br>8,0; n. e.                                    |
|   | MCL                      | 14 | 3 (21,4)          | 11 (78,6)                                    | 12,2 [9,2; 15,9]                                       | n. e. [10,5; n. e.]<br>10,5; n. e.                                   |
| <p>Das PFS ist definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Tod durch jeglichen Grund, je nachdem, was zuerst eintritt. Wenn bei einem Patienten kein Ereignis eingetreten ist, wird das PFS zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung, das LOR oder besser ist, zensiert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle 35.2.3.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |    |                   |  |  |  |

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, ob die Bewertung des progressionsfreien Überlebens anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC durch eine Bewertung von Prüfarzten, ebenfalls anhand der mIWG-Kriterien bestätigt werden kann.



Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,2 Monaten wurde das mediane PFS bei AdvSM-Patienten nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse zeigten 12 von 47 Patienten (25,5 %) eine Progression bzw. waren verstorben und 74,5 % der Patienten waren progressionsfrei bzw. sind nicht verstorben (Tabelle 4-81 und Abbildung 4-17). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.



Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Abbildung 35.2.3.2

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für das „Progressionsfreie Überleben (PFS) bewertet durch den Prüfarzt anhand der mIWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse I)“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021)

**Sensitivitätsanalyse II: Algorithmus-Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet anhand der IWG-Kriterien**

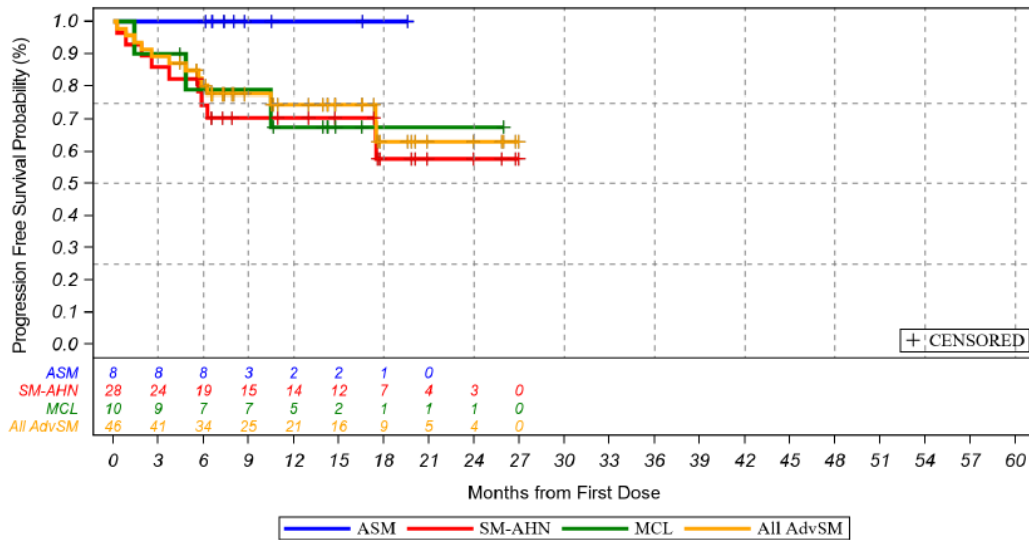
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „Algorithmus-Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse II)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                |                                   |  |  |
|---|--------------------------|----|----------------|-----------------------------------|--|--|
|   | Subtyp                   | N  | Ereignis n (%) | zensierte Studienteilnehmer n (%) | Nachbeobachtungszeit (Monate) Median [95 %-KI] | PFS (Monate) Median [95 %-KI] 25 % bzw. 75 %-Perzentil |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), RAC-RE-Population</b> |                          |    |                |                                   |  |  |
| 23. Juni 2020                                       | Gesamt                   | 22 | 5 (22,7)       | 17 (77,3)                         | 10,2 [7,9; 13,7]                               | n. e. [10,5; n. e.]<br>10,5; n. e.                     |
|   | ASM                      | 1  | 0 (0,0)        | 1 (100,0)                         | 8,7 [n. e.; n. e.]                             | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                   |
|   | SM-AHN                   | 17 | 3 (17,6)       | 14 (82,4)                         | 10,2 [7,4; 13,7]                               | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                   |
|   | MCL                      | 4  | 2 (50,0)       | 2 (50,0)                          | 16,1 [4,4; 16,1]                               | 10,5 [4,8; n. e.]<br>4,8; n. e.                        |

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag) |    |                   |  |  |  |
|--|--------------------------|----|-------------------|--|--|--|
|  | Subtyp                   | N  | Ereignis<br>n (%) | zensierte<br>Studien-<br>teilnehmer<br>n (%) | Nachbeobachtungs-<br>zeit (Monate)<br>Median [95 %-KI] | PFS (Monate)<br>Median [95 %-KI]<br>25 % bzw. 75 %-<br>Perzentil |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 46 | 13 (28,3)         | 33 (71,7)                                    | 14,7 [10,6; 17,7]                                      | n. e. [17,5; n. e.]<br>10,5; n. e.                               |
|  | ASM                      | 8  | 0 (0,0)           | 8 (100,0)                                    | 8,4 [6,6; 16,6]  | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|  | SM-<br>AHN               | 28 | 10 (35,7)         | 18 (64,3)                                    | 17,6 [13,0; 20,9]                                      | n. e. [17,4; n. e.]<br>5,9; n. e.                                |
|  | MCL                      | 10 | 3 (30,0)          | 7 (70,0)                                     | 14,3 [10,6; 16,6]                                      | n. e. [10,5; n. e.]<br>10,5; n. e.                               |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), RAC-RE-Population</b>  |                          |    |                   |  |  |  |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 10 | 3 (30,0)          | 7 (70,0)                                     | 25,0 [19,6; 29,0]                                      | n. e. [13,0; n. e.]<br>13,0; n. e.                               |
|  | ASM                      | 0  | -                 | -  | -  | -  |
|  | SM-<br>AHN               | 6  | 3 (50,0)          | 3 (50,0)                                     | 26,7 [21,7; 46,9]                                      | n. e. [8,0; n. e.]<br>8,0; n. e.                                 |
|  | MCL                      | 4  | 0 (0,0)           | 4 (100,0)                                    | 22,3 [8,5; 29,0]                                       | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), RAC-RE-Population</b>   |                          |    |                   |  |  |  |
| 20. April 2021   | Gesamt                   | 56 | 16 (28,6)         | 40 (71,4)                                    | 16,6 [13,0; 19,8]                                      | n. e. [17,5; n. e.]<br>13,0; n. e.                               |
|  | ASM                      | 8  | 0 (0,0)           | 8 (100,0)                                    | 8,4 [6,6; 16,6]  | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
|  | SM-<br>AHN               | 34 | 13 (38,2)         | 21 (61,8)                                    | 19,8 [14,7; 24,0]                                      | n. e. [13,0; n. e.]<br>6,3; n. e.                                |
|  | MCL                      | 14 | 3 (21,4)          | 11 (87,6)                                    | 14,8 [10,6; 25,0]                                      | n. e. [n. e.; n. e.]<br>n. e.; n. e.                             |
| <p>Das PFS ist definiert als die Zeit in Monaten vom Beginn der Behandlung bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Tod durch jeglichen Grund, je nachdem, was zuerst eintritt. Wenn bei einem Patienten kein Ereignis eingetreten ist, wird das PFS zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung, das LOR oder besser ist, zensiert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle 35.2.3.4</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |    |                   |  |  |  |

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, ob die Bewertung des progressionsfreien Überlebens anhand der mIWG-Kriterien durch das RAC durch eine Bewertung mittels Algorithmus auf Basis der IWG-Kriterien bestätigt werden kann.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,7 Monaten wurde das mediane PFS bei AdvSM-Patienten nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse zeigten 13 von 46 Patienten (28,3 %) eine Progression bzw. waren verstorben und 71,7 % der Patienten waren progressionsfrei bzw. nicht verstorben (Tabelle 4-82 und Abbildung 4-18). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse.



Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Abbildung 35.2.3.4

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für das „Algorithmus-Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet anhand der IWG-Kriterien (Sensitivitätsanalyse III)“ der PATHFINDER-Studie (RAC-RE-Population, Datenschnitt 20. April 2021)

**4.3.2.3.2.3 Dauer der Behandlung (DOT) – 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 4-83: Operationalisierung des Endpunkts „Dauer der Behandlung (DOT)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>                      |  |
| PATHFINDER (BLU-285-2202) und EXPLORER (BLU-285-2101)                   | <p>Laut Studienprotokoll der PATHFINDER und EXPLORER-Studie war eine Erhebung der DOT als Endpunkt nicht geplant [5, 7, 13, 16]. In den Studien wurde jedoch im Rahmen einer Zusammenfassung der Exposition gegenüber dem Studienmedikament die DOT in Monaten festgehalten. Diese Daten konnten deshalb post-hoc im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs ausgewertet werden.</p> <p>Die DOT wird gemäß der folgenden Formel berechnet:</p> $\text{DOT (Monate)} = \frac{(\text{Datum der letzten Dosis} - \text{Datum der ersten Dosis} + 1)}{30,4375}$ <p>Das Datum des Behandlungsbeginns ist das Datum der ersten Einnahme des Studienmedikaments, das Datum des Behandlungsendes ist das Datum der letzten Einnahme des Studienmedikaments. Bei Patienten, die die Behandlung nicht beendet haben, ist das Datum der letzten Dosis das Datum des letzten Verabreichungsendes, sofern es nicht fehlt. Fehlt das Datum des letzten Verabreichungsendes, wird das Datum des Datenschnittes verwendet [10].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Laut Studienprotokoll der PATHFINDER und EXPLORER-Studie war eine Erhebung der DOT als Endpunkt nicht geplant. Diese Daten wurden lediglich post-hoc im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs ausgewertet und dargestellt.</p>   |
| <b>Vergleichsstudie</b>   |  |
| BLU-285-2405  | <p>DOT ist definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn einer systemischen Behandlung und dem Absetzen der gleichen Behandlung aus irgendeinem Grund. Patienten, die eine bestimmte Therapielinie (Zweitlinie oder spätere Therapielinie) bis zum Enddatum der Studie nicht abgesetzt haben, werden zum Zeitpunkt der letzten bekannten Behandlungsverschreibung oder Medikamentendosis zensiert, oder am Datum der letzten aufgezeichneten Nachuntersuchung, wenn die letzte bekannte Behandlungsverschreibung oder Medikamentendosis unbekannt ist. Therapielinien mit unbekanntem Absetzdatum und unbekanntem letzten bekannten Verordnungsdatum wurden von der Analyse der Behandlungsdauer ausgeschlossen [10].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Daten der retrospektiven Studie BLU-285-2405 werden im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt. Die DOT wird für die IPTW-gewichtete Safety-Population berichtet. Die mediane DOT wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Therapielinien (LOT), die in die Analyse eingegangen sind, die Anzahl der abgebrochenen Therapielinien n (%) sowie die Anzahl der zensierten Therapielinien n (%). Im Dossier wird außerdem die mediane DOT in Monaten mit zweiseitigem 95 %-KI sowie das HR mit zweiseitigem 95 %-KI und p-Wert präsentiert.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |

*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.*

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Dauer der Behandlung (DOT)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <b>Vergleichsstudie</b>   |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| BLU-285-2405  | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### ***PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der EXPLORER und PATHFINDER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Bei allen Patienten wird der Behandlungsbeginn und das Behandlungsende durch den jeweiligen Prüfarzt festgelegt und durch externe Faktoren wie die Notwendigkeit einer Behandlung der Erkrankung bzw. den Abbruch der Behandlung aus irgendeinem Grund bedingt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

## Vergleichsstudie

### **BLU-285-2405**

Bei der Studie BLU-285-2405 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der Daten aus Patientenakten erhoben wurden, um eine Charakterisierung der aktuellen Versorgungssituation bei Patienten mit AdvSM zu ermöglichen. Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive, nicht vergleichende, unverblindete Beobachtungsstudie, die gemäß des 5. Kapitels der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Bei allen Patienten wird der Behandlungsbeginn und das Behandlungsende durch den jeweiligen Prüfarzt festgelegt und durch externe Faktoren wie die Notwendigkeit einer Behandlung der Erkrankung bzw. den Abbruch der Behandlung aus irgendeinem Grund bedingt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

*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.*

## Vergleichsstudie

Laut Studienprotokoll der PATHFINDER und EXPLORER-Studie war eine Erhebung der DOT als Endpunkt nicht geplant. Diese Daten wurden lediglich post-hoc im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs ausgewertet und dargestellt.

Im vorliegenden PS-adjustierten indirekten Vergleich wird eine Behandlung erwachsener Studienteilnehmer mit AdvSM mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich (PATHFINDER- und EXPLORER-Studie, Datenschnitt: 20. April 2021) mit einer Behandlung von erwachsenen Studienteilnehmern mit AdvSM mit BAT (nicht Avapritinib) (Studie BLU-285-2405, Datenschnitt 04. Oktober 2021) verglichen. Die Darstellung der Daten bezieht sich auf die IPTW-gewichtete Analyse-Population. Die Daten zur DOT für die ungewichtete Population sind in den statistischen Nachberechnungen dargestellt [11].

**Dauer der Behandlung (DOT)**

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den IPTW-adjustierten Endpunkt „Dauer der Behandlung (DOT)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich)

|  | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b>   | <b>BAT</b>       |
|--|---------------------------------------|------------------|
| <b>ungewichtete Population</b>   |                                       |                  |
| Datenschnitt   | 20. April 2021                        | 04. Oktober 2021 |
| Anzahl der Patienten N <sup>a</sup>  | 79                                    | 67               |
| Anzahl der Therapielinien (LOT) <sup>b</sup>   | 79                                    | 97               |
| <b>PS-adjustierter indirekter Vergleich (IPTW-adjustierte <sup>c</sup> Population)</b> |                                       |                  |
| Anzahl der Patienten N   | 78                                    | 60               |
| Anzahl der Therapielinien (LOT) <sup>b</sup>   | 78                                    | 89               |
| Anzahl der abgebrochenen Therapielinien, n (%)   | 31 (39,7)                             | 79 (88,8)        |
| Anzahl der zensierten Therapielinien, n (%)  | 47 (60,3)                             | 10 (11,2)        |
| DOT (Monate) <sup>d</sup><br>Median [95 %-KI]  | 43,3 [10,5; 43,3]                     | 5,4 [3,7; 12,3]  |
| HR [95 %-KI] <sup>e</sup><br>p-Wert  | 0,36 [0,22; 0,57]<br><b>&lt;0,001</b> |                  |

Für die BAT-Kohorte wurde die DOT definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn einer systemischen Behandlung (d. h. dem Indexdatum) und dem Absetzen der gleichen Behandlung aus irgendeinem Grund. Patienten, die eine bestimmte Therapielinie bis zum Enddatum der Studie nicht abgesetzt hatten, wurden am Datum der letzten bekannten Behandlungsverschreibung oder Medikamentendosis zensiert, oder am Datum der letzten aufgezeichneten Nachuntersuchung, wenn die letzte bekannte Behandlungsverschreibung oder Medikamentendosis unbekannt war. Für die Avapritinib-Kohorte wurde die DOT definiert als das Zeitintervall zwischen dem Datum der ersten Dosis von Avapritinib und der letzten Dosis von Avapritinib. Bei Patienten, die die Behandlung noch nicht beendet hatten, war das Datum der letzten Dosis das Datum des letzten Verabreichungsendes, wenn es nicht fehlte, und das Stichtagdatum, wenn es fehlte.

a: In der Avapritinib-Kohorte gingen alle der 79 eingeschlossenen Patienten in die Analyse ein. In der BAT-Kohorte gingen 67 der 73 eingeschlossenen Patienten in die Analyse ein.

b: Patienten aus der BAT-Kohorte konnten mehrere LOTs beisteuern. Insgesamt 97 Therapielinien wurden von 67 Patienten aus der ungewichteten BAT-Kohorte beigesteuert. Therapielinien mit unbekanntem Absetzdatum und unbekanntem letzten bekannten Verordnungsdatum wurden von der Analyse der Behandlungsdauer ausgeschlossen.

c: Die stabilisierten Gewichte wurden anhand der folgenden Baseline-Charakteristika ermittelt: Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Score, Anämie (Hämoglobin weniger als 10 g/dl), Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl weniger als  $100 \times 10^9/l$ ), AdvSM-Subtyp, Hautbeteiligung, Leukozytenzahl von  $\geq 16 \times 10^9/l$ , Serum-Tryptase-Konzentration von  $\geq 125$  ng/ml, Anzahl der mutierten Gene innerhalb des SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R)-Panels, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und vorherige Anwendung von Tyrosinkinasehemmern, Biologika und zytotoxische Therapien. Um die Variabilität zu verringern, wurden die stabilisierten Gewichte auf das 1. und 99. Perzentil begrenzt.

d: Die mediane DOT wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

e: Zur Modellierung der DOT wurden sowohl ungewichtete als auch IPTW-gewichtete Cox-Proportional-Hazards-Modelle mit einem robusten Sandwich-Varianzschätzer verwendet. Das IPTW-gewichtete Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde zusätzlich um Kovariaten bereinigt, die nach der Gewichtung eine

|  | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>BAT</b> |
|--|-------------------------------------|------------|
| standardisierte Differenz von mehr als 10 % aufwies. Dazu gehörten das Geschlecht, die Region, der ECOG-Score, Thrombozytopenie, AdvSM-Subtyp, eine Leukozytenzahl von $\geq 16 \times 10^9/l$ , eine Serum-Tryptase-Konzentration von $\geq 125$ ng/ml, eine vorangegangene Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie und eine vorangegangene zytotoxische Therapie unter Verwendung eines doppelt robusten Ansatzes. HR, 95 %-KI und p-Wert wurden angegeben. Ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant ohne Multiplikationsbereinigung angesehen. |                                     |            |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [11] Tabelle 1.2.  |                                     |            |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  |                                     |            |

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den IPTW-adjustierten Endpunkt „Dauer der Behandlung (DOT)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich)

|  | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>BAT</b>       |   |
|--|-------------------------------------|------------------|---|
| <b>PS-adjustierter indirekter Vergleich (IPTW-adjustiert <sup>a</sup>)</b>   |                                     |                  |   |
| Datenschnitt   | 20. April 2021                      | 04. Oktober 2021 |   |
| Anzahl der Patienten N   | 78                                  | 60               |   |
| Anzahl der Therapielinien (LOT)  | 78                                  | 89               |   |
| <b>Anteil der noch in Behandlung befindlichen Personen <sup>b</sup> (%)</b>  |                                     |                  | <b>Log-rank<br/>p-Wert <sup>c</sup></b> |
| 3 Monate   | 93,6                                | 64,2             | <b>0,001</b>                            |
| 6 Monate   | 88,7                                | 47,1             | <b>&lt;0,001</b>                        |
| 9 Monate   | 67,6                                | 43,3             | <b>0,005</b>                            |
| 12 Monate  | 61,3                                | 35,7             | <b>0,003</b>                            |
| 18 Monate  | 51,1                                | 19,2             | <b>&lt;0,001</b>                        |
| Für die BAT-Kohorte wurde die DOT definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn einer systemischen Behandlung (d. h. dem Indexdatum) und dem Absetzen der gleichen Behandlung aus irgendeinem Grund. Patienten, die eine bestimmte Therapielinie bis zum Enddatum der Studie nicht abgesetzt hatten, wurden am Datum der letzten bekannten Behandlungsverschreibung oder Medikamentendosis zensiert, oder am Datum der letzten aufgezeichneten Nachuntersuchung, wenn die letzte bekannte Behandlungsverschreibung oder Medikamentendosis unbekannt war. Für die Avapritinib-Patienten wurde die DOT definiert als das Zeitintervall zwischen dem Datum der ersten Dosis von Avapritinib und der letzten Dosis von Avapritinib. Bei Patienten, die die Behandlung noch nicht beendet hatten, war das Datum der letzten Dosis das Datum des letzten Verabreichungsendes, wenn es nicht fehlte, und das Stichtagdatum, wenn es fehlte. |                                     |                  |   |
| a: Die stabilisierten Gewichte wurden anhand der folgenden Baseline-Charakteristika ermittelt: Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Score, Anämie (Hämoglobin weniger als 10 g/dl), Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl weniger als $100 \times 10^9/l$ ), AdvSM-Subtyp, Hautbeteiligung, Leukozytenzahl von $\geq 16 \times 10^9/l$ , Serum-Tryptase-Konzentration von $\geq 125$ ng/ml, Anzahl der mutierten Gene innerhalb des SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R)-Panels, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und vorherige Anwendung von Tyrosinkinasehemmern, Biologika und zytotoxische Therapien. Um die Variabilität zu verringern, wurden die stabilisierten Gewichte auf das 1. und 99. Perzentil begrenzt.   |                                     |                  |   |
| b: Der Anteil der Patienten, die die Behandlung nicht abbrachen, wurde mit Hilfe des Nelson-Aalen-Schätzers ermittelt [50, 51].  |                                     |                  |   |
| c: Der Anteil der Patienten, bei denen die Behandlung zu keinem dieser Zeitpunkte abgebrochen wurde,   |                                     |                  |   |

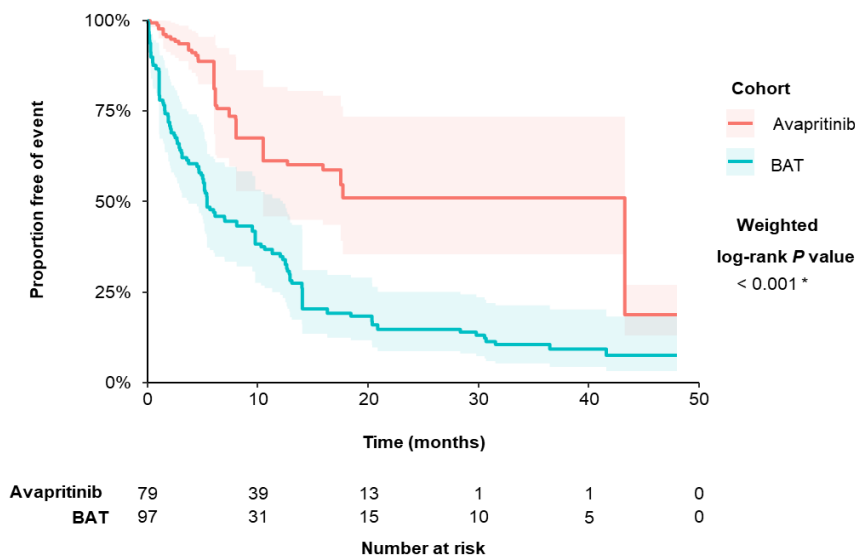


|  | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>BAT</b> |  |
|--|-------------------------------------|------------|--|
| wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode mit Log-Rank-Test für die ungewichtete und die IPTW-gewichtete Stichprobe ermittelt. |                                     |            |  |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [11] Tabelle 1.2.  |                                     |            |  |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  |                                     |            |  |

Die Darstellung der Daten bezieht sich auf die IPTW-gewichtete Analyse-Population.

Laut einer Kaplan-Meier Analyse beträgt der Anteil an noch in Behandlung befindlicher Patienten nach zwölf Monaten unter Behandlung mit Avapritinib 61,3 % und unter Behandlung mit BAT (nicht Avapritinib) 35,7 % (p-Wert = 0,003). Zu jedem Zeitpunkt der Analyse (3, 6, 9, 12, 18 Monate) stellt sich ein signifikanter Unterschied im Anteil an noch in Behandlung befindlicher Patienten zwischen den Kohorten zugunsten der Avapritinib-Kohorte dar (Tabelle 4-86).

Bei Patienten im Avapritinib-Arm (PATHFINDER- und EXPLORER-Studie) kam es bei 31 von 78 Therapielinien (39,7 %) zum Abbruch der Behandlung, während es im BAT-Arm bei 79 von 89 Therapielinien (88,8 %) zum Abbruch der Behandlung kam. Die mediane DOT in der BLU-285-2405-Studie betrug in der Avapritinib-Kohorte 43,3 Monate [95 %-KI: 10,5; 43,3] im Vergleich zu 5,4 Monaten [95 %-KI: 3,7; 12,3] in der BAT-Kohorte. Das Risiko, unter einer Behandlung mit Avapritinib die Therapie abbrechen, ist somit im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT signifikant um 64 % reduziert (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,36 [0,22; 0,57], < 0,001) (Tabelle 4-85 und Abbildung 4-19).



Quelle: Statistische Nachberechnungen [11]: Figure 1.2

Abbildung 4-19: IPTW-Gewichtete Kaplan-Meier-Kurve für Dauer der Behandlung (DOT): Avapritinib (200mg) vs. BAT, 2L+

#### 4.3.2.3.3.2.4 Krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung

##### 4.3.2.3.3.2.4.1 Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark – 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 4-87: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |   |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-2202)                       | <p>Die Knochenmarkbiopsie, das Knochenmarkaspirat sowie ein Abstrich aus dem peripheren Blut wurden für die Beurteilung des SM-Ansprechens gemäß mIWG-Kriterien (Tabelle 4-9) und für die Beurteilung des AHN-Ansprechens entnommen. Bei allen Patienten wurden die an den Prüfcentren entnommenen Knochenmarksproben zentral von einem unabhängigen Pathologen zu Baseline für die Diagnose und nach Baseline für die Beurteilung des Ansprechens untersucht. Bei Patienten mit einer bestätigten CR/CRh basierend auf der zentralen Pathologieprüfung (bestätigt zwölf Wochen nach der ersten CR/CRh; d. h. zwei aufeinanderfolgende Knochenmarkbiopsien, die die Abwesenheit von neoplastischen Mastzellen zeigen) mussten keine weitere Knochenmarkbiopsien durchgeführt werden, es sei denn, es bestand der Verdacht auf LOR [13].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Knochenmarkbiopsie, das Knochenmarkaspirat sowie ein Abstrich aus dem peripheren Blut wurden beim Screening (Baseline), C3D1, C7D1 und C11D1 und dann alle sechs Zyklen sowie zum Ende der Behandlung und zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression für die Beurteilung des SM-Ansprechens gemäß mIWG-Kriterien (Tabelle 4-9) und für die Beurteilung des AHN-Ansprechens entnommen</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie der Anteil Patienten mit einer Bewertung der Mastzellen im Knochenmark zum jeweiligen Zeitpunkt. Der prozentuale Anteil (Mittelwert mit Standardabweichung (SD), Median mit Min Max) an Mastzellen im Knochenmark im Verhältnis zu den gesamten kernhaltigen Zellen über die Zeit sowie die prozentuale Veränderung zu Baseline (Mittelwert mit SD, Median mit Min Max) werden im Dossier dargestellt.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patienten mit neoplastischen Mastzellen zu Baseline angegeben. Zudem wird der Anteil an Patienten, die eine vollständige Beseitigung der neoplastischen Mastzellaggregate erreicht haben (komplette Remission) und der Anteil an Patienten, die eine Reduktion der Mastzellaggregate von <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline erreicht haben für die Safety-Population im Dossier dargestellt.</p> |
| EXPLORER<br>(BLU-285-2101)                         | <p>Knochenmarksproben wurden untersucht. Für die Knochenmarkbiopsien wurde eine Bewertung durch die zentrale Pathologie durchgeführt. Der prozentuale Anteil der Mastzellen, die entweder interstitiell oder mit multifokalen dichten Infiltraten sind, wurden addiert, um die Anzahl der neoplastischen Mastzellen darzustellen, wobei eine Mastzelle als null angerechnet wird, wenn die zentrale Pathologiebewertung CR ist [16].</p> <p>Der Studienbericht der EXPLORER-Studie berichtet die Ergebnisse dieses Endpunkts nicht pro Dosierung. Um die Anforderungen der VerFO zu erfüllen, wurden die Ergebnisse des Endpunkts für Patienten, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg behandelt wurden, nachberechnet.</p>   |

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
|   | <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u><br/>Knochenmarksproben wurden zu Baseline, C3D1, C7D1, C11D1, C18D1, alle sechs Zyklen danach, am Ende der Behandlung und während des Follow-ups des progressionsfreien Überlebens untersucht. Für die Knochenmarkbiopsien wurde eine Bewertung durch die zentrale Pathologie durchgeführt.</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u><br/>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie der Anteil Patienten mit einer Bewertung der Mastzellen im Knochenmark zum jeweiligen Zeitpunkt. Der prozentuale Anteil (Mittelwert mit SD, Median mit Min Max) an Mastzellen im Knochenmark im Verhältnis zu den gesamten kernhaltigen Zellen über die Zeit sowie die prozentuale Veränderung zu Baseline (Mittelwert mit SD, Median mit Min Max) werden im Dossier dargestellt.</p> <p>Es wird die Anzahl der Patienten mit neoplastischen Mastzellen zu Baseline angegeben. Zudem wird der Anteil an Patienten, die eine vollständige Beseitigung der neoplastischen Mastzellaggregate erreicht haben (komplette Remission) und der Anteil an Patienten, die eine Reduktion der Mastzellaggregate von <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline erreicht haben für die Safety-Population im Dossier dargestellt.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |

*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.*

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

**Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel*****PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der PATHFINDER und EXPLORER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Die Veränderungen des Anteils der Mastzellen im Knochenmark wurde sowohl in der PATHFINDER als auch der EXPLORER-Studie zentral von einem unabhängigen Pathologen bewertet und somit unabhängig von subjektiven Einschätzungen der behandelnden Personen erhoben. Zudem wurde die Veränderung dieses Wertes zu mehreren Zeitpunkten während der Studie erhoben und somit ist eine Verbesserung bzw. Verschlechterung dieses Wertes im zeitlichen Verlauf feststellbar. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

*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.*

**Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Prozentuale Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark über die Zeit im Vergleich zu Baseline**

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020

| Zeitpunkte   | Avapritinib (200 mg/Tag) |                         |                           |                         |                         |                           |
|--|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
|  | n/N                      | Mittelwert in %<br>(SD) | Median in %<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                         |                           |
|  |                          |                         |                           | n/N                     | Mittelwert in %<br>(SD) | Median in %<br>[Min, Max] |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population</b>                                      |                          |                         |                           |                         |                         |                           |
| Baseline   | 40/40                    | 52,8 (28,12)            | 60,0 [1; 95]              | -                       |                         |                           |
| Zyklus 3, Tag 1  | 31/40                    | 22,9 (26,22)            | 10,0 [1; 90]              | 31/40                   | -58,7 (41,75)           | -66,7 [-99; 100]          |
| Zyklus 7, Tag 1  | 16/40                    | 16,3 (27,30)            | 5,0 [2; 90]               | 16/40                   | -68,9 (36,45)           | -88,5 [-98; 0]            |
| Zyklus 11, Tag 1   | 7/40                     | 6,1 (4,71)              | 5,0 [2; 15]               | 7/40                    | -86,4 (12,95)           | -93,8 [-97; -63]          |
| Zyklus 17, Tag 1   | 2/40                     | 20,0 (14,14)            | 20,0 [10; 30]             | 2/40                    | -57,2 (45,59)           | -57,2 [-89; -25]          |
| Mastzellen im Knochenmark (%) bewertet durch die zentrale Pathologie werden dargestellt. |                          |                         |                           |                         |                         |                           |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 35.2.5.1 und 35.2.5.2                |                          |                         |                           |                         |                         |                           |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                  |                          |                         |                           |                         |                         |                           |

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

| Zeitpunkte  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                         |                           |                         |                         |                           |
|---|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
|   | n/N                      | Mittelwert in %<br>(SD) | Median in %<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                         |                           |
|   |                          |                         |                           | n/N                     | Mittelwert in %<br>(SD) | Median in %<br>[Min, Max] |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population</b> |                          |                         |                           |                         |                         |                           |
| Baseline  | 65/67                    | 51,2 (26,92)            | 50,0 [1; 95]              | -                       |                         |                           |
| Zyklus 3, Tag 1                                     | 51/67                    | 19,6 (23,84)            | 10,0 [1; 90]              | 51/67                   | -62,4 (38,45)           | -75,0 [-99; 100]          |
| Zyklus 7, Tag 1                                     | 39/67                    | 12,2 (19,83)            | 5,0 [1; 90]               | 38/67                   | -74,7 (29,80)           | -88,5 [-99; 0]            |
| Zyklus 11, Tag 1                                    | 26/67                    | 12,3 (17,65)            | 5,0 [1; 80]               | 26/67                   | -76,7 (23,21)           | -86,6 [-97; -11]          |
| Zyklus 17, Tag 1                                    | 13/67                    | 6,1 (7,88)              | 3,0 [1; 30]               | 13/67                   | -87,5 (19,79)           | -93,8 [-99; -25]          |
| Zyklus 23, Tag 1                                    | 5/67                     | 12,5 (16,31)            | 3,5 [2; 40]               | 5/67                    | -74,3 (41,85)           | -94,2 [-97; 0]            |
| Zyklus 29, Tag 1                                    | 2/67                     | 17,5 (17,68)            | 17,5 [5; 30]              | 2/67                    | -59,9 (49,31)           | -59,9 [-95; -25]          |

| Zeitpunkte   | Avapritinib (200 mg/Tag) |                            |                              |                         |                            |                              |
|--|--------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------|
|  | n/N                      | Mittelwert<br>in %<br>(SD) | Median in<br>%<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                            |                              |
|  |                          |                            |                              | n/N                     | Mittelwert<br>in %<br>(SD) | Median in<br>%<br>[Min, Max] |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population</b>  |                          |                            |                              |                         |                            |                              |
| Baseline   | 11/12                    | 41,4 (28,38)               | 30,0 [10; 80]                | -                       |                            |                              |
| Zyklus 3, Tag 1  | 11/12                    | 19,0 (20,53)               | 10,0 [1; 50]                 | 10/12                   | -53,2 (57,11)              | -71,1 [-90; 100]             |
| Zyklus 7, Tag 1  | 9/12                     | 20,0 (27,92)               | 15,0 [1; 90]                 | 8/12                    | -57,7 (39,16)              | -74,4 [-98; 13]              |
| Zyklus 11, Tag 1   | 6/12                     | 7,8 (6,49)                 | 5,0 [2; 20]                  | 5/12                    | -75,0 (12,80)              | -75,0 [-93; -60]             |
| Zyklus 18, Tag 1   | 6/12                     | 8,5 (11,04)                | 4,5 [1; 30]                  | 5/12                    | -74,8 (16,30)              | -66,7 [-95; -60]             |
| Zyklus 24, Tag 1   | 2/12                     | 2,0 (1,41)                 | 2,0 [1; 3]                   | 1/12                    | -98,3 (-)                  | -98,3 [-98; -98]             |
| Zyklus 30, Tag 1   | 2/12                     | 1,0 (0,00)                 | 1,0 [1; 1]                   | 1/12                    | -98,3 (-)                  | -98,3 [-98; -98]             |
| Zyklus 36, Tag 1   | 1/12                     | 2,0 (-)                    | 2,0 [2; 2]                   | -                       | -                          | -                            |
| Zyklus 42, Tag 1   | 1/12                     | 1,0 (-)                    | 1,0 [1; 1]                   | -                       | -                          | -                            |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population</b>   |                          |                            |                              |                         |                            |                              |
| Baseline   | 76/79                    | 49,8 (27,17)               | 50,0 [1; 95]                 | -                       |                            |                              |
| Zyklus 3, Tag 1  | 62/79                    | 19,5 (23,13)               | 10,0 [1; 90]                 | 61/79                   | -60,9 (41,63)              | -75,0 [-99; 100]             |
| Zyklus 7, Tag 1  | 48/79                    | 13,7 (21,45)               | 5,0 [1; 90]                  | 46/79                   | -71,7 (31,80)              | -85,0 [-99; 13]              |
| Zyklus 11, Tag 1   | 32/79                    | 11,5 (16,16)               | 5,0 [1; 80]                  | 31/79                   | -76,5 (21,71)              | -85,0 [-97; -11]             |
| Zyklus 17, Tag 1   | 13/79                    | 6,1 (7,88)                 | 3,0 [1; 30]                  | 13/79                   | -87,5 (19,79)              | -93,8 [-99; -25]             |
| Zyklus 18, Tag 1   | 6/79                     | 8,5 (11,04)                | 4,5 [1; 30]                  | 5/79                    | -74,8 (16,30)              | -66,7 [-95; -60]             |
| Zyklus 23, Tag 1   | 5/79                     | 12,5 (16,31)               | 3,5 [2; 40]                  | 5/79                    | -74,3 (41,85)              | -94,2 [-97; 0]               |
| Zyklus 24, Tag 1   | 2/79                     | 2,0 (1,41)                 | 2,0 [1; 3]                   | 1/79                    | -98,3 (-)                  | -98,3 [-98; -98]             |
| Zyklus 29, Tag 1   | 2/79                     | 17,5 (17,68)               | 17,5 [5; 30]                 | 2/79                    | -59,9 (49,31)              | -59,9 [-95; -25]             |
| Zyklus 30, Tag 1   | 2/79                     | 1,0 (0,00)                 | 1,0 [1; 1]                   | 1/79                    | -98,3 (-)                  | -98,3 [-98; -98]             |
| Zyklus 36, Tag 1   | 1/79                     | 2,0 (-)                    | 2,0 [2; 2]                   | -                       | -                          | -                            |
| Mastzellen im Knochenmark (%) bewertet durch die zentrale Pathologie werden dargestellt.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Tabelle 35.2.5.1 und 99.2.5.2a.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                          |                            |                              |                         |                            |                              |

Patienten der PATHFINDER-Studie wiesen zu Baseline einen Anteil an Mastzellen im Knochenmark von 51,2 % (SD = 26,92) auf. Bis Zyklus 17 nahm dieser Anteil ab. Es zeigte sich anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -87,5 % (SD = 19,79) eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten. Für die Zyklen 23 und 29 ist die Anzahl der beobachtbaren Patienten nur noch sehr gering, sodass die Interpretierbarkeit der Daten erschwert ist (Tabelle 4-90).

**Bestes Ansprechen – Mastzellen im Knochenmark**

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen - Mastzellen im Knochenmark“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020

|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |
|---|-----------------------------|
|   | PATHFINDER<br>N =40         |
| Patienten mit neoplastischen Mastzellen zur Baseline, n   | 40                          |
| Patienten, die eine vollständigen Beseitigung neoplastischer Mastzellaggregate erreichten (komplette Remission), n (%)  | 16 (40,0)                   |
| Patienten, die eine Reduktion $\geq 50$ % gegenüber Baseline erreichten, n (%)  | 27 (67,5)                   |
| Mastzellen im Knochenmark (%) nach zentraler pathologischer Untersuchung sind zusammengefasst. Mastzellen, die entweder interstitiell sind oder Mastzellen mit multifokalen dichten Infiltraten, werden addiert, um die Menge der neoplastischen Mastzellen darzustellen.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 99.2.5.3.1b<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                             |

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen - Mastzellen im Knochenmark“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

|   | Avapritinib (200 mg/Tag) |                    |                               |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------------|
|   | PATHFINDER<br>N =67      | EXPLORER<br>N = 12 | gepoolte<br>Analyse<br>N = 79 |
| Patienten mit neoplastischen Mastzellen zur Baseline, n   | 65                       | 11                 | 76                            |
| Patienten, die eine vollständigen Beseitigung neoplastischer Mastzellaggregate erreichten (komplette Remission), n (%)  | 38 (58,5)                | 7 (63,6)           | 45 (59,2)                     |
| Patienten, die eine Reduktion $\geq 50$ % gegenüber Baseline erreichten, n (%)  | 54 (83,1)                | 10 (90,9)          | 64 (84,2)                     |
| Mastzellen im Knochenmark (%) nach zentraler pathologischer Untersuchung sind zusammengefasst. Mastzellen, die entweder interstitiell sind oder Mastzellen mit multifokalen dichten Infiltraten, werden addiert, um die Menge der neoplastischen Mastzellen darzustellen.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Tabelle 99.2.5.3.1b<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                          |                    |                               |

Von den 65 Patienten der PATHFINDER-Studie mit neoplastischen Mastzellen zu Baseline, erreichten 38 Patienten (58,5 %) eine vollständige Beseitigung neoplastischer Mastzellaggregate und damit eine komplette Remission. Zudem erreichten 54 Patienten (83,1 %) eine  $\geq 50$  % Reduktion der neoplastischen Mastzellen gegenüber Baseline (Tabelle 4-92).

**4.3.2.3.3.2.4.2 Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte – 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 4-93: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |  |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-2202)                       | <p>Blutprobe wurde entnommen, um die Veränderung der Tryptase-Konzentration im Serum während der Behandlung mit Avapritinib zu bestimmen [6]. Die Serum-Tryptase-Werte werden in einem zentralen Labor gemessen [13].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u><br/>Die Serum-Tryptase-Werte werden zum Screening (Baseline), C1D15, C2D1, C3D1, C5D1, C7D1, C11D1 und alle sechs Zyklen danach sowie zum Ende der Behandlung gemessen. Ebenfalls wird die Messung zwölf Wochen (<math>\pm 4</math> Wochen) nach der Dokumentation einer kompletten oder partiellen Remission zur Bestätigung des Ansprechens und vier Wochen nach Progression der SM und/oder AHN oder klinischen Progression zur Bestätigung der Progression gemessen [13].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u><br/>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie der Anteil Patienten mit einer Bewertung der Serum-Tryptase-Werte zum jeweiligen Zeitpunkt. Die Serum-Tryptase-Werte über die Zeit in <math>\mu\text{g/l}</math> (Mittelwert mit SD, Median mit Min und Max) sowie die Veränderung zu Baseline in <math>\mu\text{g/l}</math> (Mittelwert mit SD, Median mit Min und Max) werden im Dossier dargestellt.</p> <p>Es wird die Anzahl an Patienten mit Serum-Tryptase-Werten zu Baseline berichtet. Zudem wird der Anteil an Patienten, die einen Serum-Tryptase-Wert von <math>&lt;20</math> ng/ml erreicht haben (komplette Remission) und der Anteil an Patienten, die eine Reduktion des Serum-Tryptase-Werts von <math>\geq 50</math> % im Vergleich zu Baseline erreicht haben für die Safety-Population berichtet.</p> |
| EXPLORER<br>(BLU-285-2101)                         | <p>Blutproben wurden entnommen, um die Serum-Tryptase-Konzentration zu Studienbeginn und während der Behandlung mit Avapritinib zu bestimmen und um die Veränderung gegenüber des Ausgangswerts zu bewerten. Die serielle Messung der Tryptase-Werte ermöglicht die Bewertung der pharmakodynamischen Wirkungen von Avapritinib und der antineoplastischen Aktivität [8]. Wenn bei einem Patienten keine Serum-Tryptase-Messung am C1D1 oder früher vorliegt, wird die Messung, die am nächsten an der Behandlung liegt, innerhalb von drei Tagen nach D1 von Avapritinib als Baseline-Bewertung betrachtet [16].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u><br/>Die Serum-Tryptase-Werte wurden zu Baseline (C1D1), C1D15, C2D1, C3D1, C5D1, C7D1, C11D1, C18D1 und alle sechs Zyklen danach in einem Zentrallabor gemessen. Bei Patienten, die die Behandlung aus anderen Gründen als einer Progression der Erkrankung oder dem Beginn einer anderen zytoreduktiven Therapie abbrechen wurde der Serum-Tryptase-Wert auch zum Ende der Behandlung gemessen. Proben wurden auch zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression entnommen [16].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u><br/>Die Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie der Anteil Patienten mit einer Bewertung der Serum-Tryptase-Werte zum jeweiligen Zeitpunkt. Die Serum-Tryptase-Werte über die Zeit in</p>   |



| Studie           | Operationalisierung  |
|------------------|--|
|                  | <p>µg/l (Mittelwert mit SD, Median mit Min und Max) sowie die Veränderung zu Baseline in µg/l (Mittelwert mit SD, Median mit Min und Max) werden im Dossier dargestellt.</p> <p>Es wird die Anzahl an Patienten mit Serum-Tryptase-Werten zu Baseline berichtet. Zudem wird der Anteil an Patienten, die einen Serum-Tryptase-Wert von &lt;20 ng/ml erreicht haben (komplette Remission) und der Anteil an Patienten, die eine Reduktion des Serum-Tryptase-Werts von ≥ 50 % im Vergleich zu Baseline erreicht haben für die Safety-Population berichtet.</p>  |
| Vergleichsstudie |  |
| BLU-285-2405     | <p>Die Veränderung der Serum-Tryptase-Konzentration ist für jede Therapielinie definiert als die Veränderung der Serum-Tryptase von Baseline bis zum Ende der Behandlung oder der letzten bekannten Messung vor dem Zeitpunkt an dem die Patienten, nicht mehr zur Nachuntersuchung erschienen ist („lost to follow up“). Der Endpunkt wird im Dossier für die Safety-Population erhoben und für jede Therapielinie einzeln ausgewertet [17].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Daten der retrospektiven Studie BLU-285-2405 werden im Rahmen des PS-adjustierten indirekten Vergleichs dargestellt. Die Ergebnisse der maximalen Verringerung der Serum-Tryptase-Konzentration werden für die IPTW-gewichtete Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N) und die Anzahl der Therapielinien (LOT), die in die Analyse eingegangen sind. Im Dossier wird außerdem die absolute Reduktion in ng/ml (Mittelwert mit SD; Median mit Min und Max) sowie die mittlere Veränderung mit HR (95 %-KI und p-Wert) präsentiert. Weiterhin wird die prozentuale Reduktion in Prozent (Mittelwert mit SD; Median mit Min und Max) samt mittlerer Veränderung mit HR (95 %-KI und p-Wert), sowie die Zeit bis zur maximalen Reduktion in Monaten (Mittelwert mit SD; Median mit Min und Max) dargestellt.</p> |

*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.*

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>   |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)  | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)  | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <b>Vergleichsstudie</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| BLU-285-2405   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.<br>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

**Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel*****PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der PATHFINDER und EXPLORER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Die Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte wurde sowohl in der PATHFINDER als auch der EXPLORER-Studie in einem zentralen Labor nach Standardmethoden 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 Verbesserung bzw. Verschlechterung dieses Wertes feststellbar. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

## Vergleichsstudie

### BLU-285-2405

Bei der Studie BLU-285-2405 handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, bei der Daten aus Patientenakten erhoben wurden, um eine Charakterisierung der aktuellen Versorgungssituation bei Patienten mit AdvSM zu ermöglichen. Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive, nicht vergleichende, unverblindete Beobachtungsstudie, die gemäß des 5. Kapitels der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entspricht und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gilt. Aufgrund des Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Für die retrospektive Datenerhebung in der Studie BLU-285-2405 sind keine Informationen zur Erhebung der Veränderung der Serum-Tryptase-Werte verfügbar. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

*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.*

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### *Prozentuale Veränderung der Serum-Tryptase-Werte über die Zeit im Vergleich zu Baseline*

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Serum-Tryptase-Werte über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020

| Zeitpunkte                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                                  | n/N                      | Mittelwert<br>in µg/l<br>(SD) | Median in<br>µg/l<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                                  |                          |                               |                                 | n/N                     | Mittelwert in<br>µg/l<br>(SD) | Median in<br>µg/l<br>[Min, Max] |
| <b>Safety-Population</b>         |                          |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202)</b> |                          |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                         | 40/40                    | 370,69<br>(299,896)           | 314,00<br>[23,8; 1600,0]        | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15                 | 35/40                    | 171,48<br>(268,214)           | 87,20<br>[5,4; 1496,0]          | 35/40                   | -63,1<br>(23,22)              | -68,6<br>[-94; -7]              |

| Zeitpunkte       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                         |                           |                         |                         |                           |
|------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                  | n/N                      | Mittelwert in µg/l (SD) | Median in µg/l [Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                         |                           |
|                  |                          |                         |                           | n/N                     | Mittelwert in µg/l (SD) | Median in µg/l [Min; Max] |
| Zyklus 2, Tag 1  | 34/40                    | 147,27<br>(269,356)     | 54,75<br>[2,8; 1464,0]    | 34/40                   | -69,4<br>(26,55)        | -75,6<br>[-98; -9]        |
| Zyklus 3, Tag 1  | 30/40                    | 159,62<br>(296,674)     | 58,60<br>[2,0; 1504,0]    | 30/40                   | -70,0<br>(32,61)        | -85,6<br>[-99; 28]        |
| Zyklus 7, Tag 1  | 17/40                    | 71,74<br>(106,064)      | 31,90<br>[3,8; 430,4]     | 17/40                   | -78,2<br>(25,21)        | -90,6<br>[-99; -26]       |
| Zyklus 11, Tag 1 | 9/40                     | 38,78<br>(42,440)       | 27,70<br>[10,7; 150,0]    | 9/40                    | -85,6<br>(17,05)        | -92,9<br>[-98; -44]       |
| Zyklus 17, Tag 1 | 2/40                     | 38,90<br>(9,475)        | 38,90<br>[32,2; 45,6]     | 2/40                    | -83,7<br>(9,39)         | -83,7<br>[-90; -77]       |

Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments, einschließlich der Untersuchung vor der Einnahme am ersten Einnahmetag. Wenn in der EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) bei einem Patienten keine Messung der Serum-Tryptase am ersten Tag des ersten Zyklus oder früher vorliegt, gilt die Messung, die am nächsten an der Behandlung liegt, innerhalb von drei Tagen nach dem ersten Tag der Einnahme des Studienmedikaments als Baseline.

Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 35.2.6.1 und 35.2.6.2

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Serum-Tryptase-Werte über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

| Zeitpunkte                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                         |                           |                         |                         |                           |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                                  | n/N                      | Mittelwert in µg/l (SD) | Median in µg/l [Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                         |                           |
|                                  |                          |                         |                           | n/N                     | Mittelwert in µg/l (SD) | Median in µg/l [Min; Max] |
| <b>Safety-Population</b>         |                          |                         |                           |                         |                         |                           |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202)</b> |                          |                         |                           |                         |                         |                           |
| Baseline                         | 67/67                    | 338,43<br>(259,684)     | 312,00<br>[23,8; 1600,0]  |                         |                         | -                         |
| Zyklus 1, Tag 15                 | 61/67                    | 133,22<br>(212,903)     | 66,70<br>[5,3; 1496,0]    | 61/67                   | -66,3<br>(22,89)        | -71,5<br>[-94; -7]        |
| Zyklus 2, Tag 1                  | 59/67                    | 114,73<br>(213,675)     | 41,80<br>[2,8; 1464,0]    | 59/67                   | -71,3<br>(27,68)        | -80,5<br>[-98; 17]        |
| Zyklus 3, Tag 1                  | 53/67                    | 119,96<br>(234,977)     | 42,40<br>[2,0; 1504,0]    | 53/67                   | -71,8<br>(38,37)        | -86,7<br>[-99; 122]       |
| Zyklus 7, Tag 1                  | 41/67                    | 64,56<br>(90,232)       | 27,80<br>[3,8; 430,4]     | 41/67                   | -76,6<br>(35,00)        | -89,0<br>[-99; 75]        |
| Zyklus 11, Tag 1                 | 29/67                    | 67,75<br>(97,521)       | 27,70<br>[3,5; 448,0]     | 29/67                   | -77,2<br>(26,35)        | -86,4<br>[-99; 9]         |

| Zeitpunkte  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                         |                           |                         |                         |                           |
|---|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
|   | n/N                      | Mittelwert in µg/l (SD) | Median in µg/l [Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                         |                           |
|   |                          |                         |                           | n/N                     | Mittelwert in µg/l (SD) | Median in µg/l [Min; Max] |
| Zyklus 17, Tag 1                                    | 13/67                    | 22,96<br>(14,914)       | 19,10<br>[3,0; 49,0]      | 13/67                   | -93,6<br>(5,65)         | -95,1<br>[-99; -77]       |
| Zyklus 23, Tag 1                                    | 5/67                     | 20,20<br>(15,699)       | 16,10<br>[8,3; 46,9]      | 5/67                    | -92,4<br>(9,09)         | -96,0<br>[-99; -76]       |
| Zyklus 29, Tag 1                                    | 3/67                     | 25,97<br>(26,323)       | 15,00<br>[6,9; 56,0]      | 3/67                    | -88,8<br>(14,77)        | -95,5<br>[-99; -72]       |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101)</b>                      |                          |                         |                           |                         |                         |                           |
| Baseline  | 12/12                    | 317,21<br>(266,253)     | 196,60<br>[19,9; 723,2]   | -                       |                         |                           |
| Zyklus 1, Tag 15                                    | 12/12                    | 107,89<br>(113,430)     | 80,35<br>[6,3; 392,5]     | 12/12                   | -64,3<br>(21,90)        | -70,8<br>[-94; -30]       |
| Zyklus 2, Tag 1                                     | 12/12                    | 87,88<br>(84,360)       | 67,45<br>[5,0; 261,3]     | 12/12                   | -69,3<br>(21,69)        | -72,7<br>[-99; -27]       |
| Zyklus 3, Tag 1                                     | 11/12                    | 96,97<br>(67,542)       | 126,40<br>[4,1; 198,2]    | 11/12                   | -64,5<br>(32,24)        | -74,1<br>[-90; 25]        |
| Zyklus 5, Tag 1                                     | 9/12                     | 144,89<br>(235,480)     | 75,50<br>[2,6; 744,3]     | 9/12                    | -46,3<br>(74,80)        | -86,9<br>[-96; 116]       |
| Zyklus 7, Tag 1                                     | 9/12                     | 164,23<br>(243,505)     | 89,40<br>[7,5; 789,3]     | 9/12                    | 5,9<br>(254,11)         | -79,6<br>[-94; 682]       |
| Zyklus 11, Tag 1                                    | 7/12                     | 63,89<br>(65,283)       | 33,80<br>[3,1; 163,1]     | 7/12                    | -86,6<br>(10,71)        | -88,4<br>[-97; -69]       |
| Zyklus 18, Tag 1                                    | 5/12                     | 41,70<br>(54,223)       | 19,80<br>[6,7; 137,7]     | 5/12                    | -86,0<br>(14,86)        | -96,1<br>[-97; -66]       |
| Zyklus 24, Tag 1                                    | 2/12                     | 18,30<br>(21,637)       | 18,30<br>[3,0; 33,6]      | 2/12                    | -96,0<br>(2,50)         | -96,0<br>[-98; -94]       |
| Zyklus 30, Tag 1                                    | 2/12                     | 10,10<br>(10,465)       | 10,10<br>[2,7; 17,5]      | 2/12                    | -97,5<br>(0,70)         | -97,5<br>[-98; -97]       |
| Zyklus 36, Tag 1                                    | 1/12                     | 9,30<br>(-)             | 9,30<br>[9,3; 9,3]        | 1/12                    | -98,4<br>(-)            | -98,4<br>[-98; -98]       |
| Zyklus 42, Tag 1                                    | 1/12                     | 12,20<br>(-)            | 12,20<br>[12,2; 12,2]     | 1/12                    | -97,9<br>(-)            | -97,9<br>[-98; -98]       |
| Zyklus 48, Tag 1                                    | 1/12                     | 16,70<br>(-)            | 16,70<br>[16,7; 16,7]     | 1/12                    | -97,1<br>(-)            | -97,1<br>[-97; -97]       |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER)</b> |                          |                         |                           |                         |                         |                           |
| Baseline  | 79/79                    | 335,20<br>(259,070)     | 295,20<br>[19,9; 1600,0]  | -                       |                         |                           |
| Zyklus 1, Tag 15                                    | 73/79                    | 129,06<br>(199,570)     | 66,80<br>[5,3; 1496,0]    | 73/79                   | -65,9<br>(22,59)        | -71,5<br>[-94; -7]        |

| Zeitpunkte       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                         |                           |                         |                         |                           |
|------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                  | n/N                      | Mittelwert in µg/l (SD) | Median in µg/l [Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                         |                           |
|                  |                          |                         |                           | n/N                     | Mittelwert in µg/l (SD) | Median in µg/l [Min; Max] |
| Zyklus 2, Tag 1  | 71/79                    | 110,20<br>(197,614)     | 42,80<br>[2,8; 1464,0]    | 71/79                   | -71,0<br>(26,64)        | -79,3<br>[-99; 17]        |
| Zyklus 3, Tag 1  | 64/79                    | 116,01<br>(215,346)     | 50,45<br>[2,0; 1504,0]    | 64/79                   | -70,5<br>(37,25)        | -83,2<br>[-99; 122]       |
| Zyklus 5, Tag 1  | 9/79                     | 144,89<br>(235,480)     | 75,50<br>[2,6; 744,3]     | 9/79                    | -46,3<br>(74,80)        | -86,9<br>[-96; 116]       |
| Zyklus 7, Tag 1  | 50/79                    | 82,50<br>(133,504)      | 34,30<br>[3,8; 789,3]     | 50/79                   | -61,8<br>(112,11)       | -88,4<br>[-99; 682]       |
| Zyklus 11, Tag 1 | 36/79                    | 67,00<br>(91,331)       | 27,90<br>[3,1; 448,0]     | 36/79                   | -79,1<br>(24,27)        | -87,4<br>[-99; 9]         |
| Zyklus 17, Tag 1 | 13/79                    | 22,96<br>(14,914)       | 19,10<br>[3,0; 49,0]      | 13/79                   | -93,6<br>(5,65)         | -95,1<br>[-99; -77]       |
| Zyklus 18, Tag 1 | 5/79                     | 41,70<br>(54,223)       | 19,80<br>[6,7; 137,7]     | 5/79                    | -86,0<br>(14,86)        | -96,1<br>[-97; -66]       |
| Zyklus 23, Tag 1 | 5/79                     | 20,20<br>(15,699)       | 16,10<br>[8,3; 46,9]      | 5/79                    | -92,4<br>(9,09)         | -96,0<br>[-99; -76]       |
| Zyklus 24, Tag 1 | 2/79                     | 18,30<br>(21,637)       | 18,30<br>[3,0; 33,6]      | 2/79                    | -96,0<br>(2,50)         | -96,0<br>[-98; -94]       |
| Zyklus 29, Tag 1 | 3/79                     | 25,97<br>(26,323)       | 15,00<br>[6,9; 56,0]      | 3/79                    | -88,8<br>(14,77)        | -95,5<br>[-99; -72]       |
| Zyklus 30, Tag 1 | 2/79                     | 10,10<br>(10,465)       | 10,10<br>[2,7; 17,5]      | 2/79                    | -97,5<br>(0,70)         | -97,5<br>[-98; -97]       |
| Zyklus 36, Tag 1 | 1/79                     | 9,30<br>(-)             | 9,30<br>[9,3; 9,3]        | 1/79                    | -98,4<br>(-)            | -98,4<br>[-98; -98]       |
| Zyklus 42, Tag 1 | 1/79                     | 12,20<br>(-)            | 12,20<br>[12,2; 12,2]     | 1/79                    | -97,9<br>(-)            | -97,9<br>[-98; -98]       |
| Zyklus 48, Tag 1 | 1/79                     | 16,70<br>(-)            | 16,70<br>[16,7; 16,7]     | 1/79                    | -97,1<br>(-)            | -97,1 [-97; -97]          |

Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments, einschließlich der Untersuchung vor der Einnahme am ersten Einnahmetag. Wenn in der EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) bei einem Patienten keine Messung der Serum-Tryptase am ersten Tag des ersten Zyklus oder früher vorliegt, gilt die Messung, die am nächsten an der Behandlung liegt, innerhalb von drei Tagen nach dem ersten Tag der Einnahme des Studienmedikaments als Baseline.

Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Tabelle 35.2.6.1 und 99.2.6.2a.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Patienten der PATHFINDER-Studie wiesen zu Baseline im Mittel Serum-Tryptase-Werte von 338,43 µg/l (SD = 259,684) auf. Im Durchschnitt nahm dieser Anteil über den weiteren Studienverlauf ab. Es zeigte sich zu Zyklus 17 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -93,6 µg/l (SD = 5,65) eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten. Für die Zyklen 23 und 29 ist die Anzahl der beobachtbaren Patienten nur noch sehr gering, sodass die Interpretierbarkeit der Daten erschwert ist (Tabelle 4-96).

### **Bestes Ansprechen – Serum-Tryptase-Werte**

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen – Serum-Tryptase-Werte“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |
|--|-----------------------------|
|  | PATHFINDER<br>N = 40        |
| Patienten mit Serum-Tryptase-Werten zu Baseline, n   | 40                          |
| Patienten, die Serum-Tryptase < 20 ng/ml erreichten (komplette Remission), n (%)   | 13 (32,5)                   |
| Patienten, die eine Reduktion ≥ 50 % gegenüber Baseline erreichten, n (%)  | 34 (85,0)                   |
| Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments, einschließlich der Bewertungen am Tag der ersten Dosis vor der Verabreichung des Studienmedikaments. Wenn bei einem Patienten keine Serum-Tryptase-Messung am Zyklus 1 Tag 1 oder zu einem früheren Zeitpunkt erfolgt ist, gilt die nächstmögliche Messung zu Behandlungsbeginn innerhalb von drei Tagen nach dem ersten Tag der Avapritinib-Behandlung als Baseline.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 99.2.6.3.1b<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                             |

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen – Serum-Tryptase-Werte“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

|  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                    |                               |
|--|--------------------------|--------------------|-------------------------------|
|  | PATHFINDER<br>N = 67     | EXPLORER<br>N = 12 | gepoolte<br>Analyse<br>N = 79 |
| Patienten mit Serum-Tryptase-Werten zu Baseline, n   | 67                       | 12                 | 79                            |
| Patienten, die Serum-Tryptase < 20 ng/ml erreichten (komplette Remission), n (%)   | 34 (50,7)                | 8 (66,7)           | 42 (53,2)                     |
| Patienten, die eine Reduktion ≥ 50 % gegenüber Baseline erreichten, n (%)  | 59 (88,1)                | 11 (91,7)          | 70 (88,6)                     |
| Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments, einschließlich der Bewertungen am Tag der ersten Dosis vor der Verabreichung des Studienmedikaments. Wenn bei einem Patienten keine Serum-Tryptase-Messung am Zyklus 1 Tag 1 oder zu einem früheren Zeitpunkt erfolgt ist, gilt die nächstmögliche Messung zu Behandlungsbeginn innerhalb von drei Tagen nach dem ersten Tag der Avapritinib-Behandlung als Baseline.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Tabelle 99.2.6.3.1b<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                          |                    |                               |

Von den 67 Patienten der PATHFINDER-Studie mit Serum-Tryptase-Werten zu Baseline, erreichten 34 Patienten (50,7 %) einen Serum-Tryptase-Wert von  $< 20$  ng/ml und damit eine komplette Remission. 59 Patienten (88,1 %) erreichten eine  $\geq 50$  % Reduktion des Serum-Tryptase-Werts gegenüber Baseline (Tabelle 4-98).

### Vergleichsstudie

Im vorliegenden PS-adjustierten indirekten Vergleich (IPTW-adjustiert) wird eine Behandlung erwachsener Studienteilnehmer mit AdvSM mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich (PATHFINDER- und EXPLORER-Studie, Datenschnitt: 20. April 2021) mit einer Behandlung von erwachsenen Studienteilnehmern mit AdvSM mit BAT (nicht Avapritinib) (Studie BLU-285-2405, Datenschnitt 04. Oktober 2021) verglichen. Die Darstellung der Daten bezieht sich auf die IPTW-gewichtete Analyse-Population. Die Daten der maximalen Reduktion der Serum-Tryptase-Werte für die ungewichtete Population sind in den statistischen Nachberechnungen dargestellt [11].

### Veränderung der Serum-Tryptase-Werte

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den IPTW-adjustierten Endpunkt „Veränderung der Serum-Tryptase-Werte“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PS-adjustierter indirekter Vergleich)

|   | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>BAT</b>              |
|---|-------------------------------------|-------------------------|
| <b>ungewichtete Population</b>  |                                     |                         |
| Datenschnitt  | 20. April 2021                      | 04. Oktober 2021        |
| Anzahl der Patienten N <sup>a</sup>   | 78                                  | 53                      |
| Anzahl der Therapielinien (LOT) <sup>b</sup>  | 78                                  | 69                      |
| <b>PS-adjustierter indirekter Vergleich (IPTW-adjustierte<sup>c</sup> Population)</b> |                                     |                         |
| Anzahl der Patienten N  | 77                                  | 45                      |
| Anzahl der Therapielinien (LOT) <sup>b</sup>  | 77                                  | 62                      |
| <b>maximale Verringerung der Serum-Tryptase-Konzentration</b>                         |                                     |                         |
| absolute Reduktion (ng/ml)  |                                     |                         |
| Mittelwert (SD)   | -306,0 (204,0)                      | -130,6 (259,6)          |
| Median (Min; Max)   | -272,6 (-694,9; -4,5)               | -50,0 (-1.000,0; 290,5) |
| mittlere Veränderung [95 %-KI] <sup>d</sup>   | -199,74 [-273,54; -125,95]          |                         |
| p-Wert  | <b>&lt;0,001</b>                    |                         |
| prozentuale Reduktion (%)   |                                     |                         |
| Mittelwert (SD)   | -85,4 (19,3)                        | -20,2 (67,2)            |
| Median (Min; Max)   | -92,5 (-99,2; -7,8)                 | -36,3 (-95,0; 358,4)    |
| mittlere Veränderung [95 %-KI] <sup>d</sup>   | -70,46 [-85,64; -55,27]             |                         |
| p-Wert  | <b>&lt;0,001</b>                    |                         |
| Zeit bis zur maximalen Reduktion (Monate)   |                                     |                         |
| Mittelwert (SD)   | 7,0 (6,5)                           | 8,9 (18,6)              |
| Median (Min; Max)   | 5,5 (0,5; 32,2)                     | 3,7 (0,1; 115,4)        |



|   | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b> | <b>BAT</b> |
|---|-------------------------------------|------------|
| <p>a: Die maximale Verringerung der Serum-Tryptase-Konzentration wurde bei Patienten mit einer Serum-Tryptase-Messung bei Studienbeginn und mindestens einer zusätzlichen Messung während der Therapielinie bewertet. In der Avapritinib-Kohorte konnten 78 von 79 eingeschlossenen Patienten in die Analyse eingehen. In der BAT-Kohorte lagen für 53 der eingeschlossenen 73 Patienten Daten vor.</p> <p>b: Patienten aus der BAT-Kohorte konnten mehrere LOTs einbringen. Therapielinien ohne Tryptasemessung bei Studienbeginn oder im angegebenen Zeitfenster sowie Therapielinien mit unbekanntem Absetz- und letztem Verordnungsdatum wurden von den Serum-Tryptase-Analysen ausgeschlossen.</p> <p>c: Die stabilisierten Gewichte wurden anhand der folgenden Ausgangsmerkmale ermittelt: Alter, Geschlecht, Region, ECOG-Score, Anämie (Hämoglobin weniger als 10 g/dl), Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl weniger als <math>100 \times 10^9/l</math>), AdvSM-Subtyp, Hautbeteiligung, Leukozytenzahl von <math>\geq 16 \times 10^9/l</math>, Serum-Tryptase-Konzentration von <math>\geq 125</math> ng/ml, Anzahl der mutierten Gene innerhalb des SRSF2/ASXL1/RUNX1 (S/A/R)-Panels, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und vorherige Anwendung von Tyrosinkinasehemmern, Biologika und zytotoxische Therapien. Um die Variabilität zu verringern, wurden die stabilisierten Gewichte auf das 1. und 99. Perzentil begrenzt.</p> <p>d: Zur Modellierung der Veränderung der Serum-Tryptase-Werte wurden sowohl ungewichtete als auch IPTW-gewichtete Cox-Proportional-Hazards-Modelle mit einem robusten Sandwich-Varianzschätzer verwendet. Das IPTW-gewichtete Cox-Proportional-Hazards-Modell wurde zusätzlich um Kovariaten bereinigt, die nach der Gewichtung eine standardisierte Differenz von mehr als 10 % aufwiesen. Dazu gehörten das Geschlecht, die Region, Hautbeteiligung, eine Leukozytenzahl von <math>\geq 16 \times 10^9/l</math>, eine vorangegangene Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie unter Verwendung eines doppelt robusten Ansatzes. Die mittlere Veränderung, 95 %-KI und p-Wert wurden angegeben. Ein zweiseitiger p-Wert <math>&lt; 0,05</math> wurde als statistisch signifikant ohne Multiplikationsbereinigung angesehen.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [11]: Tabelle 1.3</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                     |            |

Die Darstellung der Daten bezieht sich auf die IPTW-gewichtete Analyse-Population.

Für die absolute Reduktion der Serum-Tryptase-Werte konnte eine mittlere Veränderung von -199,74 ng/ml [95 %-KI: -273,54; -125,95] gezeigt werden. Diese war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) zugunsten der Avapritinib-Kohorte. Auch bei der prozentualen Reduktion zeigte sich eine statistisch signifikante mittlere Veränderung von -70,46 % [95 %-KI: -85,64; -55,27;  $p < 0,001$ ]. Die mittlere Zeit bis zur maximalen Reduktion betrug in der BAT-Kohorte 8,9 Monate (SD = 18,6) und in der Avapritinib-Kohorte 7,0 Monate (SD = 6,5) (Tabelle 4-99).

**4.3.2.3.2.4.3 Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast – 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 4-100: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>                      |  |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-2202)  | <p>Die prozentuale KIT-D816V-Mutationslast im Blut wird in einem Zentrallabor mittels ddPCR gemessen [13].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u><br/>Die prozentuale KIT-D816V-Mutationslast im Blut wird beim Screening, C1D1 (Baseline), C1D15, C2D1, C3D1, C7D1, C11D1 und alle sechs Zyklen danach sowie zum Ende der Behandlung gemessen [13].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u><br/>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie der Anteil Patienten mit einer Bewertung der KIT-D816V-Mutationslast zum jeweiligen Zeitpunkt. Im Dossier wird die KIT-D816V-Mutationslast in Prozent (Mittelwert mit SD, Median mit Min und Max) sowie die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der KIT-D816-Mutationslast im Blut (Mittelwert mit SD, Median mit Min und Max) dargestellt.</p> <p>Es wird die Anzahl an Patienten mit einer Bewertung der Mutationslast im Blut berichtet. Zudem wird der Anteil an Patienten berichtet, die eine Mutationslast &lt; 0,17 % erreichten und der Anteil berichtet, der einer Reduktion der Mutationslast <math>\geq 50</math> % im Vergleich zu Baseline zeigte.</p>  |
| EXPLORER<br>(BLU-285-2101)  | <p>Blutproben zum Nachweis der KIT-D816V-Mutationslast wurden in einem Zentrallabor mittels ddPCR gemessen [8]. Liegt bei einem Patienten keine Mutationslast-Messung am C1D1 oder früher vor, wird die nächstgelegene Messung bei Behandlungsbeginn innerhalb von drei Tagen nach D1 von Avapritinib als Ausgangswert betrachtet [16].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u><br/>Blutproben zum Nachweis der KIT-D816V-Mutationslast wurden an C1D1 (Baseline), C1D15, C2D1, C3D1, C5D1, C7D1, C11D1, C18D1 und alle sechs Zyklen danach gemessen. Bei Patienten, die die Behandlung aus anderen Gründen als einer Progression der Erkrankung oder dem Beginn einer anderen zytoreduktiven Therapie abbrechen wurde der Serum-Tryptase-Wert auch zum Ende der Behandlung gemessen [8].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u><br/>Im Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie der Anteil Patienten mit einer Bewertung der KIT-D816V-Mutationslast zum jeweiligen Zeitpunkt. Im Dossier wird die KIT-D816V-Mutationslast in Prozent (Mittelwert mit SD, Median mit Min und Max) sowie die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der KIT-D816-Mutationslast im Blut (Mittelwert mit SD, Median mit Min und Max) dargestellt.</p> <p>Es wird die Anzahl an Patienten mit einer Bewertung der Mutationslast im Blut berichtet. Zudem wird der Anteil an Patienten berichtet, die eine Mutationslast &lt; 0,17 % erreichten und der Anteil berichtet, der einer Reduktion der Mutationslast <math>\geq 50</math> % im Vergleich zu Baseline zeigte.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |

*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.*

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### ***PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der PATHFINDER und EXPLORER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Die KIT-D816V-Mutationslast ist ein Marker für die gesamte Krankheitslast eines Patienten und der quantitative Nachweis durch eine PCR ist als diagnostisches Kriterium in der SM etabliert [36]. Die KIT-D816V-Mutationslast wurde sowohl in der PATHFINDER als auch der EXPLORER-Studie in einem zentralen Labor bestimmt und ausgewertet, und damit unabhängig von subjektiven Einschätzungen der behandelnden Personen erhoben. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten

Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

*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.*

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### **Prozentuale Veränderung der KIT-D816V-Mutationslast im Blut über die Zeit im Vergleich zu Baseline**

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der KIT-D816V-Mutationslast im Blut über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020

| Zeitpunkte  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                            |                              |                         |                            |                              |
|---|--------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------|
|   | n/N                      | Mittelwert<br>in %<br>(SD) | Median in<br>%<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                            |                              |
|   |                          |                            |                              | n/N                     | Mittelwert in<br>%<br>(SD) | Median in<br>%<br>[Min, Max] |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population</b>   |                          |                            |                              |                         |                            |                              |
| Baseline  | 40/40                    | 22,2 (17,39)               | 22,4 [0; 47]                 | -                       |                            |                              |
| Zyklus 1, Tag 15  | 35/40                    | 19,8 (15,14)               | 20,0 [0; 44]                 | 33/40                   | -12,9 (18,93)              | -12,8 [-50; 43]              |
| Zyklus 2, Tag 1   | 33/40                    | 15,8 (13,98)               | 14,8 [0; 44]                 | 31/40                   | -36,7 (22,27)              | -31,5 [-88; 12]              |
| Zyklus 3, Tag 1   | 29/40                    | 15,1 (15,27)               | 10,7 [0; 47]                 | 27/40                   | -44,0 (27,40)              | -41,6 [-90; 9]               |
| Zyklus 7, Tag 1   | 17/40                    | 12,5 (14,65)               | 3,7 [0; 46]                  | 17/40                   | -54,9 (36,34)              | -48,8 [-99; -2]              |
| Zyklus 11, Tag 1  | 8/40                     | 11,3 (14,32)               | 3,7 [0; 37]                  | 8/40                    | -59,8 (36,51)              | -70,7 [-99; -14]             |
| Zyklus 17, Tag 1  | 1/40                     | 35,9 (-)                   | 35,9 [36; 36]                | 1/40                    | -15,3 (-)                  | -15,3 [-15; -15]             |
| <p>Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments, einschließlich der Untersuchung vor der Einnahme am ersten Einnahmetag. Wenn in der EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) bei einem Patienten keine Messung der Mutationslast am ersten Tag des ersten Zyklus oder früher vorliegt, gilt die Messung, die am nächsten an der Behandlung liegt, innerhalb von drei Tagen nach dem ersten Tag der Einnahme des Studienmedikaments als Baseline.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 35.2.7.1 und 35.2.7.2</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |                            |                              |                         |                            |                              |

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der KIT-D816V-Mutationslast im Blut über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

| Zeitpunkte   | Avapritinib (200 mg/Tag) |                         |                           |                         |                         |                           |
|--|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
|  | n/N                      | Mittelwert in %<br>(SD) | Median in %<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                         |                           |
|  |                          |                         |                           | n/N                     | Mittelwert in %<br>(SD) | Median in %<br>[Min; Max] |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population</b>                    |                          |                         |                           |                         |                         |                           |
| Baseline   | 67/67                    | 20,4 (16,67)            | 19,4 [0; 47]              | -                       |                         |                           |
| Zyklus 1, Tag 15   | 61/67                    | 18,1 (15,05)            | 17,1 [0; 46]              | 59/67                   | -12,3 (17,49)           | -9,3 [-53; 43]            |
| Zyklus 2, Tag 1  | 58/67                    | 13,6 (13,69)            | 7,6 [0; 45]               | 56/67                   | -40,5 (21,49)           | -42,9 [-88; 12]           |
| Zyklus 3, Tag 1  | 52/67                    | 12,7 (14,18)            | 7,6 [0; 47]               | 50/67                   | -51,5 (28,72)           | -58,8 [-97; 9]            |
| Zyklus 7, Tag 1  | 40/67                    | 10,9 (13,73)            | 3,5 [0; 46]               | 40/67                   | -58,9 (33,36)           | -72,5 [-100; 0]           |
| Zyklus 11, Tag 1   | 28/67                    | 12,7 (13,81)            | 7,0 [0; 45]               | 28/67                   | -55,3 (34,52)           | -56,3 [-100; -5]          |
| Zyklus 17, Tag 1   | 12/67                    | 13,8 (15,99)            | 5,1 [0; 48]               | 12/67                   | -64,4 (34,07)           | -79,1 [-97; 2]            |
| Zyklus 23, Tag 1   | 5/67                     | 14,1 (17,65)            | 1,6 [1; 36]               | 5/67                    | -65,7 (42,09)           | -94,9 [-98; -14]          |
| Zyklus 29, Tag 1   | 3/67                     | 20,8 (17,94)            | 25,1 [1; 36]              | 3/67                    | -49,9 (42,82)           | -37,9 [-97; -14]          |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population</b>                      |                          |                         |                           |                         |                         |                           |
| Baseline   | 12/12                    | 15,2 (17,65)            | 7,0 [0; 44]               | -                       |                         |                           |
| Zyklus 1, Tag 15   | 12/12                    | 13,1 (15,95)            | 6,6 [0; 44]               | 9/12                    | -16,1 (18,29)           | -9,7 [-50; -1]            |
| Zyklus 2, Tag 1  | 12/12                    | 11,4 (15,73)            | 4,5 [0; 44]               | 9/12                    | -35,9 (22,25)           | -42,7 [62,0; 0]           |
| Zyklus 3, Tag 1  | 11/12                    | 9,7 (13,94)             | 1,3 [0; 41]               | 8/12                    | -53,3 (25,07)           | -48,3 [-83; -7]           |
| Zyklus 5, Tag 1  | 9/12                     | 12,8 (17,68)            | 2,8 [0; 46]               | 7/12                    | -47,5 (38,01)           | -62,6 [-90; 8]            |
| Zyklus 7, Tag 1  | 8/12                     | 12,3 (17,71)            | 5,0 [0; 48]               | 6/12                    | -53,3 (40,70)           | -69,2 [-94; 8]            |
| Zyklus 11, Tag 1   | 7/12                     | 6,9 (12,60)             | 1,5 [0; 35]               | 5/12                    | -67,5 (36,87)           | -79,4 [-94; -5]           |
| Zyklus 18, Tag 1   | 5/12                     | 6,5 (10,33)             | 0,8 [0; 24]               | 4/12                    | -72,7 (28,22)           | -80,4 [-96; -33]          |
| Zyklus 24, Tag 1   | 2/12                     | 0,1 (0,12)              | 0,1 [0; 0]                | 1/12                    | -99,6 (-)               | -99,6 [-100; -100]        |
| Zyklus 30, Tag 1   | 2/12                     | 0,1 (0,08)              | 0,1 [0; 0]                | 1/12                    | -99,7 (-)               | -99,7 [-100; -100]        |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population</b> |                          |                         |                           |                         |                         |                           |
| Baseline   | 79/79                    | 19,6 (16,81)            | 17,0 [0; 47]              | -                       |                         |                           |
| Zyklus 1, Tag 15   | 73/79                    | 17,3 (15,21)            | 14,1 [0; 46]              | 68/79                   | -12,8 (17,50)           | -9,5 [-53; 43]            |
| Zyklus 2, Tag 1  | 70/79                    | 13,2 (13,96)            | 7,0 [0; 45]               | 65/79                   | -39,9 (21,48)           | -42,9 [-88; 12]           |
| Zyklus 3, Tag 1  | 63/79                    | 12,1 (14,07)            | 4,3 [0; 47]               | 58/79                   | -51,7 (28,05)           | -54,0 [-97; 9]            |
| Zyklus 5, Tag 1  | 9/79                     | 12,8 (17,68)            | 2,8 [0; 46]               | 7/79                    | -47,5 (38,01)           | -62,6 [-90; 8]            |
| Zyklus 7, Tag 1  | 48/79                    | 11,1 (14,26)            | 3,5 [0; 48]               | 46/79                   | -58,1 (33,94)           | -72,5 [-100; 8]           |
| Zyklus 11, Tag 1   | 35/79                    | 11,6 (13,61)            | 4,7 [0; 45]               | 33/79                   | -57,2 (34,57)           | -60,4 [-100; -5]          |
| Zyklus 17, Tag 1   | 12/79                    | 13,8 (15,99)            | 5,1 [0; 48]               | 12/79                   | -64,4 (34,07)           | -79,1 [-97; 2]            |

| Zeitpunkte       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                         |                           |                         |                         |                           |
|------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                  | n/N                      | Mittelwert in %<br>(SD) | Median in %<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                         |                           |
|                  |                          |                         |                           | n/N                     | Mittelwert in %<br>(SD) | Median in %<br>[Min; Max] |
| Zyklus 18, Tag 1 | 5/79                     | 6,5 (10,33)             | 0,8 [0; 24]               | 4/79                    | -72,7 (28,22)           | -80,4 [-96; -33]          |
| Zyklus 23, Tag 1 | 5/79                     | 14,1 (17,65)            | 1,6 [1; 36]               | 5/79                    | -65,7 (42,09)           | -94,9 [-98; -14]          |
| Zyklus 24, Tag 1 | 2/79                     | 0,1 (0,12)              | 0,1 [0; 0]                | 1/79                    | -99,6 (-)               | -99,6 [-100; -100]        |
| Zyklus 29, Tag 1 | 3/79                     | 20,8 (17,94)            | 25,1 [1; 36]              | 3/79                    | -49,9 (42,82)           | -37,9 [-97; -14]          |
| Zyklus 30, Tag 1 | 2/79                     | 0,1 (0,08)              | 0,1 [0; 0]                | 1/79                    | -99,7 (-)               | -99,7 [-100; -100]        |

Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments, einschließlich der Untersuchung vor der Einnahme am ersten Einnahmetag. Wenn in der EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) bei einem Patienten keine Messung der Mutationslast am ersten Tag des ersten Zyklus oder früher vorliegt, gilt die Messung, die am nächsten an der Behandlung liegt, innerhalb von drei Tagen nach dem ersten Tag der Einnahme des Studienmedikaments als Baseline.

Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Tabelle 35.2.7.1. und 99.2.7.2a.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Patienten der PATHFINDER-Studie wiesen zu Baseline einen Anteil an KIT-D816V-Mutationslast im Blut von 20,4 % (SD = 16,67) auf. Im Durchschnitt nahm dieser Anteil über den weiteren Studienverlauf ab. Es zeigte sich zu Zyklus 17 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -64,4 % (SD = 34,07) eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten. Für die Zyklen 23 und 29 ist die Anzahl der beobachtbaren Patienten nur noch sehr gering, sodass die Interpretierbarkeit der Daten erschwert ist (Tabelle 4-103).

### Bestes Ansprechen – KIT-D816V-Mutationslast

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen – KIT-D816V-Mutationslast“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020

|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |
|---|-----------------------------|
|   | PATHFINDER<br>N =40         |
| Patienten mit einer Bewertung der Mutationslast im Blut, n                | 40                          |
| Patienten, die eine Mutationslast < 0,17 % erreichten, n (%)              | 6 (15,0)                    |
| Patienten, die eine Reduktion ≥ 50 % gegenüber Baseline erreichten, n (%) | 18 (45,0)                   |

Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments, einschließlich der Bewertungen am Tag der ersten Dosis vor der Verabreichung des Studienmedikaments. Wenn bei einem Patienten keine Messung der KIT-D816V-Mutationslast am Zyklus 1 Tag 1 oder zu einem früheren Zeitpunkt erfolgt ist, gilt die nächstmögliche Messung zu Behandlungsbeginn innerhalb von drei Tagen nach dem ersten Tag der Avapritinib-Behandlung als Baseline.

Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 99.2.7.3.1b

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen – KIT-D816V-Mutationslast“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

|  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                    |                               |
|--|--------------------------|--------------------|-------------------------------|
|  | PATHFINDER<br>N = 67     | EXPLORER<br>N = 12 | gepoolte<br>Analyse<br>N = 79 |
| Patienten mit einer Bewertung der Mutationslast im Blut, n   | 67                       | 12                 | 79                            |
| Patienten, die eine Mutationslast < 0,17 % erreichten, n (%)   | 13 (19,4)                | 3 (25,0)           | 16 (20,3)                     |
| Patienten, die eine Reduktion $\geq$ 50 % gegenüber Baseline erreichten, n (%)   | 46 (68,7)                | 8 (66,7)           | 54 (68,4)                     |
| <p>Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments, einschließlich der Bewertungen am Tag der ersten Dosis vor der Verabreichung des Studienmedikaments. Wenn bei einem Patienten keine Messung der KIT-D816V-Mutationslast am Zyklus 1 Tag 1 oder zu einem früheren Zeitpunkt erfolgt ist, gilt die nächstmögliche Messung zu Behandlungsbeginn innerhalb von drei Tagen nach dem ersten Tag der Avapritinib-Behandlung als Baseline.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Tabelle 99.2.7.3.1b</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |                    |                               |

Von den 67 Patienten mit einer Bewertung des Mutationslast im Blut, erreichten 13 Patienten (19,4 %) eine Mutationslast < 0,17 % (Nachweisgrenze) und 46 Patienten (68,7 %) erreichten eine Reduktion der Mutationslast  $\geq$  50 % im Vergleich zu Baseline (Tabelle 4-105).

**4.3.2.3.3.2.4.4 Veränderungen des Milz- und Lebervolumens – 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 4-106: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderungen des Milz- und Lebervolumens“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>                      |   |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-2202)  | <p>Die Bildgebung von Milz und Leber wird in einem Zentrallabor durchgeführt. Die CT oder MRT-Aufnahmen werden zentral von einem unabhängigen Radiologen beurteilt [13].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u><br/>Die Bildgebung von Milz und Leber wird beim Screening (Baseline), C3D1, C7D1, C11D1 und alle sechs Zyklen danach sowie zum Ende der Behandlung durchgeführt [13].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u><br/>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie der Anteil Patienten mit einer Bewertung des Milz- und Lebervolumens zum jeweiligen Zeitpunkt. Im Dossier wird das Milz- und Lebervolumen in ml (Mittelwert mit SD; Median mit Min und Max) zum jeweiligen Zeitpunkt sowie die Veränderung des Volumens in ml im Vergleich zu Baseline (Mittelwert mit SD; Median mit Min und Max) berichtet.</p> <p>Es wird berichtet, wie viele Patienten mit einer tastbaren Milz zu Baseline, keine tastbare Milz mehr haben.</p>   |
| EXPLORER<br>(BLU-285-2101)  | <p>Die Bildgebung von Milz und Leber wird in einem Zentrallabor durchgeführt. Die CT- oder MRT-Aufnahmen werden zentral von einem unabhängigen Radiologen beurteilt. Das Volumen (ml) und der längste vertikale Durchmesser (cm) werden festgehalten [16].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u><br/>Die Bildgebung von Milz und Leber wird beim Screening (Baseline), C3D1, C5D1, C7D1, C11D1, C18D1, alle sechs Zyklen danach und zum Ende der Behandlung durchgeführt [16].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u><br/>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie der Anteil Patienten mit einer Bewertung des Milz- und Lebervolumens zum jeweiligen Zeitpunkt. Im Dossier wird das Milz- und Lebervolumen in ml (Mittelwert mit SD; Median mit Min und Max) zum jeweiligen Zeitpunkt sowie die Veränderung des Volumens in ml im Vergleich zu Baseline (Mittelwert mit SD; Median mit Min und Max) berichtet.</p> <p>Es wird berichtet, wie viele Patienten mit einer tastbaren Milz zu Baseline, keine tastbare Milz mehr haben.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |

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.



Tabelle 4-107: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderungen des Milz- und Lebertumens“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### **PATHFINDER & EXPLORER**

Bei der PATHFINDER und EXPLORER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Das Milz- und Lebertumens wurde sowohl in der PATHFINDER als auch der EXPLORER-Studie mittels standardisierter CT- und MRT-Verfahren bestimmt und zentral von einem unabhängigen Radiologen bewertet. Damit wird der Endpunkt unabhängig von subjektiven Einschätzungen der behandelnden Personen erhoben und kann als valide betrachtet werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, die Publikation zur Studie, das Nachberechnungsdokument, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

*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.*

**Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Prozentuale Veränderung des Milzvolumens über die Zeit im Vergleich zu Baseline**

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Milzvolumens über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020

| Zeitpunkte   | Avapritinib (200 mg/Tag) |                       |                         |                         |                       |                         |
|--|--------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
|  | n/N                      | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                       |                         |
|  |                          |                       |                         | n/N                     | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max] |
| <b>Safety-Population</b>   |                          |                       |                         |                         |                       |                         |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202)</b>   |                          |                       |                         |                         |                       |                         |
| Baseline   | 40/40                    | 1011,65 (537,97)      | 766,96 [367,4; 2600,8]  |                         |                       |                         |
| Zyklus 3, Tag 1  | 28/40                    | 730,34 (391,82)       | 619,82 [332,9; 1788,5]  | 28/40                   | -25,77 (27,08)        | -31,57 [-68,1; 51,5]    |
| Zyklus 7, Tag 1  | 15/40                    | 553,27 (334,79)       | 418,39 [348,1; 1702,8]  | 15/40                   | -30,09 (31,78)        | -28,13 [-84,3; 51,0]    |
| Zyklus 11, Tag 1   | 8/40                     | 416,30 (125,04)       | 370,30 [292,9; 681,4]   | 8/40                    | -43,61 (19,69)        | -50,59 [-68,1; -3,7]    |
| Zyklus 17, Tag 1   | 2/40                     | 521,34 (271,68)       | 521,34 [329,2; 713,4]   | 2/40                    | -31,35 (29,66)        | -31,35 [-52,3; -10,4]   |
| Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments, einschließlich der Untersuchung vor der Einnahme am ersten Einnahmetag. Die CT- oder MRT-Bilder werden zentral von einem unabhängigen Radiologen bewertet. |                          |                       |                         |                         |                       |                         |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 35.2.8.1 und 35.2.8.2  |                          |                       |                         |                         |                       |                         |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  |                          |                       |                         |                         |                       |                         |

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Milzvolumens über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

| Zeitpunkte  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                       |                         |                         |                       |                         |
|---|--------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
|   | n/N                      | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                       |                         |
|   |                          |                       |                         | n/N                     | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max] |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population</b> |                          |                       |                         |                         |                       |                         |
| Baseline  | 65/67                    | 968,03 (582,83)       | 781,57 [44,2; 2652,2]   |                         |                       | -                       |
| Zyklus 3, Tag 1                                     | 50/67                    | 663,64 (426,56)       | 540,60 [62,4; 1788,5]   | 50/67                   | -25,53 (30,24)        | -33,83 [-77,0; 79,6]    |
| Zyklus 7, Tag 1                                     | 36/67                    | 551,82 (344,68)       | 417,32 [49,5; 1702,8]   | 36/67                   | -29,62 (28,68)        | -28,53 [-84,3; 51,0]    |

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

| Zeitpunkte   | Avapritinib (200 mg/Tag) |                       |                         |                         |                       |                         |
|--|--------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
|  | n/N                      | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                       |                         |
|  |                          |                       |                         | n/N                     | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max] |
| Zyklus 11, Tag 1   | 26/67                    | 544,91 (347,62)       | 433,20 [66,6; 1630,7]   | 26/67                   | -36,31 (34,85)        | -49,46 [-87,8; 50,9]    |
| Zyklus 17, Tag 1   | 13/67                    | 385,89 (159,77)       | 346,09 [108,7; 713,4]   | 13/67                   | -54,56 (19,92)        | -52,33 [-82,6; -10,4]   |
| Zyklus 23, Tag 1   | 5/67                     | 419,78 (166,04)       | 396,16 [229,2; 681,4]   | 5/67                    | -44,09 (23,38)        | -54,47 [-60,5; -4,1]    |
| Zyklus 29, Tag 1   | 3/67                     | 439,71 (297,99)       | 364,14 [186,8; 768,2]   | 3/67                    | -39,12 (34,48)        | -48,67 [-67,8; -0,9]    |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population</b>                      |                          |                       |                         |                         |                       |                         |
| Baseline   | 12/12                    | 844,46 (306,08)       | 829,70 [298,5; 1245,1]  |                         | -                     |                         |
| Zyklus 3, Tag 1  | 10/12                    | 510,74 (148,82)       | 523,75 [238,9; 741,8]   | 10/12                   | -33,38 (18,17)        | -40,44 [-56,1; -2,9]    |
| Zyklus 5, Tag 1  | 10/12                    | 540,08 (146,43)       | 544,78 [334,0; 827,8]   | 10/12                   | -26,66 (23,59)        | -24,77 [-56,4; 11,9]    |
| Zyklus 7, Tag 1  | 8/12                     | 521,77 (148,00)       | 535,03 [284,4; 749,5]   | 8/12                    | -24,90 (48,38)        | -32,83 [-65,9; 83,4]    |
| Zyklus 11, Tag 1   | 7/12                     | 418,60 (102,85)       | 382,12 [285,3; 609,8]   | 7/12                    | -43,66 (22,77)        | -44,03 [-70,0; -5,9]    |
| Zyklus 18, Tag 1   | 5/12                     | 454,56 (115,59)       | 454,56 [348,1; 648,3]   | 5/12                    | -35,70 (21,17)        | -30,18 [-67,8; -11,6]   |
| Zyklus 24, Tag 1   | 2/12                     | 444,87 (150,29)       | 444,87 [338,6; 551,1]   | 2/12                    | -42,19 (42,71)        | -42,19 [-72,4; -12,0]   |
| Zyklus 30, Tag 1   | 2/12                     | 339,40 (116,11)       | 339,40 [257,3; 421,5]   | 2/12                    | -55,85 (32,75)        | -55,85 [-79,0; -32,7]   |
| Zyklus 36, Tag 1   | 1/12                     | 450,03 (-)            | 450,03 [450,0; 450,0]   | 1/12                    | -28,13 (-)            | -28,13 [-28,1; -28,1]   |
| Zyklus 42, Tag 1   | 1/12                     | 424,70 (-)            | 424,70 [424,7; 424,7]   | 1/12                    | -32,18 (-)            | -32,18 [-32,2; -32,2]   |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population</b> |                          |                       |                         |                         |                       |                         |
| Baseline   | 77/79                    | 948,77 (549,23)       | 810,35 [44,2; 2652,2]   |                         | -                     |                         |
| Zyklus 3, Tag 1  | 60/79                    | 638,16 (397,23)       | 533,45 [62,4; 1788,5]   | 60/79                   | -26,84 (28,61)        | -30,02 [-77,0; 51,5]    |
| Zyklus 5, Tag 1  | 10/79                    | 540,08 (146,43)       | 544,78 [334,0; 827,8]   | 10/79                   | -26,66 (23,59)        | -24,77 [-56,4; 11,9]    |
| Zyklus 7, Tag 1  | 44/79                    | 546,36 (316,87)       | 452,36 [49,5; 1702,8]   | 44/79                   | -28,76 (32,46)        | -28,53 [-84,3; 83,4]    |

| Zeitpunkte       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                       |                         |                         |                       |                         |
|------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
|                  | n/N                      | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                       |                         |
|                  |                          |                       |                         | n/N                     | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max] |
| Zyklus 11, Tag 1 | 33/79                    | 518,12 (314,86)       | 427,28 [66,6; 1630,7]   | 33/79                   | -37,86 (32,49)        | -48,22 [-87,8; 50,9]    |
| Zyklus 17, Tag 1 | 13/79                    | 385,89 (159,77)       | 346,09 [108,7; 713,4]   | 13/79                   | -54,56 (19,92)        | -52,33 [-82,6; -10,4]   |
| Zyklus 18, Tag 1 | 5/79                     | 454,56 (115,59)       | 437,24 [348,1; 648,3]   | 5/79                    | -35,70 (21,17)        | -30,18 [-67,8; -11,6]   |
| Zyklus 23, Tag 1 | 5/79                     | 419,78 (166,04)       | 396,16 [229,2; 681,4]   | 5/79                    | -44,09 (23,38)        | -54,47 [-60,5; -4,1]    |
| Zyklus 24, Tag 1 | 2/79                     | 444,87 (150,29)       | 444,87 [338,6; 551,1]   | 2/79                    | -42,19 (42,71)        | -42,19 [-72,4; -12,0]   |
| Zyklus 29, Tag 1 | 3/79                     | 439,71 (297,99)       | 364,14 [186,8; 768,2]   | 3/79                    | -39,12 (34,48)        | -48,67 [-67,8; -0,9]    |
| Zyklus 30, Tag 1 | 2/79                     | 339,40 (116,11)       | 339,40 [257,3; 421,5]   | 2/79                    | -55,85 (32,76)        | -55,85 [-79,0; -32,7]   |
| Zyklus 36, Tag 1 | 1/79                     | 450,03 (-)            | 450,03 [450,0; 450,0]   | 1/79                    | -28,13 (-)            | -28,13 [-28,1; -28,1]   |
| Zyklus 42, Tag 1 | 1/79                     | 424,70 (-)            | 424,70 [424,7; 424,7]   | 1/79                    | -32,18 (-)            | -32,18 [-32,2; -32,2]   |

Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments, einschließlich der Untersuchung vor der Einnahme am ersten Einnahmetag. Die CT- oder MRT-Bilder werden zentral von einem unabhängigen Radiologen bewertet.

Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Tabelle 35.2.8.1 und 35.2.8.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Patienten der PATHFINDER-Studie wiesen im Mittel zu Baseline ein Milzvolumen von 968,03 ml (SD = 582,83) auf. Dieses Volumen nahm über den weiteren Studienverlauf ab. Eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 17 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -54,56 ml (SD = 19,92). Für die Zyklen 23 und 29 ist die Anzahl der beobachtbaren Patienten nur noch sehr gering, sodass die Interpretierbarkeit der Daten erschwert ist (Tabelle 4-109).

**Prozentuale Veränderung des Lebertolumens über die Zeit im Vergleich zu Baseline**

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Lebertolumens über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020

| Zeitpunkte   | Avapritinib (200 mg/Tag) |                       |                          |                         |                       |                         |
|--|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
|  | n/N                      | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max]  | Veränderung zu Baseline |                       |                         |
|  |                          |                       |                          | n/N                     | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max] |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population</b>  |                          |                       |                          |                         |                       |                         |
| Baseline   | 40/40                    | 2523,95 (545,17)      | 2462,19 [1660,5; 4020,8] | -                       |                       |                         |
| Zyklus 3, Tag 1  | 28/40                    | 2203,54 (473,91)      | 2160,07 [1433,4; 3130,4] | 28/40                   | -13,94 (9,30)         | -16,21 [-27,1; 11,1]    |
| Zyklus 7, Tag 1  | 15/40                    | 2000,16 (460,84)      | 1801,55 [1436,2; 3163,0] | 15/40                   | -19,67 (15,86)        | -23,71 [-42,0; 9,8]     |
| Zyklus 11, Tag 1   | 8/40                     | 1759,05 (244,14)      | 1779,14 [1294,2; 2144,9] | 8/40                    | -31,70 (11,36)        | -33,47 [-43,8; -16,8]   |
| Zyklus 17, Tag 1   | 2/40                     | 1676,79 (269,42)      | 1676,79 [1486,2; 1867,3] | 2/40                    | -34,90 (19,75)        | -34,90 [-48,9; -20,9]   |
| Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments, einschließlich der Untersuchung vor der Einnahme am ersten Einnahmetag. Die CT- oder MRT-Bilder werden zentral von einem unabhängigen Radiologen bewertet. |                          |                       |                          |                         |                       |                         |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 35.2.8.1 und 35.2.8.2  |                          |                       |                          |                         |                       |                         |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  |                          |                       |                          |                         |                       |                         |

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung des Lebertolumens über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

| Zeitpunkte  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                       |                          |                         |                       |                         |
|---|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
|   | n/N                      | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max]  | Veränderung zu Baseline |                       |                         |
|   |                          |                       |                          | n/N                     | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max] |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population</b> |                          |                       |                          |                         |                       |                         |
| Baseline  | 67/67                    | 2432,14 (619,70)      | 2440,50 [1130,6; 4020,8] |                         |                       |                         |
| Zyklus 3, Tag 1                                     | 51/67                    | 2081,46 (536,34)      | 2037,01 [886,2; 3130,4]  | 51/67                   | -13,64 (10,16)        | -13,79 [-35,1; 11,1]    |
| Zyklus 7, Tag 1                                     | 36/67                    | 1929,24 (485,68)      | 1797,56 [1022,3; 3163,0] | 36/67                   | -19,34 (13,45)        | -19,44 [-42,0; 9,8]     |
| Zyklus 11, Tag 1                                    | 26/67                    | 1962,59 (405,94)      | 1851,00 [1194,7; 2725,6] | 26/67                   | -23,55 (11,07)        | -21,72 [-43,8; 1,4]     |

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

| Zeitpunkte   | Avapritinib (200 mg/Tag) |                       |                          |                         |                       |                         |
|--|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
|  | n/N                      | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max]  | Veränderung zu Baseline |                       |                         |
|  |                          |                       |                          | n/N                     | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max] |
| Zyklus 17, Tag 1   | 13/67                    | 1682,31 (204,86)      | 1626,80 [1358,4; 2097,6] | 13/67                   | -32,52 (9,91)         | -29,67 [-48,9; -20,4]   |
| Zyklus 23, Tag 1   | 5/67                     | 1613,70 (121,79)      | 1576,96 [1528,7; 1825,2] | 5/67                    | -33,93 (9,95)         | -31,86 [-47,4; -22,7]   |
| Zyklus 29, Tag 1   | 3/67                     | 1605,56 (178,59)      | 1564,03 [1451,4; 1801,3] | 3/67                    | -35,40 (13,42)        | -32,42 [-50,1; -23,7]   |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population</b>                      |                          |                       |                          |                         |                       |                         |
| Baseline   | 12/12                    | 2497,09 (543,13)      | 2337,74 [1764,2; 3603,1] | -                       |                       |                         |
| Zyklus 3, Tag 1  | 10/12                    | 2247,69 (568,87)      | 2104,48 [1594,4; 3507,4] | 10/12                   | -11,23 (12,38)        | -10,53 [-28,2; 13,1]    |
| Zyklus 5, Tag 1  | 10/12                    | 2191,52 (449,63)      | 2187,47 [1492,8; 3098,8] | 10/12                   | -12,72 (15,15)        | -11,41 [-31,4; 14,4]    |
| Zyklus 7, Tag 1  | 8/12                     | 2043,25 (339,95)      | 2017,29 [1406,6; 2563,8] | 8/12                    | -13,33 (20,19)        | -12,95 [-34,4; 28,0]    |
| Zyklus 11, Tag 1   | 7/12                     | 2149,75 (363,71)      | 2049,54 [1838,2; 2752,4] | 7/12                    | -19,77 (15,03)        | -22,68 [-45,4; 1,1]     |
| Zyklus 18, Tag 1   | 5/12                     | 2041,00 (393,15)      | 1976,06 [1676,8; 2700,3] | 5/12                    | -21,67 (19,39)        | -23,63 [-51,2; -2,5]    |
| Zyklus 24, Tag 1   | 2/12                     | 2036,49 (128,77)      | 2036,49 [1945,4; 2127,5] | 2/12                    | -20,36 (2,47)         | -20,36 [-22,1; -18,6]   |
| Zyklus 30, Tag 1   | 2/12                     | 2026,98 (69,97)       | 2026,98 [1977,5; 2127,5] | 2/12                    | -20,37 (10,23)        | -20,37 [-27,6; -13,1]   |
| Zyklus 36, Tag 1   | 1/12                     | 1974,40 (-)           | 1974,40 [1974,4; 1974,4] | 1/12                    | -17,40 (-)            | -17,40 [-17,4; -17,4]   |
| Zyklus 42, Tag 1   | 1/12                     | 1820,09 (-)           | 1820,09 [1820,1; 1820,1] | 1/12                    | -23,85 (-)            | -23,85 [-23,9; -23,9]   |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population</b> |                          |                       |                          |                         |                       |                         |
| Baseline   | 79/79                    | 2442,04 (610,26)      | 2432,51 [1130,6; 4020,8] |                         |                       |                         |
| Zyklus 3, Tag 1  | 61/79                    | 2108,71 (540,47)      | 2037,01 [886,2; 3507,4]  | 61/79                   | -13,25 (10,48)        | -13,70 [-35,1; 13,1]    |
| Zyklus 5, Tag 1  | 10/79                    | 2191,52 (449,63)      | 2187,47 [1492,8; 3098,8] | 10/79                   | -12,72 (15,15)        | -11,41 [-31,4; 14,4]    |
| Zyklus 7, Tag 1  | 44/79                    | 1949,97 (461,29)      | 1844,82 [1022,3; 3163,0] | 44/79                   | -18,24 (14,80)        | -18,48 [-42,0; 28,0]    |
| Zyklus 11, Tag 1   | 33/79                    | 2002,04 (399,47)      | 1873,34 [1194,7; 2752,4] | 33/79                   | -22,75 (12,45)        | -21,88 [-45,4; 1,4]     |

| Zeitpunkte       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                       |                          |                         |                       |                         |
|------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|
|                  | n/N                      | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max]  | Veränderung zu Baseline |                       |                         |
|                  |                          |                       |                          | n/N                     | Mittelwert in ml (SD) | Median in ml [Min; Max] |
| Zyklus 17, Tag 1 | 13/79                    | 1682,31 (204,86)      | 1626,80 [1358,4; 2097,6] | 13/79                   | -32,52 (9,91)         | -29,67 [-48,9; -20,4]   |
| Zyklus 18, Tag 1 | 5/79                     | 2041,00 (393,15)      | 1976,06 [1676,8; 2700,3] | 5/79                    | -21,67 (19,39)        | -23,63 [-51,2; -2,5]    |
| Zyklus 23, Tag 1 | 5/79                     | 1613,70 (121,79)      | 1576,96 [1528,7; 1825,2] | 5/79                    | -33,93 (9,95)         | -31,86 [-47,4; -22,7]   |
| Zyklus 24, Tag 1 | 2/79                     | 2036,49 (128,77)      | 2036,49 [1945,4; 2127,5] | 2/79                    | -20,36 (2,47)         | -20,36 [-22,1; -18,6]   |
| Zyklus 29, Tag 1 | 3/79                     | 1605,56 (178,59)      | 1564,03 [1451,4; 1801,3] | 3/79                    | -35,40 (13,42)        | -32,42 [-50,1; -23,7]   |
| Zyklus 30, Tag 1 | 2/79                     | 2026,98 (69,97)       | 2026,98 [1977,5; 2076,5] | 2/79                    | -20,37 (10,23)        | -20,37 [-27,6; -13,1]   |
| Zyklus 36, Tag 1 | 1/79                     | 1974,40 (-)           | 1974,40 [1974,4; 1974,4] | 1/79                    | -17,40 (-)            | -17,40 [-17,4; -17,4]   |
| Zyklus 42, Tag 1 | 1/79                     | 1820,09 (-)           | 1820,09 [1820,1; 1820,1] | 1/79                    | -23,85 (-)            | -23,85 [-23,9; -23,9]   |

Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor der ersten Einnahme des Studienmedikaments, einschließlich der Untersuchung vor der Einnahme am ersten Einnahmetag. Die CT- oder MRT-Bilder werden zentral von einem unabhängigen Radiologen bewertet.

Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]; Tabelle 35.2.8.1, 35.2.8.2.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Patienten der PATHFINDER-Studie wiesen im Mittel zu Baseline ein Lebervolumen von 2432,14 ml (SD = 619,70) auf. Im Durchschnitt nahm dieses Volumen über den weiteren Studienverlauf ab. Eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 17 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -32,52 ml (SD = 9,91). Für die Zyklen 23 und 29 ist die Anzahl der beobachtbaren Patienten nur noch sehr gering, sodass die Interpretierbarkeit der Daten erschwert ist (Tabelle 4-111).

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen des Milzvolumens“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020

|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |
|---|-----------------------------|
|   | PATHFINDER<br>N = 40        |
| Patienten mit tastbarer Milz zu Baseline, n   | 21                          |
| Patienten mit einer tastbaren Milz zu Baseline, die keine tastbare Milz mehr haben  | 12 (57,1)                   |
| Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments, einschließlich der Untersuchungen vor der ersten Dosis am ersten Tag. Die CT- oder MRT-Bilder werden zentral von einem unabhängigen Radiologen bewertet.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 99.2.8.3.1b<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                             |

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Bestes Ansprechen des Milzvolumens“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

|   | Avapritinib (200 mg/Tag) |                    |                               |
|---|--------------------------|--------------------|-------------------------------|
|   | PATHFINDER<br>N = 67     | EXPLORER<br>N = 12 | gepoolte<br>Analyse<br>N = 79 |
| Patienten mit tastbarer Milz zu Baseline, n   | 34                       | 5                  | 39                            |
| Patienten mit einer tastbaren Milz zu Baseline, die keine tastbare Milz mehr haben, n (%)   | 23 (67,6)                | 2 (40,0)           | 25 (64,1)                     |
| Baseline ist definiert als die letzte Beobachtung vor dem Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments, einschließlich der Untersuchungen vor der ersten Dosis am ersten Tag. Die CT- oder MRT-Bilder werden zentral von einem unabhängigen Radiologen bewertet.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Tabelle 99.2.8.3.1b<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                          |                    |                               |

Von den 34 Patienten mit einer tastbaren Milz, erreichten 23 Patienten (67,6 %) eine Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35$  % im Vergleich zu Baseline (Tabelle 4-113).



#### 4.3.2.3.3.2.4.5 Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF – 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 4-114: Operationalisierung des Endpunkts „Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |   |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)                          | <p>Das AdvSM-SAF-Instrument (siehe Tabelle 4-20) ist ein 10-Item-Fragebogen zur Beurteilung von acht Items zur Bewertung der Symptomschwere auf einer Skala von 0 = kein Symptom bis 10 = schlimmstes vorstellbares Symptom und zwei Items (Erbrechen und Durchfall) zur Bewertung der Symptommhäufigkeit. Folgende acht krankheitsspezifische Symptome werden im Fragebogen bewertet, die jeweils mit 0 - 10 Punkten bewertet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bauchschmerzen</li> <li>• Übelkeit</li> <li>• Flecken auf der Haut</li> <li>• Juckreiz</li> <li>• Rötung/Hitzegefühl (Flush)</li> <li>• Erschöpfung</li> <li>• Erbrechen</li> <li>• Durchfall</li> </ul> <p>Der TSS ist die Summe aller acht Symptome (Punktzahl von 0 - 80). Die Symptome werden zudem in zwei funktionellen Domänen, die gastrointestinale Domäne (einschließlich Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), die mit 0 - 40 Punkten bewertet wird und die Haut-Domäne (einschließlich Flecken auf der Haut, Juckreiz, Rötung/Hitzegefühl (Flush)), die mit 0 - 30 Punkten bewertet wird, aufgeteilt [13].</p> <p>Ein Symptom/Domäne/TSS-Score für einen bestimmten Tag wird durch einen 7-Tage-Durchschnitt vor diesem Tag bestimmt. Zum Beispiel wird der Baseline-Score durch den 7-Tage-Durchschnitt von C1D-7 bis C1D-1 bestimmt. Domänen-Scores und TSS an einem bestimmten Tag werden nur berechnet, wenn kein Symptom-Score innerhalb der Domäne oder des TSS fehlt. Wenn ein Symptom/Domain/TSS-Score an mindestens vier oder mehr Tagen, während der 7-Tage-Periode verfügbar ist, wird der Durchschnittswert berechnet, indem die Summe der verfügbaren Werte durch die Anzahl der Tage mit verfügbaren Scores geteilt wird. Die Analysen werden ausschließlich für Patienten durchgeführt, die eine AdvSM-Diagnose bewertet durch das RAC haben und die einen Baseline-Wert für das betreffende Symptom/Domäne/TSS haben [13].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten bei jeder Visite bis Zyklus 17 und zum Ende der Behandlung ausgefüllt, wenn das Ende der Behandlung vor oder zum Zeitpunkt von Zyklus 17 liegt [13].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Die Analyse umfasst nur Patienten, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunkts vorliegt [13]. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N). Weiterhin wird die Anzahl der Patienten angegeben, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren (N<sup>1</sup>) sowie die Anzahl an Patienten, die eine Bewertung zum jeweiligen Zeitpunkt aufwiesen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Im Dossier wird der 7-Tage-Mittelwert der Bewertung des Fragebogens mit SD sowie der 7-Tage-Median der Bewertung mit Min</p> |

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
|   | <p>und Max zum jeweiligen Zeitpunkt angegeben. Weiterhin wird die Veränderung zu Baseline als 7-Tage-Mittelwert mit SD und 7-Tage-Median mit Min und Max, sowie der 95 %-KI des Mittelwerts inklusive p-Wert angegeben. Die Angaben erfolgen für den TSS, die Haut-Domäne, die gastrointestinale Domäne und die Einzelsymptome für jeden verfügbaren Zeitpunkt.</p> <p>Die Rücklaufquoten werden gesondert dargestellt da die Berechnung für die Tagesbewertung berechnet wurde und nicht für den 7-Tage-Mittelwert der Bewertung des Fragebogens. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren (N<sup>1</sup>), die Anzahl an Patienten, die eine Bewertung zum jeweiligen Zeitpunkt aufwiesen (n) und der Anteil n/N in Prozent.</p>  |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | <p>In der EXPLORER-Studie wurde der für die PATHFINDER-Studie beschriebene AdvSM-Fragebogen verwendet und auf dieselbe Weise angewendet (Tabelle 4-20).</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>In Part II der EXPLORER-Studie füllten die Patienten den Fragebogen beginnend sieben Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments täglich bis C12D28 aus [16].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Die Analyse umfasst nur Patienten, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunkts vorliegt [13]. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N). Weiterhin wird die Anzahl der Patienten angegeben, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren (N<sup>1</sup>) sowie die Anzahl an Patienten, die eine Bewertung zum jeweiligen Zeitpunkt aufwiesen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Im Dossier wird der 7-Tage-Mittelwert der Bewertung des Fragebogens mit SD sowie der 7-Tage-Median der Bewertung mit Min und Max zum jeweiligen Zeitpunkt angegeben. Weiterhin wird die Veränderung zu Baseline als 7-Tage-Mittelwert mit SD und 7-Tage-Median mit Min und Max, sowie der 95 %-KI des Mittelwerts inklusive p-Wert angegeben. Die Angaben erfolgen für den TSS, die Haut-Domäne, die gastrointestinale Domäne und die Einzelsymptome für jeden verfügbaren Zeitpunkt.</p> <p>Die Rücklaufquoten werden gesondert dargestellt da die Berechnung für die Tagesbewertung berechnet wurde und nicht für den 7-Tage-Mittelwert der Bewertung des Fragebogens. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren (N<sup>1</sup>), die Anzahl an Patienten, die eine Bewertung zum jeweiligen Zeitpunkt aufwiesen (n) und der Anteil n/N in Prozent.</p> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |

*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.*

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### ***PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der PATHFINDER und EXPLORER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Der AdvSM-SAF-Fragebogen wurde von Blueprint Medicines speziell für Patienten mit AdvSM mitentwickelt und in der EXPLORER-Studie validiert [39-41]. Der Fragebogen wurde in der PATHFINDER und der EXPLORER-Studie durch die Patienten selbst beantwortet und unterliegt somit keiner subjektiven Interpretation durch eine weitere Person. Durch die tägliche Erhebung kann zudem eine Beurteilung der Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik erfolgen. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

*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.*

**Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-116: Ergebnisse für die Rücklaufquoten zum Fragebogen AdvSM-SAF in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020

|   | Avapritinib (200 mg/Tag)                  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------|
|   | Zyklus 1, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 2, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 3, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 4, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 5, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 6, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 7, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 8, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 9, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 10, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 11, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 12, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 13, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 14, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 15, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 16, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 17, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 18, Tag 1<br>n/N <sup>1 a</sup> (%) |              |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population (N = 40) <sup>b</sup></b> |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |
| TSS   | 36/40<br>(90,0)                           | 39/39<br>(100)                            | 36/36<br>(100)                            | 33/36<br>(91,7)                           | 30/31<br>(96,8)                           | 24/24<br>(100)                            | 20/21<br>(95,2)                           | 20/20<br>(100)                            | 17/17<br>(100)                            | 12/12<br>(100)                             | 11/11<br>(100)                             | 9/9<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 4/4<br>(100) |
| Haut-Domäne   | 36/40<br>(90,0)                           | 39/39<br>(100)                            | 36/36<br>(100)                            | 33/36<br>(91,7)                           | 30/31<br>(96,8)                           | 24/24<br>(100)                            | 20/21<br>(95,2)                           | 20/20<br>(100)                            | 17/17<br>(100)                            | 12/12<br>(100)                             | 11/11<br>(100)                             | 9/9<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 4/4<br>(100) |
| gastrointestinale Domäne  | 36/40<br>(90,0)                           | 39/39<br>(100)                            | 36/36<br>(100)                            | 33/36<br>(91,7)                           | 30/31<br>(96,8)                           | 24/24<br>(100)                            | 20/21<br>(95,2)                           | 20/20<br>(100)                            | 17/17<br>(100)                            | 12/12<br>(100)                             | 11/11<br>(100)                             | 9/9<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 4/4<br>(100) |
| Erschöpfung   | 36/40<br>(90,0)                           | 39/39<br>(100)                            | 36/36<br>(100)                            | 33/36<br>(91,7)                           | 30/31<br>(96,8)                           | 24/24<br>(100)                            | 20/21<br>(95,2)                           | 20/20<br>(100)                            | 17/17<br>(100)                            | 12/12<br>(100)                             | 11/11<br>(100)                             | 9/9<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 4/4<br>(100) |
| Flecken auf der Haut  | 36/40<br>(90,0)                           | 39/39<br>(100)                            | 36/36<br>(100)                            | 33/36<br>(91,7)                           | 30/31<br>(96,8)                           | 24/24<br>(100)                            | 20/21<br>(95,2)                           | 20/20<br>(100)                            | 17/17<br>(100)                            | 12/12<br>(100)                             | 11/11<br>(100)                             | 9/9<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 4/4<br>(100) |
| Juckreiz  | 36/40<br>(90,0)                           | 39/39<br>(100)                            | 36/36<br>(100)                            | 33/36<br>(91,7)                           | 30/31<br>(96,8)                           | 24/24<br>(100)                            | 20/21<br>(95,2)                           | 20/20<br>(100)                            | 17/17<br>(100)                            | 12/12<br>(100)                             | 11/11<br>(100)                             | 9/9<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 4/4<br>(100) |
| Rötung/Hitzegefühl (Flush)  | 36/40<br>(90,0)                           | 39/39<br>(100)                            | 36/36<br>(100)                            | 33/36<br>(91,7)                           | 30/31<br>(96,8)                           | 24/24<br>(100)                            | 20/21<br>(95,2)                           | 20/20<br>(100)                            | 17/17<br>(100)                            | 12/12<br>(100)                             | 11/11<br>(100)                             | 9/9<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 4/4<br>(100) |
| Bauchschmerzen  | 36/40<br>(90,0)                           | 39/39<br>(100)                            | 36/36<br>(100)                            | 33/36<br>(91,7)                           | 30/31<br>(96,8)                           | 24/24<br>(100)                            | 20/21<br>(95,2)                           | 20/20<br>(100)                            | 17/17<br>(100)                            | 12/12<br>(100)                             | 11/11<br>(100)                             | 9/9<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 4/4<br>(100) |

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

|   | Avapritinib (200 mg/Tag)                  |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|   | Zyklus 1, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 2, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 3, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 4, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 5, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 6, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 7, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 8, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 9, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 10, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 11, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 12, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 13, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 14, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 15, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 16, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 17, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) | Zyklus 18, Tag 1<br>n/N <sup>1</sup> a (%) |
| Übelkeit  | 36/40<br>(90,0)                           | 39/39<br>(100)                            | 36/36<br>(100)                            | 33/36<br>(91,7)                           | 30/31<br>(96,8)                           | 24/24<br>(100)                            | 20/21<br>(95,2)                           | 20/20<br>(100)                            | 17/17<br>(100)                            | 12/12<br>(100)                             | 11/11<br>(100)                             | 9/9<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 4/4<br>(100)                               |
| Anzahl des Erbrechens   | 36/40<br>(90,0)                           | 39/39<br>(100)                            | 36/36<br>(100)                            | 33/36<br>(91,7)                           | 30/31<br>(96,8)                           | 24/24<br>(100)                            | 20/21<br>(95,2)                           | 20/20<br>(100)                            | 17/17<br>(100)                            | 12/12<br>(100)                             | 11/11<br>(100)                             | 9/9<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 4/4<br>(100)                               |
| Schwere des Erbrechens  | 36/40<br>(90,0)                           | 39/39<br>(100)                            | 36/36<br>(100)                            | 33/36<br>(91,7)                           | 30/31<br>(96,8)                           | 24/24<br>(100)                            | 20/21<br>(95,2)                           | 20/20<br>(100)                            | 17/17<br>(100)                            | 12/12<br>(100)                             | 11/11<br>(100)                             | 9/9<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 4/4<br>(100)                               |
| Anzahl Durchfall  | 36/40<br>(90,0)                           | 39/39<br>(100)                            | 36/36<br>(100)                            | 33/36<br>(91,7)                           | 30/31<br>(96,8)                           | 24/24<br>(100)                            | 20/21<br>(95,2)                           | 20/20<br>(100)                            | 17/17<br>(100)                            | 12/12<br>(100)                             | 11/11<br>(100)                             | 9/9<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 4/4<br>(100)                               |
| Schweregrad des Durchfalls  | 36/40<br>(90,0)                           | 39/39<br>(100)                            | 36/36<br>(100)                            | 33/36<br>(91,7)                           | 30/31<br>(96,8)                           | 24/24<br>(100)                            | 20/21<br>(95,2)                           | 20/20<br>(100)                            | 17/17<br>(100)                            | 12/12<br>(100)                             | 11/11<br>(100)                             | 9/9<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 5/5<br>(100)                               | 4/4<br>(100)                               |
| <p>Die Diagnose von AdvSM wird vom SSC gestellt. Die Haut-Domäne besteht aus den Symptomen Flecken auf der Haut, Juckreiz und Rötung/Hitzegefühl (Flush). Die gastrointestinale Domäne besteht aus den Symptomen Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. Der TSS setzt sich zusammen aus Bauchschmerzen, Übelkeit, Flecken auf der Haut, Juckreiz, Rötung/Hitzegefühl (Flush), Erschöpfung, Erbrechen und Durchfall.</p> <p>a: N<sup>1</sup> entspricht der Anzahl an Patienten aus der Safety-Population, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren.</p> <p>b: Die Compliance wird hier gesondert dargestellt da die Berechnung für die Tagesbewertung berechnet wurde und nicht für den 7-Tage-Mittelwert der Bewertung des Fragebogens wie in Tabelle 4-118 dargestellt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 35.2.9.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

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

Tabelle 4-117: Ergebnisse für die Rücklaufquoten zum Fragebogen AdvSM-SAF in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

|  | Avapritinib (200 mg/Tag)                          |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |   |  |  |  |  |  |   |   |
|--|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|---|---|--|--|--|--|--|---|---|
|  | Baseline (CID-7 bis CID-1) n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 1, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 2, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 3, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 4, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 5, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 6, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 7, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 8, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 9, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 10, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 11, Tag 1 <sup>c</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 12, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 13, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 19, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 20, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population (N = 67)<sup>d</sup></b> |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |   |  |  |  |  |  |   |   |
| TSS  | -   | 59/67 (88,1)  | 63/65 (96,9)                           | 62/63 (98,4)                           | 59/61 (96,7)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/51 (98,0)                           | 45/48 (93,8)                           | 40/41 (97,6)                           | 38/39 (97,4)                           | 34/34 (100)                             | 32/31 (>99)  | 30/31 (96,8)                            | 27/29 (93,1)                            | 26/27 (96,3)   | 25/26 (96,2)   | 23/24 (95,8)   | 19/20 (95,0)   | 16/17 (94,1)   | -                                       | -                                       |
| Haut-Domäne  | -   | 59/67 (88,1)  | 63/65 (96,9)                           | 62/63 (98,4)                           | 59/61 (96,7)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/51 (98,0)                           | 45/48 (93,8)                           | 40/41 (97,6)                           | 38/39 (97,4)                           | 34/34 (100)                             | 32/31 (>99)  | 30/31 (96,8)                            | 27/29 (93,1)                            | 26/27 (96,3)   | 25/26 (96,2)   | 23/24 (95,8)   | 19/20 (95,0)   | 16/17 (94,1)   | -                                       | -                                       |
| gastro-intestinale Domäne  | -   | 59/67 (88,1)  | 63/65 (96,9)                           | 62/63 (98,4)                           | 59/61 (96,7)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/51 (98,0)                           | 45/48 (93,8)                           | 40/41 (97,6)                           | 38/39 (97,4)                           | 34/34 (100)                             | 32/31 (>99)  | 30/31 (96,8)                            | 27/29 (93,1)                            | 26/27 (96,3)   | 25/26 (96,2)   | 23/24 (95,8)   | 19/20 (95,0)   | 16/17 (94,1)   | -                                       | -                                       |
| Erschöpfung  | -   | 59/67 (88,1)  | 63/65 (96,9)                           | 62/63 (98,4)                           | 59/61 (96,7)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/51 (98,0)                           | 45/48 (93,8)                           | 40/41 (97,6)                           | 38/39 (97,4)                           | 34/34 (100)                             | 32/31 (>99)  | 30/31 (96,8)                            | 27/29 (93,1)                            | 26/27 (96,3)   | 25/26 (96,2)   | 23/24 (95,8)   | 19/20 (95,0)   | 16/17 (94,1)   | -                                       | -                                       |
| Flecken auf der Haut   | -   | 59/67 (88,1)  | 63/65 (96,9)                           | 62/63 (98,4)                           | 59/61 (96,7)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/51 (98,0)                           | 45/48 (93,8)                           | 40/41 (97,6)                           | 38/39 (97,4)                           | 34/34 (100)                             | 32/31 (>99)  | 30/31 (96,8)                            | 27/29 (93,1)                            | 26/27 (96,3)   | 25/26 (96,2)   | 23/24 (95,8)   | 19/20 (95,0)   | 16/17 (94,1)   | -                                       | -                                       |
| Juckreiz   | -   | 59/67 (88,1)  | 63/65 (96,9)                           | 62/63 (98,4)                           | 59/61 (96,7)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/51 (98,0)                           | 45/48 (93,8)                           | 40/41 (97,6)                           | 38/39 (97,4)                           | 34/34 (100)                             | 32/31 (>99)  | 30/31 (96,8)                            | 27/29 (93,1)                            | 26/27 (96,3)   | 25/26 (96,2)   | 23/24 (95,8)   | 19/20 (95,0)   | 16/17 (94,1)   | -                                       | -                                       |
| Rötung/ Hitzegefühl (Flush)  | -   | 59/67 (88,1)  | 63/65 (96,9)                           | 62/63 (98,4)                           | 59/61 (96,7)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/51 (98,0)                           | 45/48 (93,8)                           | 40/41 (97,6)                           | 38/39 (97,4)                           | 34/34 (100)                             | 32/31 (>99)  | 30/31 (96,8)                            | 27/29 (93,1)                            | 26/27 (96,3)   | 25/26 (96,2)   | 23/24 (95,8)   | 19/20 (95,0)   | 16/17 (94,1)   | -                                       | -                                       |
| Bauchschmerzen   | -   | 59/67 (88,1)  | 63/65 (96,9)                           | 62/63 (98,4)                           | 59/61 (96,7)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/51 (98,0)                           | 45/48 (93,8)                           | 40/41 (97,6)                           | 38/39 (97,4)                           | 34/34 (100)                             | 32/31 (>99)  | 30/31 (96,8)                            | 27/29 (93,1)                            | 26/27 (96,3)   | 25/26 (96,2)   | 23/24 (95,8)   | 19/20 (95,0)   | 16/17 (94,1)   | -                                       | -                                       |

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

|  | Avapritinib (200 mg/Tag)                          |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |   |  |  |  |  |  |   |   |
|--|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|---|---|--|--|--|--|--|---|---|
|  | Baseline (CID-7 bis CID-1) n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 1, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 2, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 3, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 4, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 5, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 6, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 7, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 8, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 9, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 10, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 11, Tag 1 <sup>c</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 12, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 13, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 19, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 20, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) |
| Übelkeit   | -   | 59/67 (88,1)  | 63/65 (96,9)                           | 62/63 (98,4)                           | 59/61 (96,7)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/51 (98,0)                           | 45/48 (93,8)                           | 40/41 (97,6)                           | 38/39 (97,4)                           | 34/34 (100)                             | 32/31 (>99)  | 30/31 (96,8)                            | 27/29 (93,1)                            | 26/27 (96,3)   | 25/26 (96,2)   | 23/24 (95,8)   | 19/20 (95,0)   | 16/17 (94,1)   | -                                       | -                                       |
| Anzahl des Erbrechens  | -   | 59/67 (88,1)  | 63/65 (96,9)                           | 62/63 (98,4)                           | 59/61 (96,7)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/51 (98,0)                           | 45/48 (93,8)                           | 40/41 (97,6)                           | 38/39 (97,4)                           | 34/34 (100)                             | 32/31 (>99)  | 30/31 (96,8)                            | 27/29 (93,1)                            | 26/27 (96,3)   | 25/26 (96,2)   | 23/24 (95,8)   | 19/20 (95,0)   | 16/17 (94,1)   | -                                       | -                                       |
| Schwere des Erbrechens   | -   | 59/67 (88,1)  | 63/65 (96,9)                           | 62/63 (98,4)                           | 59/61 (96,7)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/51 (98,0)                           | 45/48 (93,8)                           | 40/41 (97,6)                           | 38/39 (97,4)                           | 34/34 (100)                             | 32/31 (>99)  | 30/31 (96,8)                            | 27/29 (93,1)                            | 26/27 (96,3)   | 25/26 (96,2)   | 23/24 (95,8)   | 19/20 (95,0)   | 16/17 (94,1)   | -                                       | -                                       |
| Anzahl Durchfall   | -   | 59/67 (88,1)  | 63/65 (96,9)                           | 62/63 (98,4)                           | 59/61 (96,7)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/51 (98,0)                           | 45/48 (93,8)                           | 40/41 (97,6)                           | 38/39 (97,4)                           | 34/34 (100)                             | 32/31 (>99)  | 30/31 (96,8)                            | 27/29 (93,1)                            | 26/27 (96,3)   | 25/26 (96,2)   | 23/24 (95,8)   | 19/20 (95,0)   | 16/17 (94,1)   | -                                       | -                                       |
| Schweregrad des Durchfalls   | -   | 59/67 (88,1)  | 63/65 (96,9)                           | 62/63 (98,4)                           | 59/61 (96,7)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/51 (98,0)                           | 45/48 (93,8)                           | 40/41 (97,6)                           | 38/39 (97,4)                           | 34/34 (100)                             | 32/31 (>99)  | 30/31 (96,8)                            | 27/29 (93,1)                            | 26/27 (96,3)   | 25/26 (96,2)   | 23/24 (95,8)   | 19/20 (95,0)   | 16/17 (94,1)   | -                                       | -                                       |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population (N = 12)<sup>d</sup></b> |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |   |  |  |  |  |  |   |   |
| TSS  | 8/10 (80,0)                                       | 10/10 (100)   | 10/10 (100)                            | 8/9 (88,9)                             | 9/9 (100)                              | 8/8 (100)                              | 7/8 (87,5)                             | 5/8 (62,5)                             | 4/7 (57,1)                             | 5/7 (71,4)                             | 3/7 (42,9)                              | 4/7 (57,1)   | 4/7 (57,1)                              | 2/7 (28,6)                              | 0/7 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Haut-Domäne  | 9/10 (90,0)                                       | 10/10 (100)   | 10/10 (100)                            | 8/9 (88,9)                             | 9/9 (100)                              | 8/8 (100)                              | 7/8 (87,5)                             | 5/8 (62,5)                             | 4/7 (57,1)                             | 5/7 (71,4)                             | 3/7 (42,9)                              | 4/7 (57,1)   | 4/7 (57,1)                              | 2/7 (28,6)                              | 0/7 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| gastro-intestinale Domäne  | 8/10 (80,0)                                       | 10/10 (100)   | 10/10 (100)                            | 8/9 (88,9)                             | 9/9 (100)                              | 8/8 (100)                              | 7/8 (87,5)                             | 5/8 (62,5)                             | 4/7 (57,1)                             | 5/7 (71,4)                             | 3/7 (42,9)                              | 4/7 (57,1)   | 4/7 (57,1)                              | 2/7 (28,6)                              | 0/7 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Erschöpfung  | 9/10 (90,0)                                       | 10/10 (100)   | 10/10 (100)                            | 8/9 (88,9)                             | 9/9 (100)                              | 8/8 (100)                              | 7/8 (87,5)                             | 5/8 (62,5)                             | 4/7 (57,1)                             | 5/7 (71,4)                             | 3/7 (42,9)                              | 4/7 (57,1)   | 4/7 (57,1)                              | 2/7 (28,6)                              | 0/7 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |

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

|                             | Avapritinib (200 mg/Tag)                          |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |   |  |  |  |  |  |   |   |
|-----------------------------|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|---|---|--|--|--|--|--|---|---|
|                             | Baseline (CID-7 bis CID-1) n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 1, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 2, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 3, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 4, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 5, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 6, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 7, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 8, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 9, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 10, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 11, Tag 1 <sup>c</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 12, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 13, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 19, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 20, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) |
| Flecken auf der Haut        | 9/10 (90,0)                                       | 10/10 (100)   | 10/10 (100)                            | 8/9 (88,9)                             | 9/9 (100)                              | 8/8 (100)                              | 7/8 (87,5)                             | 5/8 (62,5)                             | 4/7 (57,1)                             | 5/7 (71,4)                             | 3/7 (42,9)                              | 4/7 (57,1)   | 4/7 (57,1)                              | 2/7 (28,6)                              | 0/7 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Juckreiz                    | 9/10 (90,0)                                       | 10/10 (100)   | 10/10 (100)                            | 8/9 (88,9)                             | 9/9 (100)                              | 8/8 (100)                              | 7/8 (87,5)                             | 5/8 (62,5)                             | 4/7 (57,1)                             | 5/7 (71,4)                             | 3/7 (42,9)                              | 4/7 (57,1)   | 4/7 (57,1)                              | 2/7 (28,6)                              | 0/7 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Rötung/ Hitzegefühl (Flush) | 9/10 (90,0)                                       | 10/10 (100)   | 10/10 (100)                            | 8/9 (88,9)                             | 9/9 (100)                              | 8/8 (100)                              | 7/8 (87,5)                             | 5/8 (62,5)                             | 4/7 (57,1)                             | 5/7 (71,4)                             | 3/7 (42,9)                              | 4/7 (57,1)   | 4/7 (57,1)                              | 2/7 (28,6)                              | 0/7 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Bauchschmerzen              | 9/10 (90,0)                                       | 10/10 (100)   | 10/10 (100)                            | 8/9 (88,9)                             | 9/9 (100)                              | 8/8 (100)                              | 7/8 (87,5)                             | 5/8 (62,5)                             | 4/7 (57,1)                             | 5/7 (71,4)                             | 3/7 (42,9)                              | 4/7 (57,1)   | 4/7 (57,1)                              | 2/7 (28,6)                              | 0/7 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Übelkeit                    | 8/10 (80,0)                                       | 10/10 (100)   | 10/10 (100)                            | 8/9 (88,9)                             | 9/9 (100)                              | 8/8 (100)                              | 7/8 (87,5)                             | 5/8 (62,5)                             | 4/7 (57,1)                             | 5/7 (71,4)                             | 3/7 (42,9)                              | 4/7 (57,1)   | 4/7 (57,1)                              | 2/7 (28,6)                              | 0/7 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Anzahl des Erbrechens       | 9/10 (90,0)                                       | 10/10 (100)   | 10/10 (100)                            | 8/9 (88,9)                             | 9/9 (100)                              | 8/8 (100)                              | 7/8 (87,5)                             | 5/8 (62,5)                             | 4/7 (57,1)                             | 5/7 (71,4)                             | 3/7 (42,9)                              | 4/7 (57,1)   | 4/7 (57,1)                              | 2/7 (28,6)                              | 0/7 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Schwere des Erbrechens      | 9/10 (90,0)                                       | 10/10 (100)   | 10/10 (100)                            | 8/9 (88,9)                             | 9/9 (100)                              | 8/8 (100)                              | 7/8 (87,5)                             | 5/8 (62,5)                             | 4/7 (57,1)                             | 5/7 (71,4)                             | 3/7 (42,9)                              | 4/7 (57,1)   | 4/7 (57,1)                              | 2/7 (28,6)                              | 0/7 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Anzahl Durchfall            | 9/10 (90,0)                                       | 10/10 (100)   | 10/10 (100)                            | 8/9 (88,9)                             | 9/9 (100)                              | 8/8 (100)                              | 7/8 (87,5)                             | 5/8 (62,5)                             | 4/7 (57,1)                             | 5/7 (71,4)                             | 3/7 (42,9)                              | 4/7 (57,1)   | 4/7 (57,1)                              | 2/7 (28,6)                              | 0/7 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Schweregrad des Durchfalls  | 9/10 (90,0)                                       | 10/10 (100)   | 10/10 (100)                            | 8/9 (88,9)                             | 9/9 (100)                              | 8/8 (100)                              | 7/8 (87,5)                             | 5/8 (62,5)                             | 4/7 (57,1)                             | 5/7 (71,4)                             | 3/7 (42,9)                              | 4/7 (57,1)   | 4/7 (57,1)                              | 2/7 (28,6)                              | 0/7 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)  | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |



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

|   | Avapritinib (200 mg/Tag)                          |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |   |  |  |  |  |  |   |   |
|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|---|---|--|--|--|--|--|---|---|
|   | Baseline (CID-7 bis CID-1) n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 1, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 2, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 3, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 4, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 5, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 6, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 7, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 8, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 9, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 10, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 11, Tag 1 <sup>c</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 12, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 13, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 19, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 20, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population (N = 79)<sup>d</sup></b> |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |   |  |  |  |  |  |   |   |
| TSS   | -   | 69/77 (89,6)  | 73/75 (97,3)                           | 70/72 (97,2)                           | 68/70 (97,1)                           | 65/67 (97,0)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/56 (89,3)                           | 44/48 (91,7)                           | 43/46 (93,5)                           | 37/41 (90,2)                            | 36/38 (94,7)   | 34/38 (89,5)                            | 29/36 (80,6)                            | 26/34 (76,5)   | 25/31 (80,6)   | 23/29 (79,3)   | 19/25 (76,0)   | 16/22 (72,7)   | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Haut-Domäne   | -   | 69/77 (89,6)  | 73/75 (97,3)                           | 70/72 (97,2)                           | 68/70 (97,1)                           | 65/67 (97,0)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/56 (89,3)                           | 44/48 (91,7)                           | 43/46 (93,5)                           | 37/41 (90,2)                            | 36/38 (94,7)   | 34/38 (89,5)                            | 29/36 (80,6)                            | 26/34 (76,5)   | 25/31 (80,6)   | 23/29 (79,3)   | 19/25 (76,0)   | 16/22 (72,7)   | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| gastro-intestinale Domäne   | -   | 69/77 (89,6)  | 73/75 (97,3)                           | 70/72 (97,2)                           | 68/70 (97,1)                           | 65/67 (97,0)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/56 (89,3)                           | 44/48 (91,7)                           | 43/46 (93,5)                           | 37/41 (90,2)                            | 36/38 (94,7)   | 34/38 (89,5)                            | 29/36 (80,6)                            | 26/34 (76,5)   | 25/31 (80,6)   | 23/29 (79,3)   | 19/25 (76,0)   | 16/22 (72,7)   | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Erschöpfung   | -   | 69/77 (89,6)  | 73/75 (97,3)                           | 70/72 (97,2)                           | 68/70 (97,1)                           | 65/67 (97,0)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/56 (89,3)                           | 44/48 (91,7)                           | 43/46 (93,5)                           | 37/41 (90,2)                            | 36/38 (94,7)   | 34/38 (89,5)                            | 29/36 (80,6)                            | 26/34 (76,5)   | 25/31 (80,6)   | 23/29 (79,3)   | 19/25 (76,0)   | 16/22 (72,7)   | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Flecken auf der Haut  | -   | 69/77 (89,6)  | 73/75 (97,3)                           | 70/72 (97,2)                           | 68/70 (97,1)                           | 65/67 (97,0)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/56 (89,3)                           | 44/48 (91,7)                           | 43/46 (93,5)                           | 37/41 (90,2)                            | 36/38 (94,7)   | 34/38 (89,5)                            | 29/36 (80,6)                            | 26/34 (76,5)   | 25/31 (80,6)   | 23/29 (79,3)   | 19/25 (76,0)   | 16/22 (72,7)   | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Juckreiz  | -   | 69/77 (89,6)  | 73/75 (97,3)                           | 70/72 (97,2)                           | 68/70 (97,1)                           | 65/67 (97,0)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/56 (89,3)                           | 44/48 (91,7)                           | 43/46 (93,5)                           | 37/41 (90,2)                            | 36/38 (94,7)   | 34/38 (89,5)                            | 29/36 (80,6)                            | 26/34 (76,5)   | 25/31 (80,6)   | 23/29 (79,3)   | 19/25 (76,0)   | 16/22 (72,7)   | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Rötung/ Hitzegefühl (Flush)   | -   | 69/77 (89,6)  | 73/75 (97,3)                           | 70/72 (97,2)                           | 68/70 (97,1)                           | 65/67 (97,0)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/56 (89,3)                           | 44/48 (91,7)                           | 43/46 (93,5)                           | 37/41 (90,2)                            | 36/38 (94,7)   | 34/38 (89,5)                            | 29/36 (80,6)                            | 26/34 (76,5)   | 25/31 (80,6)   | 23/29 (79,3)   | 19/25 (76,0)   | 16/22 (72,7)   | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Bauchschmerzen  | -   | 69/77 (89,6)  | 73/75 (97,3)                           | 70/72 (97,2)                           | 68/70 (97,1)                           | 65/67 (97,0)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/56 (89,3)                           | 44/48 (91,7)                           | 43/46 (93,5)                           | 37/41 (90,2)                            | 36/38 (94,7)   | 34/38 (89,5)                            | 29/36 (80,6)                            | 26/34 (76,5)   | 25/31 (80,6)   | 23/29 (79,3)   | 19/25 (76,0)   | 16/22 (72,7)   | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Übelkeit  | -   | 69/77 (89,6)  | 73/75 (97,3)                           | 70/72 (97,2)                           | 68/70 (97,1)                           | 65/67 (97,0)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/56 (89,3)                           | 44/48 (91,7)                           | 43/46 (93,5)                           | 37/41 (90,2)                            | 36/38 (94,7)   | 34/38 (89,5)                            | 29/36 (80,6)                            | 26/34 (76,5)   | 25/31 (80,6)   | 23/29 (79,3)   | 19/25 (76,0)   | 16/22 (72,7)   | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |

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

|                            | Avapritinib (200 mg/Tag)                          |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |   |   |  |  |  |  |  |   |   |
|----------------------------|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|---|---|--|--|--|--|--|---|---|
|                            | Baseline (CID-7 bis CID-1) n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 1, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 2, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 3, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 4, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 5, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 6, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 7, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 8, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 9, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 10, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 11, Tag 1 <sup>c</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 12, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 13, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 19, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) | Zyklus 20, Tag 1 n/N <sup>1 a</sup> (%) |
| Anzahl des Erbrechens      | -   | 69/77 (89,6)  | 73/75 (97,3)                           | 70/72 (97,2)                           | 68/70 (97,1)                           | 65/67 (97,0)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/56 (89,3)                           | 44/48 (91,7)                           | 43/46 (93,5)                           | 37/41 (90,2)                            | 36/38 (94,7)   | 34/38 (89,5)                            | 29/36 (80,6)                            | 26/34 (76,5)   | 25/31 (80,6)   | 23/29 (79,3)   | 19/25 (76,0)   | 16/22 (72,7)   | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Schwere des Erbrechens     | -   | 69/77 (89,6)  | 73/75 (97,3)                           | 70/72 (97,2)                           | 68/70 (97,1)                           | 65/67 (97,0)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/56 (89,3)                           | 44/48 (91,7)                           | 43/46 (93,5)                           | 37/41 (90,2)                            | 36/38 (94,7)   | 34/38 (89,5)                            | 29/36 (80,6)                            | 26/34 (76,5)   | 25/31 (80,6)   | 23/29 (79,3)   | 19/25 (76,0)   | 16/22 (72,7)   | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Anzahl Durchfall           | -   | 69/77 (89,6)  | 73/75 (97,3)                           | 70/72 (97,2)                           | 68/70 (97,1)                           | 65/67 (97,0)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/56 (89,3)                           | 44/48 (91,7)                           | 43/46 (93,5)                           | 37/41 (90,2)                            | 36/38 (94,7)   | 34/38 (89,5)                            | 29/36 (80,6)                            | 26/34 (76,5)   | 25/31 (80,6)   | 23/29 (79,3)   | 19/25 (76,0)   | 16/22 (72,7)   | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |
| Schweregrad des Durchfalls | -   | 69/77 (89,6)  | 73/75 (97,3)                           | 70/72 (97,2)                           | 68/70 (97,1)                           | 65/67 (97,0)                           | 57/59 (96,6)                           | 50/56 (89,3)                           | 44/48 (91,7)                           | 43/46 (93,5)                           | 37/41 (90,2)                            | 36/38 (94,7)   | 34/38 (89,5)                            | 29/36 (80,6)                            | 26/34 (76,5)   | 25/31 (80,6)   | 23/29 (79,3)   | 19/25 (76,0)   | 16/22 (72,7)   | 0/5 (0,0)                               | 0/5 (0,0)                               |

Die Diagnose von AdvSM wird in der EXPLORER-Studie vom RAC und in der PATHFINDER-Studie vom SSC gestellt. Die Haut-Domäne besteht aus den Symptomen Flecken auf der Haut, Juckreiz und Rötung/Hitzegefühl (Flush). Die gastrointestinale Domäne besteht aus den Symptomen Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. Der TSS setzt sich zusammen aus Bauchschmerzen, Übelkeit, Flecken auf der Haut, Juckreiz, Rötung/Hitzegefühl (Flush), Erschöpfung, Erbrechen und Durchfall.

In der EXPLORER-Studie wird die Anzahl der an Zyklus 1, Tag 1 behandelten Patienten als Baseline (CID-7) verwendet.

a: N<sup>1</sup> entspricht der Anzahl an Patienten aus der Safety-Population, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren.

b: Für die Zyklen 14-18 liegen ausschließlich Daten der PATHFINDER-Studie vor.

c: In der PATHFINDER-Studie liegt der Stichtag des Datenschnittes zufällig an Zyklus 10 Tag 28 für einen der Patienten. Bei der Berechnung der Anzahl der behandelten Patienten für Zyklus 11 Tag 1 wurde dieser Patient nicht berücksichtigt. Bei der Berechnung der ausgefüllten Fragebögen für Zyklus 11 Tag 1 wurde dieser Patient jedoch mitgezählt, da Zyklus 11 Tag 1 als Durchschnitt von Zyklus 11 Tag 21 bis Zyklus 11 Tag 28 berechnet wird.

d: Die Rücklaufquoten werden hier gesondert dargestellt da die Berechnung für die Tagesbewertung berechnet wurde und nicht für den 7-Tage-Mittelwert der Bewertung des Fragebogens wie in Tabelle 4-119 dargestellt.

Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Tabelle 35.2.9.1

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Rücklaufquoten sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte des Instrumentes AdvSM-SAF dargestellt. Die Rücklaufquote in der PATHFINDER-Studie liegt für die Erhebung zu Zyklus 1 Tag 1 für alle Symptome, Domänen und den TSS-Score oberhalb von 88 %. Im weiteren Verlauf liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 18 Tag 1 jederzeit oberhalb von 93 % (Tabelle 4-117).

**Prozentuale Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß AdvSM-SAF über die Zeit im Vergleich zu Baseline**

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß AdvSM-SAF über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 27. Mai 2020/23. Juni 2020

| Zeitpunkte  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                         |                           |                         |                         |                           |   |
|---|--------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|---|
|   | n/N                      | Mittelwert [Score] (SD) | Median [Score] [Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                         |                           |   |
|   |                          |                         |                           | n/N                     | Mittelwert [Score] (SD) | Median [Score] [Min; Max] | [95 %-KI des Mittelwerts] p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population</b> |                          |                         |                           |                         |                         |                           |   |
| <b>TSS</b>  |                          |                         |                           |                         |                         |                           |   |
| Baseline (C1D-7 bis C1D-1)                          | 36/40                    | 19,09 (13,591)          | 18,13 [0,0; 53,7]         | -                       |                         |                           |   |
| Zyklus 2, Tag 1                                     | 40/40                    | 12,00 (9,634)           | 10,50 [0,0; 38,7]         | 36/40                   | -6,42 (9,109)           | -5,07 [-30,1; 10,7]       | -   |
| Zyklus 3, Tag 1                                     | 38/40                    | 11,81 (8,575)           | 11,14 [0,0; 35,6]         | 34/40                   | -7,60 (10,872)          | -6,56 [-32,9; 21,7]       | [-11,39; -3,81] <b>&lt;0,001</b>              |
| Zyklus 4, Tag 1                                     | 36/40                    | 12,53 (9,862)           | 11,50 [0,7; 45,6]         | 32/40                   | -7,47 (12,017)          | -7,74 [-34,9; 21,6]       | -   |
| Zyklus 5, Tag 1                                     | 33/40                    | 11,74 (9,669)           | 9,14 [0,1; 41,7]          | 29/40                   | -9,17 (10,446)          | -8,86 [-30,9; 12,4]       | -   |
| Zyklus 6, Tag 1                                     | 29/40                    | 11,33 (8,809)           | 9,43 [0,0; 33,6]          | 25/40                   | -7,66 (10,686)          | -6,14 [-30,6; 12,6]       | -   |
| Zyklus 7, Tag 1                                     | 26/40                    | 10,05 (7,630)           | 10,71 [0,0; 27,6]         | 22/40                   | -9,14 (10,482)          | -6,85 [-31,4; 7,0]        | [-13,79; -4,49] <b>&lt;0,001</b>              |
| Zyklus 8, Tag 1                                     | 26/40                    | 10,69 (7,406)           | 10,93 [0,0; 27,6]         | 23/40                   | -9,43 (10,464)          | -7,83 [-34,6; 7,0]        | -   |
| Zyklus 9, Tag 1                                     | 23/40                    | 10,06 (7,441)           | 9,14 [0,4; 27,6]          | 20/40                   | -9,84 (10,909)          | -8,13 [-32,6; 7,0]        | -   |
| Zyklus 10, Tag 1                                    | 20/40                    | 10,97 (7,516)           | 10,82 [0,0; 27,6]         | 18/40                   | -9,22 (11,881)          | -5,99 [-35,4; 7,0]        | -   |
| Zyklus 11, Tag 1                                    | 19/40                    | 11,16 (7,718)           | 11,50 [0,0; 27,6]         | 17/40                   | -8,83 (12,397)          | -4,14 [-35,4; 7,0]        | [-15,20; -2,45] <b>0,0097</b>                 |

| Zeitpunkte                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|                                  | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|                                  |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| Zyklus 12,<br>Tag 1              | 17/40                    | 11,01<br>(7,277)              | 11,14<br>[0,0; 27,6]               | 15/40                   | -8,47<br>(13,513)             | -4,14<br>[-39,7; 7,0]           | -   |
| Zyklus 13,<br>Tag 1              | 13/40                    | 11,51<br>(7,936)              | 11,50<br>[0,0; 27,6]               | 12/40                   | -5,44<br>(10,743)             | -1,71<br>[-35,7; 7,0]           | -   |
| Zyklus 14,<br>Tag 1              | 13/40                    | 11,32<br>(7,925)              | 10,57<br>[0,0; 27,6]               | 12/40                   | -5,64<br>(11,354)             | -1,43<br>[-38,0; 7,0]           | -   |
| Zyklus 15,<br>Tag 1              | 13/40                    | 11,17<br>(7,968)              | 9,00<br>[0,0; 27,6]                | 12/40                   | -5,81<br>(11,918)             | -2,00<br>[-39,6; 7,0]           | -   |
| Zyklus 16,<br>Tag 1              | 13/40                    | 10,87<br>(8,169)              | 9,00<br>[0,0; 27,6]                | 12/40                   | -6,13<br>(11,950)             | -2,00<br>[-39,7; 7,0]           | -   |
| Zyklus 17,<br>Tag 1              | 13/40                    | 10,74<br>(8,304)              | 9,00<br>[0,0; 27,6]                | 12/40                   | -6,27<br>(12,009)             | -2,00<br>[-39,6; 7,0]           | -   |
| Zyklus 18,<br>Tag 1              | 12/40                    | 11,47<br>(8,251)              | 10,33<br>[0,0; 27,6]               | 11/40                   | -5,45<br>(12,241)             | -1,00<br>[-39,4; 7,0]           | -   |
| <b>Haut-Domäne</b>               |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| Baseline<br>(C1D-7 bis<br>C1D-1) | 36/40                    | 7,53<br>(7,857)               | 5,07<br>[0,0; 28,6]                | -                       |                               |                                 |   |
| Zyklus 2,<br>Tag 1               | 40/40                    | 4,33<br>(5,077)               | 1,86<br>[0,0; 15,9]                | 36/40                   | -3,16<br>(4,911)              | -1,56<br>[-23,1; 2,0]           | -   |
| Zyklus 3,<br>Tag 1               | 38/40                    | 4,49<br>(4,373)               | 3,00<br>[0,0; 15,4]                | 34/40                   | -3,38<br>(6,115)              | -2,50<br>[-21,6; 10,0]          | [-5,51; -1,25]<br><b>0,0029</b>                     |
| Zyklus 4,<br>Tag 1               | 36/40                    | 4,86<br>(4,862)               | 3,00<br>[0,0; 17,3]                | 32/40                   | -3,20<br>(6,793)              | -1,70<br>[-19,7; 13,4]          | -   |
| Zyklus 5,<br>Tag 1               | 33/40                    | 4,36<br>(4,315)               | 2,71<br>[0,0; 14,2]                | 29/40                   | -4,43<br>(5,990)              | -2,71<br>[-19,0; 2,7]           | -   |
| Zyklus 6,<br>Tag 1               | 29/40                    | 4,37<br>(4,185)               | 3,14<br>[0,0; 14,0]                | 25/40                   | -3,02<br>(6,133)              | -1,57<br>[-18,9; 7,6]           | -   |
| Zyklus 7,<br>Tag 1               | 26/40                    | 3,71<br>(3,636)               | 2,86<br>[0,0; 10,9]                | 22/40                   | -3,80<br>(5,965)              | -2,43<br>[-18,6; 2,7]           | [-6,44; -1,15]<br><b>0,0070</b>                     |
| Zyklus 8,<br>Tag 1               | 26/40                    | 4,21<br>(3,612)               | 4,07<br>[0,0; 10,9]                | 23/40                   | -3,67<br>(5,947)              | -1,57<br>[-18,6; 3,0]           | -   |
| Zyklus 9,<br>Tag 1               | 23/40                    | 3,97<br>(3,780)               | 2,71<br>[0,0; 10,9]                | 20/40                   | -3,75<br>(6,400)              | -1,43<br>[-18,6; 3,6]           | -   |
| Zyklus 10,<br>Tag 1              | 20/40                    | 4,15<br>(3,876)               | 2,74<br>[0,0; 10,9]                | 18/40                   | -3,27<br>(6,499)              | -0,76<br>[-19,9; 3,4]           | -   |
| Zyklus 11,<br>Tag 1              | 19/40                    | 4,13<br>(3,844)               | 3,14<br>[0,0; 10,9]                | 17/40                   | -3,58<br>(6,957)              | -1,29<br>[-20,6; 3,4]           | [-7,15; -0,00]<br><b>0,0499</b>                     |
| Zyklus 12,<br>Tag 1              | 17/40                    | 3,93<br>(3,639)               | 3,14<br>[0,0; 10,9]                | 15/40                   | -3,02<br>(7,415)              | -0,57<br>[-22,4; 3,4]           | -   |

| Zeitpunkte                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|                                  | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|                                  |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| Zyklus 13,<br>Tag 1              | 13/40                    | 4,15<br>(3,864)               | 3,14<br>[0,0; 10,9]                | 12/40                   | -1,90<br>(6,810)              | 0,00<br>[-22,1; 3,4]            | -   |
| Zyklus 14,<br>Tag 1              | 13/40                    | 4,10<br>(3,813)               | 3,14<br>[0,0; 10,9]                | 12/40                   | -1,95<br>(7,075)              | 0,00<br>[-23,0; 3,4]            | -   |
| Zyklus 15,<br>Tag 1              | 13/40                    | 4,28<br>(3,788)               | 4,29<br>[0,0; 10,9]                | 12/40                   | -1,75<br>(7,084)              | 0,00<br>[-22,6; 4,0]            | -   |
| Zyklus 16,<br>Tag 1              | 13/40                    | 3,96<br>(3,799)               | 3,14<br>[0,0; 10,9]                | 12/40                   | -2,09<br>(7,449)              | 0,00<br>[-24,4; 3,4]            | -   |
| Zyklus 17,<br>Tag 1              | 13/40                    | 4,00<br>(3,777)               | 3,14<br>[0,0; 10,9]                | 12/40                   | -2,06<br>(7,516)              | 0,00<br>[-24,6; 3,4]            | -   |
| Zyklus 18,<br>Tag 1              | 12/40                    | 4,38<br>(3,723)               | 3,65<br>[0,0; 10,9]                | 11/40                   | -1,93<br>(7,855)              | 0,00<br>[-24,4; 3,4]            | -   |
| <b>gastrointestinale Domäne</b>  |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| Baseline<br>(C1D-7 bis<br>C1D-1) | 36/40                    | 6,18<br>(5,847)               | 5,14<br>[0,0; 21,7]                |                         |                               | -                               |   |
| Zyklus 2,<br>Tag 1               | 40/40                    | 3,34<br>(3,996)               | 1,79<br>[0,0; 17,6]                | 36/40                   | -2,57<br>(4,981)              | -1,50<br>[-16,9; 6,4]           | -   |
| Zyklus 3,<br>Tag 1               | 38/40                    | 2,91<br>(3,513)               | 2,00<br>[0,0; 16,9]                | 34/40                   | -3,43<br>(4,797)              | -2,71<br>[-13,0; 5,3]           | [-5,11; -1,76]<br><b>&lt;0,001</b>                  |
| Zyklus 4,<br>Tag 1               | 36/40                    | 3,21<br>(4,790)               | 1,21<br>[0,0; 21,7]                | 32/40                   | -3,48<br>(5,361)              | -2,60<br>[-18,5; 6,9]           | -   |
| Zyklus 5,<br>Tag 1               | 33/40                    | 3,19<br>(4,638)               | 1,17<br>[0,0; 21,5]                | 29/40                   | -3,34<br>(4,893)              | -2,00<br>[-13,7; 6,6]           | -   |
| Zyklus 6,<br>Tag 1               | 29/40                    | 2,61<br>(4,055)               | 0,57<br>[0,0; 13,7]                | 25/40                   | -3,73<br>(4,486)              | -2,00<br>[-14,0; 3,4]           | -   |
| Zyklus 7,<br>Tag 1               | 26/40                    | 2,14<br>(3,043)               | 0,14<br>[0,0; 8,7]                 | 22/40                   | -3,93<br>(4,755)              | -2,17<br>[-14,4; 4,1]           | [-6,04; -1,82]<br><b>&lt;0,001</b>                  |
| Zyklus 8,<br>Tag 1               | 26/40                    | 2,26<br>(2,878)               | 0,31<br>[0,0; 8,7]                 | 23/40                   | -4,24<br>(4,884)              | -2,33<br>[-17,3; 4,1]           | -   |
| Zyklus 9,<br>Tag 1               | 23/40                    | 2,13<br>(2,663)               | 0,57<br>[0,0; 7,7]                 | 20/40                   | -4,32<br>(5,100)              | -3,43<br>[-15,3; 4,1]           | -   |
| Zyklus 10,<br>Tag 1              | 20/40                    | 2,19<br>(2,885)               | 0,43<br>[0,0; 8,7]                 | 18/40                   | -4,50<br>(5,633)              | -3,14<br>[-19,0; 4,1]           | -   |
| Zyklus 11,<br>Tag 1              | 19/40                    | 2,45<br>(3,097)               | 0,43<br>[0,0; 8,7]                 | 17/40                   | -3,92<br>(5,390)              | -3,14<br>[-17,4; 4,1]           | [-6,69; -1,14]<br><b>0,0086</b>                     |
| Zyklus 12,<br>Tag 1              | 17/40                    | 2,17<br>(3,134)               | 0,14<br>[0,0; 8,7]                 | 15/40                   | -4,69<br>(6,199)              | -3,14<br>[-21,7; 4,1]           | -   |
| Zyklus 13,<br>Tag 1              | 13/40                    | 2,47<br>(3,409)               | 0,14<br>[0,0; 8,7]                 | 12/40                   | -2,68<br>(3,544)              | -2,74<br>[-10,0; 4,1]           | -   |

| Zeitpunkte                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|                                  | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|                                  |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| Zyklus 14,<br>Tag 1              | 13/40                    | 2,41<br>(3,401)               | 0,14<br>[0,0; 8,7]                 | 12/40                   | -2,75<br>(3,578)              | -2,74<br>[-10,0; 4,1]           | -   |
| Zyklus 15,<br>Tag 1              | 13/40                    | 2,36<br>(3,398)               | 0,14<br>[0,0; 8,7]                 | 12/40                   | -2,80<br>(3,623)              | -2,74<br>[-10,0; 4,1]           | -   |
| Zyklus 16,<br>Tag 1              | 13/40                    | 2,32<br>(3,419)               | 0,14<br>[0,0; 8,7]                 | 12/40                   | -2,85<br>(3,636)              | -2,74<br>[-10,0; 4,1]           | -   |
| Zyklus 17,<br>Tag 1              | 13/40                    | 2,27<br>(3,435)               | 0,14<br>[0,0; 8,7]                 | 12/40                   | -2,90<br>(3,680)              | -2,74<br>[-10,0; 4,1]           | -   |
| Zyklus 18,<br>Tag 1              | 12/40                    | 2,39<br>(3,560)               | 0,07<br>[0,0; 8,7]                 | 11/40                   | -2,59<br>(3,694)              | -2,33<br>[-10,0; 4,1]           | -   |
| <b>Erschöpfung</b>               |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| Baseline<br>(C1D-7 bis<br>C1D-1) | 36/40                    | 5,38<br>(3,066)               | 6,21<br>[0,0; 10,0]                |                         |                               | -                               |   |
| Zyklus 2,<br>Tag 1               | 40/40                    | 4,32<br>(3,151)               | 4,71<br>[0,0; 9,1]                 | 36/40                   | -0,69<br>(1,911)              | -0,36<br>[-8,3; 2,3]            | -   |
| Zyklus 3,<br>Tag 1               | 38/40                    | 4,41<br>(2,918)               | 4,79<br>[0,0; 9,0]                 | 34/40                   | -0,79<br>(2,512)              | -0,71<br>[-7,6; 6,4]            | [-1,66; 0,09]<br>0,0770                             |
| Zyklus 4,<br>Tag 1               | 36/40                    | 4,46<br>(2,829)               | 4,79<br>[0,0; 9,4]                 | 32/40                   | -0,79<br>(2,636)              | -0,45<br>[-9,0; 4,1]            | -   |
| Zyklus 5,<br>Tag 1               | 33/40                    | 4,19<br>(2,881)               | 4,33<br>[0,0; 9,4]                 | 29/40                   | -1,41<br>(2,777)              | -0,86<br>[-9,0; 5,3]            | -   |
| Zyklus 6,<br>Tag 1               | 29/40                    | 4,35<br>(3,045)               | 4,00<br>[0,0; 9,4]                 | 25/40                   | -0,90<br>(3,174)              | -0,29<br>[-9,0; 7,9]            | -   |
| Zyklus 7,<br>Tag 1               | 26/40                    | 4,20<br>(3,107)               | 3,93<br>[0,0; 9,4]                 | 22/40                   | -1,41<br>(2,733)              | -0,55<br>[-9,0; 2,4]            | [2,63-; -0,20]<br><b>0,0243</b>                     |
| Zyklus 8,<br>Tag 1               | 26/40                    | 4,22<br>(3,030)               | 4,00<br>[0,0; 9,4]                 | 23/40                   | -1,52<br>(2,782)              | -1,00<br>[-9,0; 2,4]            | -   |
| Zyklus 9,<br>Tag 1               | 23/40                    | 3,97<br>(3,063)               | 4,00<br>[0,0; 9,4]                 | 20/40                   | -1,78<br>(2,866)              | -1,79<br>[-9,0; 2,4]            | -   |
| Zyklus 10,<br>Tag 1              | 20/40                    | 4,63<br>(3,041)               | 4,07<br>[0,0; 9,4]                 | 18/40                   | -1,45<br>(2,808)              | -0,34<br>[-9,0; 2,4]            | -   |
| Zyklus 11,<br>Tag 1              | 19/40                    | 4,58<br>(3,045)               | 4,71<br>[0,0; 9,4]                 | 17/40                   | -1,33<br>(2,768)              | -0,25<br>[-9,0; 2,4]            | [-2,76; 0,09]<br>0,0643                             |
| Zyklus 12,<br>Tag 1              | 17/40                    | 4,91<br>(2,950)               | 5,25<br>[0,0; 9,4]                 | 15/40                   | -0,76<br>(2,043)              | -0,00<br>[-4,0; 2,4]            | -   |
| Zyklus 13,<br>Tag 1              | 13/40                    | 4,89<br>(3,011)               | 5,14<br>[0,0; 9,4]                 | 12/40                   | -0,86<br>(2,158)              | -0,34<br>[-4,4; 2,4]            | -   |
| Zyklus 14,<br>Tag 1              | 13/40                    | 4,82<br>(2,988)               | 5,00<br>[0,0; 9,4]                 | 12/40                   | -0,94<br>(2,274)              | -0,34<br>[-5,0; 2,4]            | -   |

| Zeitpunkte                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|                                  | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|                                  |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| Zyklus 15,<br>Tag 1              | 13/40                    | 4,52<br>(3,037)               | 3,57<br>[0,0; 9,4]                 | 12/40                   | -1,26<br>(2,804)              | -0,34<br>[-7,0; 2,4]            | -   |
| Zyklus 16,<br>Tag 1              | 13/40                    | 4,59<br>(3,026)               | 3,71<br>[0,0; 9,4]                 | 12/40                   | -1,19<br>(2,678)              | -0,13<br>[-5,3; 2,4]            | -   |
| Zyklus 17,<br>Tag 1              | 13/40                    | 4,47<br>(3,125)               | 3,57<br>[0,0; 9,4]                 | 12/40                   | -1,32<br>(2,768)              | -0,34<br>[-5,7; 2,4]            | -   |
| Zyklus 18,<br>Tag 1              | 12/40                    | 4,70<br>(3,143)               | 4,29<br>[0,0; 9,4]                 | 11/40                   | -0,93<br>(2,537)              | -0,25<br>[-5,1; 2,4]            | -   |
| <b>Flecken auf der Haut</b>      |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| Baseline<br>(C1D-7 bis<br>C1D-1) | 36/40                    | 2,59<br>(3,013)               | 1,71<br>[0,0; 10,0]                |                         |                               | -                               |   |
| Zyklus 2,<br>Tag 1               | 40/40                    | 1,95<br>(2,285)               | 1,00<br>[0,0; 7,3]                 | 36/40                   | -0,66<br>(1,358)              | 0,00<br>[-5,3; 1,6]             | -   |
| Zyklus 3,<br>Tag 1               | 38/40                    | 1,95<br>(2,058)               | 1,43<br>[0,0; 7,7]                 | 34/40                   | -0,76<br>(2,199)              | -0,36<br>[-6,4; 5,0]            | [-1,53; 0,00]<br>0,0507                             |
| Zyklus 4,<br>Tag 1               | 36/40                    | 1,96<br>(2,158)               | 1,00<br>[0,0; 7,3]                 | 32/40                   | -0,80<br>(2,214)              | -0,14<br>[-6,4; 3,6]            | -   |
| Zyklus 5,<br>Tag 1               | 33/40                    | 1,83<br>(1,988)               | 1,00<br>[0,0; 7,0]                 | 29/40                   | -1,10<br>(2,250)              | -0,40<br>[-6,4; 3,6]            | -   |
| Zyklus 6,<br>Tag 1               | 29/40                    | 1,95<br>(2,203)               | 1,43<br>[0,0; 7,0]                 | 25/40                   | -0,52<br>(2,418)              | -0,14<br>[-5,0; 6,9]            | -   |
| Zyklus 7,<br>Tag 1               | 26/40                    | 1,71<br>(1,992)               | 1,00<br>[0,0; 7,0]                 | 22/40                   | -0,92<br>(1,981)              | -0,36<br>[-5,0; 2,9]            | [-1,80; -0,04]<br><b>0,0409</b>                     |
| Zyklus 8,<br>Tag 1               | 26/40                    | 1,87<br>(1,942)               | 1,57<br>[0,0; 6,9]                 | 23/40                   | -0,90<br>(1,981)              | 0,00<br>[-5,0; 2,9]             | -   |
| Zyklus 9,<br>Tag 1               | 23/40                    | 1,94<br>(2,050)               | 1,14<br>[0,0; 6,7]                 | 20/40                   | -0,80<br>(2,136)              | 0,00<br>[-5,0; 2,9]             | -   |
| Zyklus 10,<br>Tag 1              | 20/40                    | 2,02<br>(2,023)               | 2,00<br>[0,0; 6,0]                 | 18/40                   | -0,68<br>(2,187)              | 0,00<br>[-6,0; 2,9]             | -   |
| Zyklus 11,<br>Tag 1              | 19/40                    | 2,09<br>(2,011)               | 2,43<br>[0,0; 6,0]                 | 17/40                   | -0,75<br>(2,238)              | 0,00<br>[-6,0; 2,9]             | [-1,90; 0,40]<br>0,1849                             |
| Zyklus 12,<br>Tag 1              | 17/40                    | 2,12<br>(2,016)               | 2,71<br>[0,0; 6,0]                 | 15/40                   | -0,50<br>(2,281)              | 0,00<br>[-7,0; 2,9]             | -   |
| Zyklus 13,<br>Tag 1              | 13/40                    | 2,04<br>(1,918)               | 3,14<br>[0,0; 5,5]                 | 12/40                   | -0,27<br>(2,438)              | 0,00<br>[-6,8; 2,9]             | -   |
| Zyklus 14,<br>Tag 1              | 13/40                    | 2,01<br>(1,884)               | 2,57<br>[0,0; 5,5]                 | 12/40                   | -0,30<br>(2,587)              | 0,00<br>[-7,4; 2,9]             | -   |
| Zyklus 15,<br>Tag 1              | 13/40                    | 2,10<br>(1,885)               | 3,00<br>[0,0; 5,5]                 | 12/40                   | -0,20<br>(2,542)              | 0,00<br>[-7,0; 2,9]             | -   |

| Zeitpunkte                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|                                  | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|                                  |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| Zyklus 16,<br>Tag 1              | 13/40                    | 1,95<br>(1,888)               | 2,00<br>[0,0; 5,5]                 | 12/40                   | -0,36<br>(2,730)              | 0,00<br>[-8,0; 2,9]             | -   |
| Zyklus 17,<br>Tag 1              | 13/40                    | 1,95<br>(1,888)               | 2,00<br>[0,0; 5,5]                 | 12/40                   | -0,36<br>(2,730)              | 0,00<br>[-8,0; 2,9]             | -   |
| Zyklus 18,<br>Tag 1              | 12/40                    | 2,10<br>(1,883)               | 2,57<br>[0,0; 5,5]                 | 11/40                   | -0,41<br>(2,854)              | 0,00<br>[-8,0; 2,9]             | -   |
| <b>Juckreiz</b>                  |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| Baseline<br>(C1D-7 bis<br>C1D-1) | 36/40                    | 2,52<br>(2,985)               | 1,00<br>[0,0; 10,0]                |                         |                               | -                               |   |
| Zyklus 2,<br>Tag 1               | 40/40                    | 1,20<br>(1,684)               | 0,15<br>[0,0; 6,4]                 | 36/40                   | -1,29<br>(2,269)              | -0,29<br>[-10,0; 1,0]           | -   |
| Zyklus 3,<br>Tag 1               | 38/40                    | 1,35<br>(1,667)               | 0,43<br>[0,0; 5,6]                 | 34/40                   | -1,29<br>(2,822)              | -0,50<br>[-10,0; 4,6]           | [-2,28; -0,31]<br><b>0,0117</b>                     |
| Zyklus 4,<br>Tag 1               | 36/40                    | 1,46<br>(1,940)               | 0,29<br>[0,0; 7,6]                 | 32/40                   | -1,20<br>(3,129)              | -0,29<br>[-10,0; 7,6]           | -   |
| Zyklus 5,<br>Tag 1               | 33/40                    | 1,17<br>(1,529)               | 0,17<br>[0,0; 4,3]                 | 29/40                   | -1,72<br>(2,895)              | -0,38<br>[-10,0; 2,0]           | -   |
| Zyklus 6,<br>Tag 1               | 29/40                    | 1,21<br>(1,517)               | 0,29<br>[0,0; 4,4]                 | 25/40                   | -1,19<br>(2,837)              | -0,29<br>[-10,0; 2,0]           | -   |
| Zyklus 7,<br>Tag 1               | 26/40                    | 1,04<br>(1,346)               | 0,00<br>[0,0; 3,9]                 | 22/40                   | -1,33<br>(2,939)              | -0,21<br>[-10,0; 2,0]           | [-2,63; -0,03]<br><b>0,0458</b>                     |
| Zyklus 8,<br>Tag 1               | 26/40                    | 1,25<br>(1,410)               | 0,75<br>[0,0; 3,9]                 | 23/40                   | -1,24<br>(2,940)              | -0,29<br>[-10,0; 2,0]           | -   |
| Zyklus 9,<br>Tag 1               | 23/40                    | 1,06<br>(1,429)               | 0,00<br>[0,0; 4,3]                 | 20/40                   | -1,25<br>(3,141)              | -0,07<br>[-10,0; 2,0]           | -   |
| Zyklus 10,<br>Tag 1              | 20/40                    | 1,12<br>(1,501)               | 0,00<br>[0,0; 4,0]                 | 18/40                   | -1,08<br>(3,276)              | -0,07<br>[-10,0; 2,3]           | -   |
| Zyklus 11,<br>Tag 1              | 19/40                    | 1,06<br>(1,509)               | 0,00<br>[0,0; 4,0]                 | 17/40                   | -1,27<br>(3,262)              | -0,14<br>[-10,0; 2,0]           | [-2,95; 0,40]<br>0,1271                             |
| Zyklus 12,<br>Tag 1              | 17/40                    | 0,98<br>(1,456)               | 0,00<br>[0,0; 3,9]                 | 15/40                   | -1,24<br>(3,400)              | -0,14<br>[-10,0; 2,0]           | -   |
| Zyklus 13,<br>Tag 1              | 13/40                    | 1,01<br>(1,424)               | 0,00<br>[0,0; 3,9]                 | 12/40                   | -0,77<br>(3,066)              | -0,07<br>[-10,0; 2,0]           | -   |
| Zyklus 14,<br>Tag 1              | 13/40                    | 1,01<br>(1,424)               | 0,00<br>[0,0; 3,9]                 | 12/40                   | -0,77<br>(3,066)              | -0,07<br>[-10,0; 2,0]           | -   |
| Zyklus 15,<br>Tag 1              | 13/40                    | 1,08<br>(1,450)               | 0,00<br>[0,0; 3,9]                 | 12/40                   | -0,68<br>(3,131)              | -0,07<br>[-10,0; 2,0]           | -   |
| Zyklus 16,<br>Tag 1              | 13/40                    | 1,01<br>(1,424)               | 0,00<br>[0,0; 3,9]                 | 12/40                   | -0,77<br>(3,066)              | -0,07<br>[-10,0; 2,0]           | -   |



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

| Zeitpunkte                        | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|                                   | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|                                   |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| Zyklus 17,<br>Tag 1               | 13/40                    | 1,05<br>(1,433)               | 0,00<br>[0,0; 3,9]                 | 12/40                   | -0,72<br>(3,100)              | -0,07<br>[-10,0; 2,0]           | -   |
| Zyklus 18,<br>Tag 1               | 12/40                    | 1,20<br>(1,473)               | 0,33<br>[0,0; 3,9]                 | 11/40                   | -0,63<br>(3,247)              | 0,00<br>[-9,8; 2,1]             | -   |
| <b>Rötung/Hitzegefühl (Flush)</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| Baseline<br>(C1D-7 bis<br>C1D-1)  | 36/40                    | 2,42<br>(2,623)               | 1,43<br>[0,0; 8,6]                 |                         |                               | -                               |   |
| Zyklus 2,<br>Tag 1                | 40/40                    | 1,18<br>(1,701)               | 0,07<br>[0,0; 5,9]                 | 36/40                   | -1,21<br>(2,096)              | -0,50<br>[-7,9; 1,7]            | -   |
| Zyklus 3,<br>Tag 1                | 38/40                    | 1,19<br>(1,647)               | 0,36<br>[0,0; 6,0]                 | 34/40                   | -1,32<br>(2,310)              | -0,64<br>[-7,0; 4,0]            | [-2,13; -0,52]<br><b>0,0021</b>                     |
| Zyklus 4,<br>Tag 1                | 36/40                    | 1,44<br>(1,872)               | 0,36<br>[0,0; 6,7]                 | 32/40                   | -1,19<br>(2,627)              | -0,64<br>[-7,3; 3,0]            | -   |
| Zyklus 5,<br>Tag 1                | 33/40                    | 1,35<br>(1,788)               | 0,33<br>[0,0; 5,8]                 | 29/40                   | -1,60<br>(2,098)              | -1,45<br>[-7,0; 2,1]            | -   |
| Zyklus 6,<br>Tag 1                | 29/40                    | 1,21<br>(1,763)               | 0,14<br>[0,0; 5,6]                 | 25/40                   | -1,31<br>(2,250)              | -0,57<br>[-7,3; 1,6]            | -   |
| Zyklus 7,<br>Tag 1                | 26/40                    | 0,97<br>(1,445)               | 0,07<br>[0,0; 5,0]                 | 22/40                   | -1,55<br>(2,221)              | -0,64<br>[-7,3; 1,4]            | [-2,53; -0,56]<br><b>0,0037</b>                     |
| Zyklus 8,<br>Tag 1                | 26/40                    | 1,10<br>(1,501)               | 0,00<br>[0,0; 5,0]                 | 23/40                   | -1,53<br>(2,121)              | -0,71<br>[-7,3; 1,1]            | -   |
| Zyklus 9,<br>Tag 1                | 23/40                    | 0,97<br>(1,482)               | 0,00<br>[0,0; 5,0]                 | 20/40                   | -1,69<br>(2,269)              | -0,64<br>[-7,3; 1,2]            | -   |
| Zyklus 10,<br>Tag 1               | 20/40                    | 1,01<br>(1,525)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 18/40                   | -1,51<br>(2,101)              | -0,57<br>[-7,0; 0,4]            | -   |
| Zyklus 11,<br>Tag 1               | 19/40                    | 0,97<br>(1,461)               | 0,00<br>[0,0; 4,0]                 | 17/40                   | -1,55<br>(2,429)              | -0,57<br>[-7,3; 0,4]            | [-2,80; -0,30]<br><b>0,0180</b>                     |
| Zyklus 12,<br>Tag 1               | 17/40                    | 0,83<br>(1,351)               | 0,00<br>[0,0; 3,4]                 | 15/40                   | -1,27<br>(2,212)              | -0,57<br>[-7,3; 0,4]            | -   |
| Zyklus 13,<br>Tag 1               | 13/40                    | 1,10<br>(1,483)               | 0,00<br>[0,0; 3,4]                 | 12/40                   | -0,86<br>(1,594)              | -0,14<br>[-5,2; 0,4]            | -   |
| Zyklus 14,<br>Tag 1               | 13/40                    | 1,09<br>(1,436)               | 0,14<br>[0,0; 3,4]                 | 12/40                   | -0,88<br>(1,683)              | -0,07<br>[-5,6; 0,4]            | -   |
| Zyklus 15,<br>Tag 1               | 13/40                    | 1,10<br>(1,428)               | 0,25<br>[0,0; 3,4]                 | 12/40                   | -0,87<br>(1,689)              | 0,00<br>[-5,6; 0,4]             | -   |
| Zyklus 16,<br>Tag 1               | 13/40                    | 1,01<br>(1,366)               | 0,00<br>[0,0; 3,4]                 | 12/40                   | -0,96<br>(1,899)              | -0,14<br>[-6,4; 0,4]            | -   |
| Zyklus 17,<br>Tag 1               | 13/40                    | 1,00<br>(1,357)               | 0,00<br>[0,0; 3,4]                 | 12/40                   | -0,97<br>(1,936)              | -0,14<br>[-6,6; 0,4]            | -   |

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

| Zeitpunkte                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|                                  | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|                                  |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| Zyklus 18,<br>Tag 1              | 12/40                    | 1,08<br>(1,382)               | 0,13<br>[0,0; 3,4]                 | 11/40                   | -0,89<br>(2,010)              | 0,00<br>[-6,6; 0,4]             | -   |
| <b>Bauchschmerzen</b>            |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| Baseline<br>(C1D-7 bis<br>C1D-1) | 36/40                    | 2,71<br>(2,893)               | 1,79<br>[0,0; 10,0]                |                         |                               | -                               |   |
| Zyklus 2,<br>Tag 1               | 40/40                    | 1,56<br>(1,949)               | 0,83<br>[0,0; 7,0]                 | 36/40                   | -1,05<br>(2,636)              | -0,36<br>[-8,3; 5,6]            | -   |
| Zyklus 3,<br>Tag 1               | 38/40                    | 1,30<br>(1,750)               | 0,29<br>[0,0; 6,3]                 | 34/40                   | -1,48<br>(2,791)              | -0,85<br>[-10,0; 5,3]           | [-2,45; -0,51]<br><b>0,0040</b>                     |
| Zyklus 4,<br>Tag 1               | 36/40                    | 1,28<br>(2,032)               | 0,21<br>[0,0; 8,2]                 | 32/40                   | -1,66<br>(2,833)              | -0,63<br>[-9,6; 4,0]            | -   |
| Zyklus 5,<br>Tag 1               | 33/40                    | 1,30<br>(1,942)               | 0,00<br>[0,0; 6,7]                 | 29/40                   | -1,53<br>(2,647)              | -0,71<br>[-10,0; 5,0]           | -   |
| Zyklus 6,<br>Tag 1               | 29/40                    | 1,32<br>(2,050)               | 0,00<br>[0,0; 7,7]                 | 25/40                   | -1,38<br>(2,764)              | -0,83<br>[-10,0; 3,4]           | -   |
| Zyklus 7,<br>Tag 1               | 26/40                    | 1,15<br>(1,905)               | 0,00<br>[0,0; 6,9]                 | 22/40                   | -1,37<br>(3,018)              | -0,36<br>[-10,0; 5,4]           | [-2,71; -0,03]<br><b>0,0454</b>                     |
| Zyklus 8,<br>Tag 1               | 26/40                    | 1,12<br>(1,750)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 23/40                   | -1,64<br>(3,000)              | -0,71<br>[-10,0; 5,4]           | -   |
| Zyklus 9,<br>Tag 1               | 23/40                    | 1,03<br>(1,613)               | 0,00<br>[0,0; 5,4]                 | 20/40                   | -1,58<br>(3,149)              | -0,63<br>[-10,0; 5,4]           | -   |
| Zyklus 10,<br>Tag 1              | 20/40                    | 1,17<br>(1,717)               | 0,00<br>[0,0; 5,4]                 | 18/40                   | -1,60<br>(3,336)              | -0,63<br>[-10,0; 5,4]           | -   |
| Zyklus 11,<br>Tag 1              | 19/40                    | 1,23<br>(1,741)               | 0,00<br>[0,0; 5,4]                 | 17/40                   | -1,42<br>(3,328)              | -0,43<br>[-10,0; 5,4]           | [-3,13; 0,29]<br>0,0982                             |
| Zyklus 12,<br>Tag 1              | 17/40                    | 1,23<br>(1,845)               | 0,00<br>[0,0; 5,4]                 | 15/40                   | -1,62<br>(3,675)              | -0,43<br>[-10,0; 5,4]           | -   |
| Zyklus 13,<br>Tag 1              | 13/40                    | 1,35<br>(1,984)               | 0,00<br>[0,0; 5,4]                 | 12/40                   | -0,71<br>(3,413)              | -0,14<br>[-10,0; 5,4]           | -   |
| Zyklus 14,<br>Tag 1              | 13/40                    | 1,33<br>(1,969)               | 0,00<br>[0,0; 5,4]                 | 12/40                   | -0,74<br>(3,406)              | -0,14<br>[-10,0; 5,4]           | -   |
| Zyklus 15,<br>Tag 1              | 13/40                    | 1,27<br>(1,946)               | 0,00<br>[0,0; 5,4]                 | 12/40                   | -0,80<br>(3,398)              | -0,36<br>[-10,0; 5,4]           | -   |
| Zyklus 16,<br>Tag 1              | 13/40                    | 1,25<br>(1,942)               | 0,00<br>[0,0; 5,4]                 | 12/40                   | -0,82<br>(3,399)              | -0,36<br>[-10,0; 5,4]           | -   |
| Zyklus 17,<br>Tag 1              | 13/40                    | 1,21<br>(1,944)               | 0,00<br>[0,0; 5,4]                 | 12/40                   | -0,87<br>(3,405)              | -0,36<br>[-10,0; 5,4]           | -   |
| Zyklus 18,<br>Tag 1              | 12/40                    | 1,24<br>(2,028)               | 0,00<br>[0,0; 5,4]                 | 11/40                   | -0,80<br>(3,564)              | -0,29<br>[-10,0; 5,4]           | -   |

| Zeitpunkte                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|                                  | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|                                  |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Übelkeit</b>                  |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| Baseline<br>(C1D-7 bis<br>C1D-1) | 36/40                    | 1,76<br>(2,257)               | 0,76<br>[0,0; 7,3]                 | -                       |                               |                                 |   |
| Zyklus 2,<br>Tag 1               | 40/40                    | 0,74<br>(1,332)               | 0,07<br>[0,0; 5,9]                 | 36/40                   | -0,97<br>(1,637)              | -0,50<br>[-5,1; 1,4]            | -   |
| Zyklus 3,<br>Tag 1               | 38/40                    | 0,73<br>(1,290)               | 0,00<br>[0,0; 5,1]                 | 34/40                   | -1,11<br>(1,845)              | -0,62<br>[-6,9; 1,7]            | [-1,75; -0,46]<br><b>0,0014</b>                     |
| Zyklus 4,<br>Tag 1               | 36/40                    | 0,82<br>(1,579)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 32/40                   | -1,13<br>(2,007)              | -0,43<br>[-7,3; 2,0]            | -   |
| Zyklus 5,<br>Tag 1               | 33/40                    | 0,67<br>(1,325)               | 0,00<br>[0,0; 5,0]                 | 29/40                   | -1,29<br>(1,916)              | -0,43<br>[-6,6; 1,1]            | -   |
| Zyklus 6,<br>Tag 1               | 29/40                    | 0,60<br>(1,230)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 25/40                   | -1,43<br>(1,861)              | -0,67<br>[-6,1; 0,6]            | -   |
| Zyklus 7,<br>Tag 1               | 26/40                    | 0,43<br>(1,069)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 22/40                   | -1,54<br>(2,094)              | -0,76<br>[-7,3; 0,7]            | [-2,47; -0,61]<br><b>0,0024</b>                     |
| Zyklus 8,<br>Tag 1               | 26/40                    | 0,53<br>(1,128)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 23/40                   | -1,61<br>(2,138)              | -0,67<br>[-7,3; 1,1]            | -   |
| Zyklus 9,<br>Tag 1               | 23/40                    | 0,50<br>(1,070)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 20/40                   | -1,68<br>(2,159)              | -1,07<br>[-7,3; 0,4]            | -   |
| Zyklus 10,<br>Tag 1              | 20/40                    | 0,60<br>(1,184)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 18/40                   | -1,64<br>(2,254)              | -0,76<br>[-7,3; 0,9]            | -   |
| Zyklus 11,<br>Tag 1              | 19/40                    | 0,58<br>(1,219)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 17/40                   | -1,54<br>(2,253)              | -0,67<br>[-7,3; 0,7]            | [-2,69; -0,38]<br><b>0,0126</b>                     |
| Zyklus 12,<br>Tag 1              | 17/40                    | 0,60<br>(1,276)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 15/40                   | -1,57<br>(2,294)              | -0,67<br>[-7,3; 0,0]            | -   |
| Zyklus 13,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,70<br>(1,387)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 12/40                   | -0,84<br>(1,336)              | -0,33<br>[-4,1; 0,6]            | -   |
| Zyklus 14,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,66<br>(1,400)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 12/40                   | -0,89<br>(1,290)              | -0,33<br>[-4,1; 0,0]            | -   |
| Zyklus 15,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,65<br>(1,405)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 12/40                   | -0,90<br>(1,289)              | -0,33<br>[-4,1; 0,0]            | -   |
| Zyklus 16,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,65<br>(1,405)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 12/40                   | -0,90<br>(1,289)              | -0,33<br>[-4,1; 0,0]            | -   |
| Zyklus 17,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,65<br>(1,405)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 12/40                   | -0,90<br>(1,289)              | -0,33<br>[-4,1; 0,0]            | -   |
| Zyklus 18,<br>Tag 1              | 12/40                    | 0,70<br>(1,454)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 11/40                   | -0,98<br>(1,319)              | -0,67<br>[-4,1; 0,0]            | -   |

| Zeitpunkte                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|                                  | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|                                  |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Anzahl des Erbrechens</b>     |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| Baseline<br>(C1D-7 bis<br>C1D-1) | 36/40                    | 0,07<br>(0,192)               | 0,00<br>[0,0; 1,0]                 | -                       |                               |                                 |   |
| Zyklus 2,<br>Tag 1               | 40/40                    | 0,06<br>(0,238)               | 0,00<br>[0,0; 1,4]                 | 36/40                   | -0,01<br>(0,212)              | 0,00<br>[-0,5; 1,0]             | -   |
| Zyklus 3,<br>Tag 1               | 38/40                    | 0,07<br>(0,262)               | 0,00<br>[0,0; 1,6]                 | 34/40                   | 0,00<br>(0,262)               | 0,00<br>[-0,7; 1,1]             | [-0,09; 0,10]<br>0,9311                             |
| Zyklus 4,<br>Tag 1               | 36/40                    | 0,13<br>(0,543)               | 0,00<br>[0,0; 3,1]                 | 32/40                   | 0,08<br>(0,545)               | 0,00<br>[-0,9; 2,7]             | -   |
| Zyklus 5,<br>Tag 1               | 33/40                    | 0,14<br>(0,610)               | 0,00<br>[0,0; 3,5]                 | 29/40                   | 0,06<br>(0,614)               | 0,00<br>[-0,9; 3,1]             | -   |
| Zyklus 6,<br>Tag 1               | 29/40                    | 0,11<br>(0,407)               | 0,00<br>[0,0; 2,1]                 | 25/40                   | 0,03<br>(0,422)               | 0,00<br>[-0,9; 1,7]             | -   |
| Zyklus 7,<br>Tag 1               | 26/40                    | 0,02<br>(0,047)               | 0,00<br>[0,0; 0,1]                 | 22/40                   | -0,07<br>(0,207)              | 0,00<br>[-0,9; 0,1]             | [-0,17; 0,02]<br>0,1081                             |
| Zyklus 8,<br>Tag 1               | 26/40                    | 0,03<br>(0,077)               | 0,00<br>[0,0; 0,3]                 | 23/40                   | -0,07<br>(0,202)              | 0,00<br>[-0,9; 0,1]             | -   |
| Zyklus 9,<br>Tag 1               | 23/40                    | 0,04<br>(0,100)               | 0,00<br>[0,0; 0,4]                 | 20/40                   | -0,04<br>(0,246)              | 0,00<br>[-0,9; 0,4]             | -   |
| Zyklus 10,<br>Tag 1              | 20/40                    | 0,09<br>(0,287)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 18/40                   | 0,01<br>(0,393)               | 0,00<br>[-0,9; 1,3]             | -   |
| Zyklus 11,<br>Tag 1              | 19/40                    | 0,10<br>(0,294)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 17/40                   | 0,03<br>(0,390)               | 0,00<br>[-0,9; 1,3]             | [-0,17; 0,23]<br>0,7268                             |
| Zyklus 12,<br>Tag 1              | 17/40                    | 0,10<br>(0,310)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 15/40                   | 0,03<br>(0,415)               | 0,00<br>[-0,9; 1,3]             | -   |
| Zyklus 13,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,13<br>(0,352)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 12/40                   | 0,05<br>(0,465)               | 0,00<br>[-0,9; 1,3]             | -   |
| Zyklus 14,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,13<br>(0,352)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 12/40                   | 0,05<br>(0,465)               | 0,00<br>[-0,9; 1,3]             | -   |
| Zyklus 15,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,13<br>(0,352)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 12/40                   | 0,05<br>(0,465)               | 0,00<br>[-0,9; 1,3]             | -   |
| Zyklus 16,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,15<br>(0,352)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 12/40                   | 0,07<br>(0,470)               | 0,00<br>[-0,9; 1,3]             | -   |
| Zyklus 17,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,13<br>(0,352)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 12/40                   | 0,05<br>(0,465)               | 0,00<br>[-0,9; 1,3]             | -   |
| Zyklus 18,<br>Tag 1              | 12/40                    | 0,14<br>(0,365)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 11/40                   | 0,05<br>(0,488)               | 0,00<br>[-0,9; 1,3]             | -   |

| Zeitpunkte                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|                                  | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|                                  |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Schwere des Erbrechens</b>    |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| Baseline<br>(C1D-7 bis<br>C1D-1) | 36/40                    | 0,15<br>(0,407)               | 0,00<br>[0,0; 1,7]                 | -                       |                               |                                 |   |
| Zyklus 2,<br>Tag 1               | 40/40                    | 0,14<br>(0,702)               | 0,00<br>[0,0; 4,4]                 | 36/40                   | -0,01<br>(0,544)              | 0,00<br>[-1,4; 2,7]             | -   |
| Zyklus 3,<br>Tag 1               | 38/40                    | 0,21<br>(0,793)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 34/40                   | 0,06<br>(0,664)               | 0,00<br>[-1,4; 3,0]             | [-0,17; 0,29]<br>0,5893                             |
| Zyklus 4,<br>Tag 1               | 36/40                    | 0,29<br>(1,123)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 32/40                   | 0,15<br>(1,000)               | 0,00<br>[-1,4; 4,6]             | -   |
| Zyklus 5,<br>Tag 1               | 33/40                    | 0,24<br>(0,941)               | 0,00<br>[0,0; 5,3]                 | 29/40                   | 0,06<br>(0,799)               | 0,00<br>[-1,4; 3,6]             | -   |
| Zyklus 6,<br>Tag 1               | 29/40                    | 0,20<br>(0,714)               | 0,00<br>[0,0; 3,6]                 | 25/40                   | 0,03<br>(0,607)               | 0,00<br>[-1,4; 1,9]             | -   |
| Zyklus 7,<br>Tag 1               | 26/40                    | 0,03<br>(0,091)               | 0,00<br>[0,0; 0,4]                 | 22/40                   | -0,13<br>(0,351)              | 0,00<br>[-1,4; 0,1]             | [-0,28; 0,03]<br>0,1072                             |
| Zyklus 8,<br>Tag 1               | 26/40                    | 0,05<br>(0,154)               | 0,00<br>[0,0; 0,7]                 | 23/40                   | -0,17<br>(0,393)              | 0,00<br>[-1,4; 0,1]             | -   |
| Zyklus 9,<br>Tag 1               | 23/40                    | 0,07<br>(0,166)               | 0,00<br>[0,0; 0,6]                 | 20/40                   | -0,08<br>(0,416)              | 0,00<br>[-1,4; 0,6]             | -   |
| Zyklus 10,<br>Tag 1              | 20/40                    | 0,19<br>(0,557)               | 0,00<br>[0,0; 2,4]                 | 18/40                   | 0,04<br>(0,738)               | 0,00<br>[-1,4; 2,4]             | -   |
| Zyklus 11,<br>Tag 1              | 19/40                    | 0,19<br>(0,560)               | 0,00<br>[0,0; 2,4]                 | 17/40                   | 0,11<br>(0,648)               | 0,00<br>[-0,9; 2,4]             | [0,22-; 0,44]<br>0,4969                             |
| Zyklus 12,<br>Tag 1              | 17/40                    | 0,18<br>(0,589)               | 0,00<br>[0,0; 2,4]                 | 15/40                   | 0,10<br>(0,687)               | 0,00<br>[-0,9; 2,4]             | -   |
| Zyklus 13,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,24<br>(0,668)               | 0,00<br>[0,0; 2,4]                 | 12/40                   | 0,14<br>(0,763)               | 0,00<br>[-0,9; 2,4]             | -   |
| Zyklus 14,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,24<br>(0,668)               | 0,00<br>[0,0; 2,4]                 | 12/40                   | 0,14<br>(0,763)               | 0,00<br>[-0,9; 2,4]             | -   |
| Zyklus 15,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,24<br>(0,668)               | 0,00<br>[0,0; 2,4]                 | 12/40                   | 0,14<br>(0,763)               | 0,00<br>[-0,9; 2,4]             | -   |
| Zyklus 16,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,24<br>(0,668)               | 0,00<br>[0,0; 2,4]                 | 12/40                   | 0,14<br>(0,763)               | 0,00<br>[-0,9; 2,4]             | -   |
| Zyklus 17,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,24<br>(0,668)               | 0,00<br>[0,0; 2,4]                 | 12/40                   | 0,14<br>(0,763)               | 0,00<br>[-0,9; 2,4]             | -   |
| Zyklus 18,<br>Tag 1              | 12/40                    | 0,26<br>(0,694)               | 0,00<br>[0,0; 2,4]                 | 11/40                   | 0,16<br>(0,799)               | 0,00<br>[-0,9; 2,4]             | -   |

| Zeitpunkte                       | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|                                  | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|                                  |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Anzahl Durchfall</b>          |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| Baseline<br>(C1D-7 bis<br>C1D-1) | 36/40                    | 1,10<br>(1,757)               | 0,36<br>[0,0; 7,1]                 | -                       |                               |                                 |   |
| Zyklus 2,<br>Tag 1               | 40/40                    | 0,70<br>(1,297)               | 0,07<br>[0,0; 6,1]                 | 36/40                   | -0,32<br>(1,978)              | 0,00<br>[-5,4; 6,1]             | -   |
| Zyklus 3,<br>Tag 1               | 38/40                    | 0,43<br>(0,747)               | 0,07<br>[0,0; 3,1]                 | 34/40                   | -0,69<br>(1,604)              | -0,21<br>[-5,4; 1,9]            | [-1,25; -0,13]<br><b>0,0170</b>                     |
| Zyklus 4,<br>Tag 1               | 36/40                    | 0,50<br>(0,842)               | 0,00<br>[0,0; 3,4]                 | 32/40                   | -0,68<br>(1,678)              | -0,32<br>[-5,4; 2,1]            | -   |
| Zyklus 5,<br>Tag 1               | 33/40                    | 0,62<br>(1,049)               | 0,00<br>[0,0; 4,0]                 | 29/40                   | -0,59<br>(1,727)              | -0,29<br>[-5,0; 3,4]            | -   |
| Zyklus 6,<br>Tag 1               | 29/40                    | 0,32<br>(0,697)               | 0,00<br>[0,0; 3,4]                 | 25/40                   | -0,77<br>(1,433)              | -0,43<br>[-5,4; 1,4]            | -   |
| Zyklus 7,<br>Tag 1               | 26/40                    | 0,25<br>(0,497)               | 0,00<br>[0,0; 1,9]                 | 22/40                   | -0,90<br>(1,312)              | -0,43<br>[-3,9; 0,1]            | [-1,48; -0,31]<br><b>0,0043</b>                     |
| Zyklus 8,<br>Tag 1               | 26/40                    | 0,35<br>(0,627)               | 0,14<br>[0,0; 2,8]                 | 23/40                   | -0,76<br>(1,718)              | -0,29<br>[-4,9; 2,7]            | -   |
| Zyklus 9,<br>Tag 1               | 23/40                    | 0,37<br>(0,677)               | 0,00<br>[0,0; 2,3]                 | 20/40                   | -0,78<br>(1,879)              | -0,39<br>[-5,4; 2,3]            | -   |
| Zyklus 10,<br>Tag 1              | 20/40                    | 0,14<br>(0,238)               | 0,00<br>[0,0; 0,7]                 | 18/40                   | -1,04<br>(1,781)              | -0,46<br>[-5,4; 0,3]            | -   |
| Zyklus 11,<br>Tag 1              | 19/40                    | 0,31<br>(0,665)               | 0,00<br>[0,0; 2,7]                 | 17/40                   | -0,87<br>(1,917)              | -0,43<br>[-5,4; 2,4]            | [-1,85; 0,12]<br>0,0802                             |
| Zyklus 12,<br>Tag 1              | 17/40                    | 0,11<br>(0,229)               | 0,00<br>[0,0; 0,7]                 | 15/40                   | -1,24<br>(1,956)              | -0,50<br>[-5,4; 0,1]            | -   |
| Zyklus 13,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,11<br>(0,242)               | 0,00<br>[0,0; 0,7]                 | 12/40                   | -1,07<br>(1,743)              | -0,46<br>[-5,4; 0,1]            | -   |
| Zyklus 14,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,11<br>(0,242)               | 0,00<br>[0,0; 0,7]                 | 12/40                   | -1,07<br>(1,743)              | -0,46<br>[-5,4; 0,1]            | -   |
| Zyklus 15,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,12<br>(0,239)               | 0,00<br>[0,0; 0,7]                 | 12/40                   | -1,05<br>(1,748)              | -0,39<br>[-5,4; 0,1]            | -   |
| Zyklus 16,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,11<br>(0,242)               | 0,00<br>[0,0; 0,7]                 | 12/40                   | -1,07<br>(1,743)              | -0,46<br>[-5,4; 0,1]            | -   |
| Zyklus 17,<br>Tag 1              | 13/40                    | 0,11<br>(0,242)               | 0,00<br>[0,0; 0,7]                 | 12/40                   | -1,07<br>(1,743)              | -0,46<br>[-5,4; 0,1]            | -   |
| Zyklus 18,<br>Tag 1              | 12/40                    | 0,12<br>(0,250)               | 0,00<br>[0,0; 0,7]                 | 11/40                   | -0,67<br>(1,124)              | -0,43<br>[-3,9; 0,1]            | -   |

| Zeitpunkte  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|---|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|   | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|   |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Schweregrad des Durchfalls</b>   |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| Baseline<br>(C1D-7 bis<br>C1D-1)  | 36/40                    | 1,55<br>(2,017)               | 0,77<br>[0,0; 71]                  | -                       |                               |                                 |   |
| Zyklus 2,<br>Tag 1  | 40/40                    | 0,91<br>(1,357)               | 0,20<br>[0,0; 5,0]                 | 36/40                   | -0,55<br>(1,977)              | 0,00<br>[-6,6; 2,9]             | -   |
| Zyklus 3,<br>Tag 1  | 38/40                    | 0,67<br>(1,040)               | 0,07<br>[0,0; 3,7]                 | 34/40                   | -0,91<br>(1,628)              | -0,56<br>[-4,7; 1,4]            | [-1,48; -0,34]<br><b>0,0026</b>                     |
| Zyklus 4,<br>Tag 1  | 36/40                    | 0,82<br>(1,357)               | 0,00<br>[0,0; 5,6]                 | 32/40                   | -0,84<br>(1,790)              | -0,68<br>[-5,2; 2,9]            | -   |
| Zyklus 5,<br>Tag 1  | 33/40                    | 0,98<br>(1,775)               | 0,00<br>[0,0; 6,7]                 | 29/40                   | -0,58<br>(2,027)              | -0,33<br>[-4,3; 4,8]            | -   |
| Zyklus 6,<br>Tag 1  | 29/40                    | 0,49<br>(1,252)               | 0,00<br>[0,0; 6,6]                 | 25/40                   | -0,95<br>(1,469)              | -0,71<br>[-4,7; 1,1]            | -   |
| Zyklus 7,<br>Tag 1  | 26/40                    | 0,53<br>(1,133)               | 0,00<br>[0,0; 4,9]                 | 22/40                   | -0,89<br>(1,194)              | -0,71<br>[-3,9; 0,9]            | [-1,42; -0,36]<br><b>0,0021</b>                     |
| Zyklus 8,<br>Tag 1  | 26/40                    | 0,56<br>(0,890)               | 0,14<br>[0,0; 3,5]                 | 23/40                   | -0,83<br>(1,698)              | -0,71<br>[-4,6; 2,9]            | -   |
| Zyklus 9,<br>Tag 1  | 23/40                    | 0,52<br>(1,040)               | 0,00<br>[0,0; 4,3]                 | 20/40                   | -0,98<br>(1,680)              | -0,77<br>[-4,7; 1,9]            | -   |
| Zyklus 10,<br>Tag 1   | 20/40                    | 0,22<br>(0,448)               | 0,00<br>[0,0; 1,4]                 | 18/40                   | -1,30<br>(1,720)              | -0,85<br>[-5,6; 0,1]            | -   |
| Zyklus 11,<br>Tag 1   | 19/40                    | 0,44<br>(0,927)               | 0,00<br>[0,0; 3,2]                 | 17/40                   | -1,07<br>(1,716)              | -0,83<br>[-4,7; 1,9]            | [-1,96; -0,19]<br><b>0,0202</b>                     |
| Zyklus 12,<br>Tag 1   | 17/40                    | 0,16<br>(0,367)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 15/40                   | -1,60<br>(2,053)              | -0,83<br>[-7,0; 0,1]            | -   |
| Zyklus 13,<br>Tag 1   | 13/40                    | 0,18<br>(0,409)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 12/40                   | -1,27<br>(1,564)              | -0,85<br>[-4,7; 0,1]            | -   |
| Zyklus 14,<br>Tag 1   | 13/40                    | 0,18<br>(0,409)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 12/40                   | -1,27<br>(1,564)              | -0,85<br>[-4,7; 0,1]            | -   |
| Zyklus 15,<br>Tag 1   | 13/40                    | 0,20<br>(0,406)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 12/40                   | -1,25<br>(1,573)              | -0,77<br>[-4,7; 0,1]            | -   |
| Zyklus 16,<br>Tag 1   | 13/40                    | 0,18<br>(0,409)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 12/40                   | -1,27<br>(1,564)              | -0,85<br>[-4,7; 0,1]            | -   |
| Zyklus 17,<br>Tag 1   | 13/40                    | 0,18<br>(0,409)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 12/40                   | -1,27<br>(1,564)              | -0,85<br>[-4,7; 0,1]            | -   |
| Zyklus 18,<br>Tag 1   | 12/40                    | 0,19<br>(0,423)               | 0,00<br>[0,0; 1,3]                 | 11/40                   | -0,96<br>(1,182)              | -0,83<br>[-3,9; 0,1]            | -   |
| Die Diagnose von AdvSM wird vom RAC gestellt. Die Haut-Domäne besteht aus den Symptomen Flecken auf der Haut, Juckreiz und Rötung/Hitzegefühl (Flush). Die gastrointestinale Domäne besteht aus den |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |

| Zeitpunkte   | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|--|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|  | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|  |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <p>Symptomen Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. Der TSS setzt sich zusammen aus Bauchschmerzen, Übelkeit, Flecken auf der Haut, Juckreiz, Rötung/Hitzegefühl (Flush), Erschöpfung, Erbrechen und Durchfall.</p> <p>Ein Symptom/Domäne/TSS-Score für einen bestimmten Tag wird durch einen 7-Tage-Durchschnitt vor diesem Tag bestimmt. Zum Beispiel wird der Baseline-Score durch den 7-Tage-Durchschnitt von C1D-7 bis C1D-1 bestimmt. Domänen-Scores und TSS an einem bestimmten Tag werden nur berechnet, wenn kein Symptom-Score innerhalb der Domäne oder des TSS fehlt. Wenn ein Symptom/Domain/TSS-Score an mindestens vier oder mehr Tagen, während der 7-Tage-Periode verfügbar ist, wird der Durchschnittswert berechnet, indem die Summe der verfügbaren Werte durch die Anzahl der Tage mit verfügbaren Scores geteilt wird.</p> <p>a: Zweiseitiger p-Wert des gepaarten t-Tests. Die Nullhypothese ist, dass die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline Null ist.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 35.2.9.2 und 35.2.9.3</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß AdvSM-SAF über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|---|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|   | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|   |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| <b>TSS</b>  |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7 bis C1D-1)                          | 59/67                    | 17,60<br>(11,811)             | 17,29<br>[0,0; 53,7]               | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1                                     | 65/67                    | 12,13<br>(8,798)              | 11,50<br>[0,0; 38,7]               | 57/6<br>7               | -4,26<br>(8,561)              | -2,86<br>[-30,1; 14,4]          | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1                                     | 66/67                    | 11,68<br>(7,993)              | 11,14<br>[0,0; 35,6]               | 59/6<br>7               | -5,22<br>(9,748)              | -4,43<br>[-32,9; 21,7]          | [-7,76; -2,68]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 4, Tag 1                                     | 66/67                    | 11,86<br>(8,614)              | 11,21<br>[0,0; 45,6]               | 58/6<br>7               | -5,08<br>(10,546)             | -4,00<br>[-34,9; 21,6]          | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1                                     | 64/67                    | 11,22<br>(8,222)              | 9,57<br>[0,1; 41,7]                | 58/6<br>7               | -5,77<br>(9,751)              | -4,57<br>[-30,9; 12,4]          | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1                                     | 60/67                    | 10,76<br>(7,737)              | 9,50<br>[0,0; 33,6]                | 54/6<br>7               | -6,13<br>(10,141)             | -4,13<br>[-30,6; 12,6]          | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1                                     | 56/67                    | 11,03<br>(7,942)              | 11,00<br>[0,0; 34,0]               | 51/6<br>7               | -5,92<br>(10,703)             | -4,40<br>[-31,4; 18,9]          | [-8,93; -2,91]<br><b>&lt;0,001</b>     |



| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 8, Tag 1               | 53/67                    | 10,72<br>(7,394)              | 10,43<br>[0,0; 27,8]               | 48/6<br>7               | -6,57<br>(10,646)             | -3,86<br>[-34,6; 13,6]          | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 51/67                    | 11,29<br>(8,048)              | 10,57<br>[0,3; 34,8]               | 47/6<br>7               | -6,10<br>(10,448)             | -4,14<br>[-32,6; 13,6]          | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 50/67                    | 11,23<br>(7,609)              | 10,93<br>[0,0; 28,9]               | 46/6<br>7               | -6,18<br>(10,584)             | -4,56<br>[-35,4; 13,6]          | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 48/67                    | 11,67<br>(8,547)              | 10,96<br>[0,0; 39,9]               | 44/6<br>7               | -6,07<br>(11,113)             | -3,52<br>[-35,4; 13,6]          | [-9,45; -2,69]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 12, Tag 1              | 46/67                    | 11,03<br>(8,535)              | 9,57<br>[0,0; 33,7]                | 42/6<br>7               | -6,83<br>(11,512)             | -4,34<br>[-39,7; 13,6]          | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 43/67                    | 10,33<br>(8,507)              | 8,43<br>[0,0; 37,0]                | 39/6<br>7               | -6,89<br>(11,816)             | -2,69<br>[-38,1; 13,6]          | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1              | 42/67                    | 11,19<br>(9,133)              | 9,21<br>[0,0; 44,4]                | 38/6<br>7               | -7,38<br>(12,326)             | -4,71<br>[-38,0; 13,6]          | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1              | 41/67                    | 10,76<br>(8,958)              | 9,00<br>[0,0; 42,3]                | 37/6<br>7               | -7,18<br>(12,576)             | -4,14<br>[-39,6; 13,6]          | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1              | 39/67                    | 10,93<br>(9,442)              | 8,33<br>[0,0; 45,7]                | 35/6<br>7               | -7,23<br>(12,945)             | -4,14<br>[-39,7; 13,6]          | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1              | 35/67                    | 10,86<br>(10,049)             | 8,00<br>[0,0; 47,4]                | 31/6<br>7               | -6,15<br>(12,992)             | -3,00<br>[-39,6; 13,6]          | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1              | 32/67                    | 11,40<br>(9,087)              | 9,07<br>[0,0; 38,0]                | 29/6<br>7               | -6,35<br>(12,657)             | -3,14<br>[-39,4; 13,6]          | -                                      |
| <b>Haut-Domäne</b>            |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 59/67                    | 6,96<br>(7,117)               | 4,14<br>[0,0; 28,6]                |                         |                               | -                               |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 65/67                    | 4,30<br>(4,560)               | 3,00<br>[0,0; 15,9]                | 57/6<br>7               | -2,33<br>(4,523)              | -0,57<br>[-23,1; 3,9]           | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 66/67                    | 4,32<br>(3,805)               | 3,29<br>[0,0; 15,4]                | 59/6<br>7               | -2,50<br>(5,573)              | -1,34<br>[-21,6; 10,0]          | [-3,95; -1,05]<br><b>0,0011</b>        |
| Zyklus 4, Tag 1               | 66/67                    | 4,15<br>(4,067)               | 3,00<br>[0,0; 17,3]                | 58/6<br>7               | -2,67<br>(6,069)              | -0,86<br>[-19,7; 13,4]          | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 64/67                    | 3,77<br>(3,684)               | 2,64<br>[0,0; 14,2]                | 58/6<br>7               | -3,24<br>(5,516)              | -1,86<br>[-19,0; 6,7]           | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 60/67                    | 3,71<br>(3,576)               | 3,00<br>[0,0; 14,0]                | 54/6<br>7               | -3,06<br>(6,013)              | -1,57<br>[-18,9; 7,6]           | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 56/67                    | 3,91<br>(3,643)               | 3,07<br>[0,0; 12,3]                | 51/6<br>7               | -3,15<br>(5,773)              | -2,43<br>[-18,6; 11,6]          | [-4,78; -1,53]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 8, Tag 1               | 53/67                    | 3,80<br>(3,529)               | 3,00<br>[0,0; 10,9]                | 48/6<br>7               | -3,33<br>(5,620)              | -1,46<br>[-18,6; 8,1]           | -                                      |

| Datenschnitt                    | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                                 | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                                 |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 9, Tag 1                 | 51/67                    | 3,97<br>(3,645)               | 3,00<br>[0,0; 11,1]                | 47/6<br>7               | -2,99<br>(5,342)              | -1,57<br>[-18,6; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1                | 50/67                    | 3,94<br>(3,494)               | 3,07<br>[0,0; 11,7]                | 46/6<br>7               | -2,94<br>(5,443)              | -1,71<br>[-19,9; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1                | 48/67                    | 4,06<br>(3,616)               | 3,07<br>[0,0; 13,3]                | 44/6<br>7               | -2,95<br>(5,854)              | -1,00<br>[-20,6; 8,1]           | [-4,73; -1,17]<br><b>0,0017</b>        |
| Zyklus 12, Tag 1                | 46/67                    | 3,85<br>(3,714)               | 2,80<br>[0,0; 14,1]                | 42/6<br>7               | -3,12<br>(6,095)              | -1,39<br>[-22,4; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1                | 43/67                    | 3,64<br>(3,637)               | 3,00<br>[0,0; 15,1]                | 39/6<br>7               | -3,00<br>(6,203)              | -0,43<br>[-22,1; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1                | 42/67                    | 3,86<br>(3,451)               | 3,29<br>[0,0; 13,6]                | 38/6<br>7               | -3,42<br>(6,531)              | -1,54<br>[-23,0; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1                | 41/67                    | 3,74<br>(3,368)               | 3,43<br>[0,0; 14,3]                | 37/6<br>7               | -3,44<br>(6,657)              | -1,57<br>[-22,6; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1                | 39/67                    | 3,64<br>(3,444)               | 3,00<br>[0,0; 14,3]                | 35/6<br>7               | -3,68<br>(6,938)              | -1,57<br>[-24,4; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1                | 35/67                    | 3,40<br>(3,521)               | 2,50<br>[0,0; 14,9]                | 31/6<br>7               | -3,00<br>(6,860)              | -1,29<br>[-24,4; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1                | 32/67                    | 3,85<br>(3,465)               | 3,14<br>[0,0; 13,1]                | 29/6<br>7               | -2,83<br>(6,729)              | -1,29<br>[-24,4; 8,1]           | -                                      |
| <b>gastrointestinale Domäne</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1)   | 59/67                    | 5,47<br>(5,259)               | 4,29<br>[0,0; 21,7]                | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1                 | 65/67                    | 3,52<br>(4,109)               | 2,43<br>[0,0; 17,6]                | 57/6<br>7               | -1,58<br>(4,834)              | -0,86<br>[-16,9; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1                 | 66/67                    | 3,07<br>(3,582)               | 2,21<br>[0,0; 17,0]                | 59/6<br>7               | -2,21<br>(4,718)              | -1,71<br>[-13,0; 10,0]          | [-3,44; -0,98]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 4, Tag 1                 | 66/67                    | 3,37<br>(4,330)               | 2,00<br>[0,0; 21,7]                | 58/6<br>7               | -2,05<br>(5,159)              | -1,29<br>[-18,5; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1                 | 64/67                    | 3,23<br>(4,007)               | 2,43<br>[0,0; 21,5]                | 58/6<br>7               | -1,92<br>(4,889)              | -0,94<br>[-13,7; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1                 | 60/67                    | 2,77<br>(3,751)               | 1,57<br>[0,0; 17,0]                | 54/6<br>7               | -2,51<br>(4,919)              | -1,36<br>[-17,4; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1                 | 56/67                    | 2,81<br>(3,703)               | 1,07<br>[0,0; 17,0]                | 51/6<br>7               | -2,17<br>(4,859)              | -1,29<br>[-14,4; 10,0]          | [-3,54; -0,81]<br><b>0,0024</b>        |
| Zyklus 8, Tag 1                 | 53/67                    | 2,59<br>(3,332)               | 1,43<br>[0,0; 17,0]                | 48/6<br>7               | -2,60<br>(5,193)              | -1,69<br>[-17,3; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1                 | 51/67                    | 3,01<br>(3,845)               | 1,43<br>[0,0; 17,0]                | 47/6<br>7               | -2,41<br>(5,221)              | -1,57<br>[-15,3; 10,0]          | -                                      |

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 10, Tag 1              | 50/67                    | 2,71<br>(3,681)               | 1,14<br>[0,0; 17,0]                | 46/6<br>7               | -2,71<br>(5,555)              | -1,21<br>[-19,0; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 48/67                    | 2,99<br>(4,375)               | 1,00<br>[0,0; 20,9]                | 44/6<br>7               | -2,55<br>(5,309)              | -1,49<br>[-17,4; 10,0]          | [-4,16; -0,93]<br><b>0,0027</b>        |
| Zyklus 12, Tag 1              | 46/67                    | 2,74<br>(4,209)               | 0,41<br>[0,0; 17,0]                | 42/6<br>7               | -2,99<br>(5,536)              | -2,02<br>[-21,7; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 43/67                    | 2,58<br>(4,179)               | 0,14<br>[0,0; 17,0]                | 39/6<br>7               | -2,89<br>(5,950)              | -1,40<br>[-20,9; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1              | 42/67                    | 2,97<br>(5,013)               | 1,00<br>[0,0; 25,3]                | 38/6<br>7               | -2,96<br>(6,527)              | -2,10<br>[-20,0; 10,4]          | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1              | 41/67                    | 2,94<br>(4,846)               | 0,71<br>[0,0; 22,9]                | 37/6<br>7               | -2,50<br>(6,140)              | -1,29<br>[-20,9; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1              | 39/67                    | 3,09<br>(5,149)               | 0,86<br>[0,0; 25,0]                | 35/6<br>7               | -2,41<br>(6,311)              | -1,71<br>[-21,7; 10,1]          | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1              | 35/67                    | 3,33<br>(5,648)               | 0,57<br>[0,0; 27,0]                | 31/6<br>7               | -2,21<br>(6,242)              | -1,71<br>[-16,9; 12,1]          | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1              | 32/67                    | 3,24<br>(4,811)               | 1,00<br>[0,0; 18,7]                | 29/6<br>7               | -2,39<br>(6,077)              | -1,57<br>[-19,7; 10,0]          | -                                      |
| <b>Erschöpfung</b>            |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 59/67                    | 5,17<br>(2,914)               | 5,86<br>[0,0; 10,0]                |                         |                               | -                               |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 65/67                    | 4,31<br>(2,859)               | 4,57<br>[0,0; 9,1]                 | 57/6<br>7               | -0,35<br>(1,864)              | -0,14<br>[-8,3; 3,4]            | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 66/67                    | 4,29<br>(2,868)               | 4,14<br>[0,0; 9,3]                 | 59/6<br>7               | -0,51<br>(2,319)              | -0,42<br>[-7,6; 6,4]            | [-1,11; 0,10]<br>0,0983                |
| Zyklus 4, Tag 1               | 66/67                    | 4,34<br>(2,815)               | 4,36<br>[0,0; 10,0]                | 58/6<br>7               | -0,35<br>(2,425)              | 0,00<br>[-9,0; 5,1]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 64/67                    | 4,21<br>(2,802)               | 4,07<br>[0,0; 10,0]                | 58/6<br>7               | -0,61<br>(2,477)              | -0,29<br>[-9,0; 5,3]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 60/67                    | 4,27<br>(2,815)               | 3,86<br>[0,0; 10,0]                | 54/6<br>7               | -0,56<br>(2,579)              | -0,36<br>[-9,0; 7,9]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 56/67                    | 4,31<br>(2,998)               | 3,93<br>[0,0; 10,0]                | 51/6<br>7               | -0,59<br>(2,732)              | -0,35<br>[-9,0; 9,0]            | [-1,36; 1,36]<br>0,1264                |
| Zyklus 8, Tag 1               | 53/67                    | 4,33<br>(3,031)               | 3,86<br>[0,0; 10,0]                | 48/6<br>7               | -0,64<br>(2,855)              | -0,73<br>[-9,0; 9,3]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 51/67                    | 4,32<br>(3,021)               | 4,00<br>[0,0; 10,0]                | 47/6<br>7               | -0,70<br>(2,886)              | -0,57<br>[-9,0; 10,0]           | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 50/67                    | 4,59<br>(3,062)               | 4,07<br>[0,0; 10,0]                | 46/6<br>7               | -0,53<br>(2,872)              | -0,27<br>[-9,0; 10,0]           | -                                      |

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 11, Tag 1              | 48/67                    | 4,62<br>(3,066)               | 4,14<br>[0,0; 10,0]                | 44/6<br>7               | -0,57<br>(3,013)              | -0,14<br>[-9,0; 10,0]           | [-1,49; 0,34]<br>0,2139                |
| Zyklus 12, Tag 1              | 46/67                    | 4,45<br>(3,004)               | 4,00<br>[0,0; 10,0]                | 42/6<br>7               | -0,73<br>(2,975)              | -0,34<br>[-9,0; 8,6]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 43/67                    | 4,10<br>(2,995)               | 3,57<br>[0,0; 10,0]                | 39/6<br>7               | -0,99<br>(2,756)              | -0,43<br>[-9,0; 5,1]            | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1              | 42/67                    | 4,36<br>(3,014)               | 3,80<br>[0,0; 10,0]                | 38/6<br>7               | -1,00<br>(2,756)              | -0,43<br>[-9,0; 5,1]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1              | 41/67                    | 4,09<br>(2,999)               | 3,57<br>[0,0; 10,0]                | 37/6<br>7               | -1,23<br>(2,911)              | -0,43<br>[-9,0; 5,1]            | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1              | 39/67                    | 4,21<br>(3,058)               | 3,71<br>[0,0; 10,0]                | 35/6<br>7               | -1,15<br>(2,946)              | -0,25<br>[-9,0; 5,1]            | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1              | 35/67                    | 4,13<br>(3,140)               | 3,57<br>[0,0; 10,0]                | 31/6<br>7               | -0,94<br>(3,295)              | -0,25<br>[-9,0; 5,1]            | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1              | 32/67                    | 4,32<br>(3,190)               | 3,79<br>[0,0; 10,0]                | 29/6<br>7               | -1,12<br>(3,240)              | -0,25<br>[-9,0; 5,1]            | -                                      |
| <b>Flecken auf der Haut</b>   |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 59/67                    | 2,42<br>(2,687)               | 1,57<br>[0,0; 10,0]                | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 65/67                    | 1,78<br>(2,046)               | 1,00<br>[0,0; 7,3]                 | 57/6<br>7               | -0,58<br>(1,225)              | 0,00<br>[-5,3; 1,6]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 66/67                    | 1,70<br>(1,877)               | 1,15<br>[0,0; 7,7]                 | 59/6<br>7               | -0,66<br>(2,093)              | -0,14<br>[-6,4; 5,3]            | [-1,21; -0,11]<br><b>0,0186</b>        |
| Zyklus 4, Tag 1               | 66/67                    | 1,57<br>(1,838)               | 1,00<br>[0,0; 7,3]                 | 58/6<br>7               | -0,78<br>(2,095)              | -0,04<br>[-7,0; 3,6]            | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 64/67                    | 1,49<br>(1,710)               | 1,00<br>[0,0; 7,7]                 | 58/6<br>7               | -0,95<br>(2,061)              | -0,14<br>[-7,2; 3,6]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 60/67                    | 1,56<br>(1,865)               | 1,00<br>[0,0; 7,7]                 | 54/6<br>7               | -0,79<br>(2,307)              | -0,14<br>[-7,2; 6,9]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 56/67                    | 1,53<br>(1,797)               | 1,00<br>[0,0; 7,1]                 | 51/6<br>7               | -0,90<br>(2,025)              | -0,14<br>[-7,6; 2,9]            | [-1,47; -0,33]<br><b>0,0027</b>        |
| Zyklus 8, Tag 1               | 53/67                    | 1,49<br>(1,654)               | 1,00<br>[0,0; 6,9]                 | 48/6<br>7               | -1,01<br>(2,018)              | -0,07<br>[-7,3; 2,9]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 51/67                    | 1,64<br>(1,731)               | 1,00<br>[0,0; 6,7]                 | 47/6<br>7               | -0,79<br>(1,829)              | 0,00<br>[-5,0; 2,9]             | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 50/67                    | 1,58<br>(1,655)               | 1,00<br>[0,0; 6,0]                 | 46/6<br>7               | -0,82<br>(1,891)              | -0,07<br>[-6,0; 2,9]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 48/67                    | 1,64<br>(1,630)               | 1,07<br>[0,0; 6,0]                 | 44/6<br>7               | -0,80<br>(1,963)              | -0,07<br>[-6,0; 2,9]            | [-1,40; -0,21]<br><b>0,0094</b>        |

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 12, Tag 1              | 46/67                    | 1,58<br>(1,632)               | 1,07<br>[0,0; 6,0]                 | 42/6<br>7               | -0,82<br>(2,063)              | -0,14<br>[-7,0; 2,9]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 43/67                    | 1,53<br>(1,704)               | 1,00<br>[0,0; 6,0]                 | 39/6<br>7               | -0,76<br>(2,079)              | 0,00<br>[-6,8; 2,9]             | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1              | 42/67                    | 1,56<br>(1,615)               | 1,00<br>[0,0; 6,0]                 | 38/6<br>7               | -0,93<br>(2,199)              | -0,14<br>[-7,4; 2,9]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1              | 41/67                    | 1,60<br>(1,612)               | 1,29<br>[0,0; 6,0]                 | 37/6<br>7               | -0,84<br>(2,300)              | 0,00<br>[-7,0; 2,9]             | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1              | 39/67                    | 1,57<br>(1,598)               | 1,00<br>[0,0; 5,6]                 | 35/6<br>7               | -0,90<br>(2,407)              | 0,00<br>[-8,0; 2,9]             | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1              | 35/67                    | 1,46<br>(1,616)               | 1,00<br>[0,0; 5,5]                 | 31/6<br>7               | -0,69<br>(2,344)              | 0,00<br>[-8,0; 2,9]             | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1              | 32/67                    | 1,60<br>(1,610)               | 1,00<br>[0,0; 5,5]                 | 29/6<br>7               | -0,75<br>(2,416)              | 0,00<br>[-8,0; 2,9]             | -                                      |
| <b>Juckreiz</b>               |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 59/67                    | 2,44<br>(2,742)               | 1,14<br>[0,0; 10,0]                | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 65/67                    | 1,19<br>(1,693)               | 0,20<br>[0,0; 6,4]                 | 57/6<br>7               | -1,14<br>(2,036)              | -0,29<br>[-10,0; 1,4]           | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 66/67                    | 1,25<br>(1,558)               | 0,69<br>[0,0; 5,8]                 | 59/6<br>7               | -1,14<br>(2,532)              | -0,43<br>[-10,0; 4,6]           | [-1,80; -0,48]<br><b>0,0011</b>        |
| Zyklus 4, Tag 1               | 66/67                    | 1,24<br>(1,786)               | 0,29<br>[0,0; 7,6]                 | 58/6<br>7               | -1,11<br>(2,787)              | -0,29<br>[-10,0; 7,6]           | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 64/67                    | 1,10<br>(1,484)               | 0,17<br>[0,0; 6,6]                 | 58/6<br>7               | -1,37<br>(2,548)              | -0,33<br>[-10,0; 2,7]           | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 60/67                    | 1,06<br>(1,449)               | 0,14<br>[0,0; 6,0]                 | 54/6<br>7               | -1,30<br>(2,564)              | -0,29<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 56/67                    | 1,09<br>(1,370)               | 0,50<br>[0,0; 5,0]                 | 51/6<br>7               | -1,35<br>(2,678)              | -0,43<br>[-10,0; 4,9]           | [-2,10; -0,60]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 8, Tag 1               | 53/67                    | 1,11<br>(1,429)               | 0,00<br>[0,0; 5,4]                 | 48/6<br>7               | -1,36<br>(2,571)              | -0,54<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 51/67                    | 1,08<br>(1,397)               | 0,00<br>[0,0; 4,3]                 | 47/6<br>7               | -1,34<br>(2,497)              | -0,43<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 50/67                    | 1,16<br>(1,324)               | 0,50<br>[0,0; 4,0]                 | 46/6<br>7               | -1,26<br>(2,580)              | -0,46<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 48/67                    | 1,19<br>(1,449)               | 0,50<br>[0,0; 4,2]                 | 44/6<br>7               | -1,25<br>(2,605)              | -0,33<br>[-10,0; 2,9]           | [-2,04; -0,46]<br><b>0,0027</b>        |
| Zyklus 12, Tag 1              | 46/67                    | 1,14<br>(1,433)               | 0,25<br>[0,0; 4,6]                 | 42/6<br>7               | -1,25<br>(2,644)              | -0,29<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |

| Datenschnitt                      | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                                   | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                                   |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 13, Tag 1                  | 43/67                    | 1,04<br>(1,421)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 39/6<br>7               | -1,13<br>(2,872)              | -0,29<br>[-10,0; 3,2]           | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1                  | 42/67                    | 1,16<br>(1,434)               | 0,25<br>[0,0; 4,3]                 | 38/6<br>7               | -1,25<br>(2,876)              | -0,46<br>[-10,0; 3,9]           | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1                  | 41/67                    | 1,02<br>(1,270)               | 0,00<br>[0,0; 4,1]                 | 37/6<br>7               | -1,43<br>(2,867)              | -0,57<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1                  | 39/67                    | 1,02<br>(1,319)               | 0,00<br>0,0; 4,1                   | 35/6<br>7               | -1,39<br>(2,863)              | -0,57<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1                  | 35/67                    | 0,90<br>(1,288)               | 0,00<br>[0,0; 4,6]                 | 31/6<br>7               | -1,13<br>(2,869)              | -0,14<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1                  | 32/67                    | 1,13<br>(1,362)               | 0,33<br>[0,0; 4,0]                 | 29/6<br>7               | -0,93<br>(2,685)              | -0,29<br>[-9,8; 2,9]            | -                                      |
| <b>Rötung/Hitzegefühl (Flush)</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1)     | 59/67                    | 2,09<br>(2,530)               | 1,00<br>[0,0; 8,8]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1                   | 65/67                    | 1,33<br>(1,716)               | 0,14<br>[0,0; 5,9]                 | 57/6<br>7               | -0,61<br>(2,153)              | 0,00<br>[-7,9; 4,4]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1                   | 66/67                    | 1,37<br>(1,689)               | 0,46<br>[0,0; 6,0]                 | 59/6<br>7               | -0,70<br>(2,246)              | -0,14<br>[-7,0; 5,6]            | [-1,29; -0,12]<br><b>0,0193</b>        |
| Zyklus 4, Tag 1                   | 66/67                    | 1,34<br>(1,665)               | 0,43<br>[0,0; 6,7]                 | 58/6<br>7               | -0,78<br>(2,328)              | 0,00<br>[-7,3; 3,0]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1                   | 64/67                    | 1,19<br>(1,553)               | 0,29<br>[0,0; 5,8]                 | 58/6<br>7               | -0,92<br>(2,115)              | -0,14<br>[-7,0; 2,8]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1                   | 60/67                    | 1,09<br>(1,489)               | 0,15<br>[0,0; 5,6]                 | 54/6<br>7               | -0,97<br>(2,296)              | -0,14<br>[-7,3; 2,7]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1                   | 56/67                    | 1,29<br>(1,583)               | 0,66<br>[0,0; 5,2]                 | 51/6<br>7               | -0,91<br>(2,369)              | -0,25<br>[-7,3; 4,7]            | [-1,57; -0,24]<br><b>0,0086</b>        |
| Zyklus 8, Tag 1                   | 53/67                    | 1,20<br>(1,505)               | 0,25<br>[0,0; 5,0]                 | 48/6<br>7               | -0,96<br>(2,108)              | -0,43<br>[-7,3; 3,3]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1                   | 51/67                    | 1,25<br>(1,513)               | 0,71<br>[0,0; 5,0]                 | 47/6<br>7               | -0,86<br>(2,235)              | -0,14<br>[-7,3; 3,3]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1                  | 50/67                    | 1,20<br>(1,530)               | 0,27<br>[0,0; 5,3]                 | 46/6<br>7               | -0,86<br>(2,172)              | -0,17<br>[-7,0; 3,6]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1                  | 48/67                    | 1,24<br>(1,571)               | 0,43<br>[0,0; 5,6]                 | 44/6<br>7               | -0,89<br>(2,470)              | -0,17<br>[-7,3; 4,7]            | [-1,65; -0,14]<br><b>0,0207</b>        |
| Zyklus 12, Tag 1                  | 46/67                    | 1,13<br>(1,522)               | 0,07<br>[0,0; 5,1]                 | 42/6<br>7               | -1,04<br>(2,432)              | -0,21<br>[-7,3; 4,5]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1                  | 43/67                    | 1,07<br>(1,416)               | 0,25<br>[0,0; 5,7]                 | 39/6<br>7               | -1,11<br>(2,283)              | -0,14<br>[-7,0; 3,3]            | -                                      |

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

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 14, Tag 1              | 42/67                    | 1,14<br>(1,417)               | 0,33<br>[0,0; 5,1]                 | 38/6<br>7               | -1,24<br>(2,497)              | -0,36<br>[-7,3; 3,7]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1              | 41/67                    | 1,12<br>(1,432)               | 0,29<br>[0,0; 6,0]                 | 37/6<br>7               | -1,17<br>(2,495)              | -0,20<br>[-7,3; 3,3]            | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1              | 39/67                    | 1,04<br>(1,426)               | 0,14<br>[0,0; 6,0]                 | 35/6<br>7               | -1,39<br>(2,512)              | -0,57<br>[-7,3; 3,3]            | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1              | 35/67                    | 1,04<br>(1,440)               | 0,25<br>[0,0; 6,0]                 | 31/6<br>7               | -1,18<br>(2,498)              | -0,29<br>[-7,3; 3,3]            | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1              | 32/67                    | 1,12<br>(1,376)               | 0,66<br>[0,0; 5,1]                 | 29/6<br>7               | -1,15<br>(2,497)              | -0,29<br>[-7,3; 3,3]            | -                                      |
| <b>Bauchschmerzen</b>         |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 59/67                    | 2,61<br>(2,765)               | 1,57<br>[0,0; 10,0]                | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 65/67                    | 1,60<br>(1,941)               | 0,86<br>[0,0; 7,0]                 | 57/6<br>7               | -0,84<br>(2,406)              | -0,43<br>[-8,3; 5,6]            | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 66/67                    | 1,32<br>(1,822)               | 0,50<br>[0,0; 6,9]                 | 59/6<br>7               | -1,22<br>(2,477)              | -0,43<br>[-10,0; 5,3]           | [-1,87; -0,58]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 4, Tag 1               | 66/67                    | 1,31<br>(1,843)               | 0,50<br>[0,0; 8,2]                 | 58/6<br>7               | -1,27<br>(2,599)              | -0,29<br>[-9,6; 4,0]            | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 64/67                    | 1,24<br>(1,661)               | 0,45<br>[0,0; 6,7]                 | 58/6<br>7               | -1,25<br>(2,414)              | -0,43<br>[-10,0; 5,0]           | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 60/67                    | 1,28<br>(1,762)               | 0,79<br>[0,0; 7,7]                 | 54/6<br>7               | -1,29<br>(2,529)              | -0,40<br>[-10,0; 3,4]           | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 56/67                    | 1,25<br>(1,674)               | 0,43<br>[0,0; 6,9]                 | 51/6<br>7               | -1,09<br>(2,610)              | -0,29<br>[-10,0; 5,4]           | [-1,83; -0,36]<br><b>0,0043</b>        |
| Zyklus 8, Tag 1               | 53/67                    | 1,05<br>(1,556)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 48/6<br>7               | -1,27<br>(2,658)              | -0,40<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 51/67                    | 1,30<br>(1,662)               | 0,29<br>[0,0; 5,4]                 | 47/6<br>7               | -1,14<br>(2,645)              | -0,43<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 50/67                    | 1,17<br>(1,598)               | 0,21<br>[0,0; 5,4]                 | 46/6<br>7               | -1,33<br>(2,656)              | -0,63<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 48/67                    | 1,12<br>(1,626)               | 0,00<br>[0,0; 6,1]                 | 44/6<br>7               | -1,40<br>(2,577)              | -0,85<br>[-10,0; 5,4]           | [-2,18; -0,61]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 12, Tag 1              | 46/67                    | 1,10<br>(1,679)               | 0,00<br>[0,0; 5,7]                 | 42/6<br>7               | -1,49<br>(2,710)              | -0,92<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 43/67                    | 1,05<br>(1,697)               | 0,00<br>[0,0; 6,1]                 | 39/6<br>7               | -1,38<br>(2,789)              | -0,43<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1              | 42/67                    | 1,13<br>(1,731)               | 0,00<br>[0,0; 6,9]                 | 38/6<br>7               | -1,47<br>(2,797)              | -0,40<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |

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

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 15, Tag 1              | 41/67                    | 1,12<br>(1,756)               | 0,00<br>[0,0; 6,7]                 | 37/6<br>7               | -1,31<br>(2,698)              | -0,43<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1              | 39/67                    | 1,24<br>(1,994)               | 0,00<br>[0,0; 8,6]                 | 35/6<br>7               | -1,17<br>(2,709)              | -0,43<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1              | 35/67                    | 1,27<br>(2,068)               | 0,00<br>[0,0; 8,9]                 | 31/6<br>7               | -1,15<br>(2,870)              | -0,29<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1              | 32/67                    | 1,29<br>(1,901)               | 0,14<br>[0,0; 6,9]                 | 29/6<br>7               | -1,14<br>(0,29)               | -0,29<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| <b>Übelkeit</b>               |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 59/67                    | 1,41<br>(1,972)               | 0,57<br>[0,0; 7,3]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 65/67                    | 0,87<br>(1,522)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 57/6<br>7               | -0,44<br>(1,748)              | -0,14<br>[-5,1; 5,3]            | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 66/67                    | 0,82<br>(1,337)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 59/6<br>7               | -0,55<br>(1,770)              | -0,02<br>[-6,9; 3,2]            | [-1,01; -0,09]<br><b>0,0201</b>        |
| Zyklus 4, Tag 1               | 66/67                    | 0,89<br>(1,520)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 58/6<br>7               | -0,54<br>(1,804)              | 0,00<br>[-7,3; 3,2]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 64/67                    | 0,79<br>(1,341)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 58/6<br>7               | -0,53<br>(1,769)              | 0,00<br>[-6,6; 3,2]             | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 60/67                    | 0,70<br>(1,279)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 54/6<br>7               | -0,65<br>(1,713)              | -0,07<br>[-6,1; 3,2]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 56/67                    | 0,68<br>(1,376)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 51/6<br>7               | -0,63<br>(1,836)              | 0,00<br>[-7,3; 3,2]             | [-1,15; -0,11]<br><b>0,0179</b>        |
| Zyklus 8, Tag 1               | 53/67                    | 0,66<br>(1,272)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 48/6<br>7               | -0,79<br>(1,906)              | -0,07<br>[-7,3; 3,2]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 51/67                    | 0,78<br>(1,531)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 47/6<br>7               | -0,75<br>(1,925)              | 0,00<br>[-7,3; 3,2]             | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 50/67                    | 0,75<br>(1,388)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 46/6<br>7               | -0,75<br>(1,888)              | 0,00<br>[-7,3; 3,2]             | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 48/67                    | 0,86<br>(1,482)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 44/6<br>7               | -0,70<br>(1,877)              | 0,00<br>[-7,3; 3,2]             | [-1,27; -0,13]<br><b>0,0175</b>        |
| Zyklus 12, Tag 1              | 46/67                    | 0,79<br>(1,526)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 42/6<br>7               | -0,83<br>(1,960)              | -0,07<br>[-7,3; 3,2]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 43/67                    | 0,78<br>(1,561)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 39/6<br>7               | -0,77<br>(2,002)              | 0,00<br>[-7,3; 3,2]             | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1              | 42/67                    | 0,86<br>(1,648)               | 0,00<br>[0,0; 6,7]                 | 38/6<br>7               | -0,84<br>(2,004)              | -0,29<br>[-7,3; 3,2]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1              | 41/67                    | 0,78<br>(1,618)               | 0,00<br>[0,0; 6,4]                 | 37/6<br>7               | -0,88<br>(2,110)              | -0,14<br>[-7,3; 3,2]            | -                                      |



| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 16, Tag 1              | 39/67                    | 0,87<br>(1,846)               | 0,00<br>[0,0; 8,4]                 | 35/6<br>7               | -0,78<br>(2,191)              | 0,00<br>[-7,3; 3,2]             | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1              | 35/67                    | 0,92<br>(1,848)               | 0,00<br>[0,0; 7,4]                 | 31/6<br>7               | -0,86<br>(2,204)              | -0,14<br>[-7,3; 3,2]            | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1              | 32/67                    | 0,98<br>(1,832)               | 0,00<br>[0,0; 6,9]                 | 29/6<br>7               | -0,87<br>(2,282)              | -0,14<br>[-7,3; 3,2]            | -                                      |
| <b>Anzahl des Erbrechens</b>  |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 59/67                    | 0,05<br>(0,164)               | 0,00<br>[0,0; 1,0]                 |                         |                               | -                               |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 65/67                    | 0,13<br>(0,578)               | 0,00<br>[0,0; 4,3]                 | 57/6<br>7               | 0,09<br>(0,607)               | 0,00<br>[-0,5; 4,3]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 66/67                    | 0,13<br>(0,575)               | 0,00<br>[0,0; 4,3]                 | 59/6<br>7               | 0,09<br>(0,612)               | 0,00<br>[-0,7; 4,3]             | [-0,07; 0,25]<br>0,2495                |
| Zyklus 4, Tag 1               | 66/67                    | 0,20<br>(0,685)               | 0,00<br>[0,0; 4,3]                 | 58/6<br>7               | 0,16<br>(0,722)               | 0,00<br>[-0,9; 4,3]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 64/67                    | 0,20<br>(0,718)               | 0,00<br>[0,0; 4,3]                 | 58/6<br>7               | 0,15<br>(0,739)               | 0,00<br>[-0,9; 4,3]             | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 60/67                    | 0,58<br>(3,238)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 54/6<br>7               | 0,59<br>(3,418)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 56/67                    | 0,57<br>(3,345)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 51/6<br>7               | 0,57<br>(3,515)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | [-0,42; 1,56]<br>0,2508                |
| Zyklus 8, Tag 1               | 53/67                    | 0,60<br>(3,438)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 48/6<br>7               | 0,60<br>(3,624)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 51/67                    | 0,63<br>(3,503)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 47/6<br>7               | 0,62<br>(3,660)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 50/67                    | 0,68<br>(3,536)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 46/6<br>7               | 0,68<br>(3,697)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 48/67                    | 0,76<br>(3,632)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 44/6<br>7               | 0,77<br>(3,797)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | [-0,38; 1,92]<br>0,1855                |
| Zyklus 12, Tag 1              | 46/67                    | 0,75<br>(3,688)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 42/6<br>7               | 0,76<br>(3,868)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 43/67                    | 0,82<br>(3,821)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 39/6<br>7               | 0,84<br>(4,019)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1              | 42/67                    | 0,94<br>(3,924)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 38/6<br>7               | 0,96<br>(4,123)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1              | 41/67                    | 0,96<br>(3,985)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 37/6<br>7               | 0,99<br>(4,191)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1              | 39/67                    | 1,00<br>(4,058)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 35/6<br>7               | 1,04<br>(4,282)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 17, Tag 1              | 35/67                    | 1,05<br>(4,244)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 31/6<br>7               | 1,11<br>(4,510)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1              | 32/67                    | 1,11<br>(4,412)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 29/6<br>7               | 1,14<br>(4,642)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| <b>Schwere des Erbrechens</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 59/67                    | 0,41<br>(0,424)               | 0,00<br>[0,0; 2,0]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 65/67                    | 0,27<br>(1,9018)              | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 57/6<br>7               | 0,15<br>(0,931)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 66/67                    | 0,27<br>(0,938)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 59/6<br>7               | 0,15<br>(0,921)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | [-0,09; 0,39]<br>0,2063                |
| Zyklus 4, Tag 1               | 66/67                    | 0,36<br>(1,116)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 58/6<br>7               | 0,23<br>(1,095)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 64/67                    | 0,29<br>(0,995)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 58/6<br>7               | 0,19<br>(0,973)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 60/67                    | 0,26<br>(0,894)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 54/6<br>7               | 0,16<br>(0,912)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 56/67                    | 0,18<br>(0,741)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 51/6<br>7               | 0,09<br>(0,890)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | [-0,16; 0,35]<br>0,4502                |
| Zyklus 8, Tag 1               | 53/67                    | 0,19<br>(0,810)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 48/6<br>7               | 0,07<br>(0,931)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 51/67                    | 0,22<br>(0,825)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 47/6<br>7               | 0,09<br>(0,947)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 50/67                    | 0,31<br>(,927)                | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 46/6<br>7               | 0,20<br>(0,986)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 48/67                    | 0,36<br>(1,085)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 44/6<br>7               | 0,26<br>(1,074)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | [-0,06; 0,59]<br>0,1123                |
| Zyklus 12, Tag 1              | 46/67                    | 0,36<br>(1,036)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 42/6<br>7               | 0,26<br>(1,065)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 43/67                    | 0,38<br>(1,143)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 39/6<br>7               | 0,27<br>(1,139)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1              | 42/67                    | 0,46<br>(1,303)               | 0,00<br>[0,0; 6,0]                 | 38/6<br>7               | 0,36<br>(1,263)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1              | 41/67                    | 0,47<br>(1,303)               | 0,00<br>[0,0; 5,9]                 | 37/6<br>7               | 0,37<br>(1,268)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1              | 39/67                    | 0,50<br>(1334)                | 0,00<br>[0,0; 5,9]                 | 35/6<br>7               | 0,39<br>(1,306)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1              | 35/67                    | 0,54<br>(1,447)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 31/6<br>7               | 0,45<br>(1,405)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |

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

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 18, Tag 1              | 32/67                    | 0,53<br>(1,362)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 29/6<br>7               | 0,42<br>(1,336)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| <b>Anzahl Durchfall</b>       |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 59/67                    | 1,00<br>(1,708)               | 0,29<br>[0,0; 7,4]                 |                         |                               | -                               |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 65/67                    | 0,63<br>(1,175)               | 0,00<br>[0,0; 6,1]                 | 57/6<br>7               | -0,32<br>(1,871)              | 0,00<br>[-6,1; 6,1]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 66/67                    | 0,52<br>(0,920)               | 0,00<br>[0,0; 4,0]                 | 59/6<br>7               | -0,43<br>(1,731)              | 0,00<br>[-6,1; 4,0]             | [-0,88; 0,02]<br>0,0625                |
| Zyklus 4, Tag 1               | 66/67                    | 0,68<br>(1,090)               | 0,07<br>[0,0; 5,7]                 | 58/6<br>7               | -0,30<br>(1,845)              | 0,00<br>[-6,1; 4,7]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 64/67                    | 0,73<br>(1,240)               | 0,14<br>[0,0; 7,0]                 | 58/6<br>7               | -0,22<br>(1,913)              | 0,00<br>[-6,1; 7,0]             | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 60/67                    | 0,60<br>(1,930)               | 0,00<br>[0,0; 14,3]                | 54/6<br>7               | -0,37<br>(2,507)              | -0,07<br>[-6,1; 13,4]           | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 56/67                    | 0,42<br>(0,741)               | 0,00<br>[0,0; 3,0]                 | 51/6<br>7               | -0,58<br>(1,605)              | 0,00<br>[-6,1; 3,0]             | [-1,03; -0,13]<br><b>0,0131</b>        |
| Zyklus 8, Tag 1               | 53/67                    | 0,61<br>(1,422)               | 0,00<br>[0,0; 9,4]                 | 48/6<br>7               | -0,42<br>(2,333)              | 0,00<br>[-6,1; 9,4]             | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 51/67                    | 0,47<br>(0,752)               | 0,00<br>[0,0; 3,3]                 | 47/6<br>7               | -0,60<br>(1,929)              | 0,00<br>[-6,9; 3,3]             | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 50/67                    | 0,29<br>(0,564)               | 0,00<br>[0,0; 3,3]                 | 46/6<br>7               | -0,78<br>(1,915)              | 0,00<br>[-6,9; 3,3]             | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 48/67                    | 0,71<br>(2,012)               | 0,00<br>[0,0; 12,9]                | 44/6<br>7               | -0,37<br>(2,889)              | -0,17<br>[-6,1; 12,9]           | [-1,25; 0,50]<br>0,3953                |
| Zyklus 12, Tag 1              | 46/67                    | 0,30<br>(0,640)               | 0,00<br>[0,0; 3,3]                 | 42/6<br>7               | -0,82<br>(1,959)              | 0,00<br>[-6,6; 3,3]             | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 43/67                    | 0,42<br>(1,325)               | 0,00<br>[0,0; 8,0]                 | 39/6<br>7               | -0,72<br>(2,427)              | -0,20<br>[-7,1; 7,1]            | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1              | 42/67                    | 0,46<br>(1,290)               | 0,00<br>[0,0; 6,0]                 | 38/6<br>7               | -0,74<br>(2,506)              | -0,43<br>[-7,1; 5,8]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1              | 41/67                    | 0,46<br>(1,140)               | 0,00<br>[0,0; 5,9]                 | 37/6<br>7               | -0,67<br>(2,421)              | 0,00<br>[-7,1; 5,7]             | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1              | 39/67                    | 0,47<br>(1,347)               | 0,00<br>[0,0; 7,7]                 | 35/6<br>7               | -0,73<br>(2,589)              | -0,29<br>[-6,9; 7,5]            | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1              | 35/67                    | 0,39<br>(0,889)               | 0,00<br>[0,0; 3,6]                 | 31/6<br>7               | -0,69<br>(1,970)              | -0,29<br>[-6,1; 3,4]            | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1              | 32/67                    | 0,31<br>(0,660)               | 0,00<br>[0,0; 3,3]                 | 29/6<br>7               | -0,81<br>(1,935)              | -0,29<br>[-6,1; 3,3]            | -                                      |

| Datenschnitt                      | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                                   | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                                   |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| <b>Schweregrad des Durchfalls</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1)     | 59/67                    | 1,31<br>(1,802)               | 0,57<br>[0,0; 7,1]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1                   | 65/67                    | 0,79<br>(1,205)               | 0,00<br>[0,0; 5,0]                 | 57/6<br>7               | -0,45<br>(1,760)              | 0,00<br>[-6,6; 2,9]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1                   | 66/67                    | 0,65<br>(0,992)               | 0,00<br>[0,0; 3,7]                 | 59/6<br>7               | -0,59<br>(1,599)              | 0,00<br>[-4,7; 2,7]             | [-1,01; -0,17]<br><b>0,0064</b>        |
| Zyklus 4, Tag 1                   | 66/67                    | 0,81<br>(1,172)               | 0,07<br>[0,0; 5,6]                 | 58/6<br>7               | -0,47<br>(1,703)              | 0,00<br>[-5,2; 2,9]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1                   | 64/67                    | 0,92<br>(1,438)               | 0,15<br>[0,0; 6,7]                 | 58/6<br>7               | -0,33<br>(1,969)              | 0,00<br>[-6,7; 4,8]             | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1                   | 60/67                    | 0,54<br>(1,081)               | 0,00<br>[0,0; 6,6]                 | 54/6<br>7               | -0,73<br>(1,756)              | 0,00<br>[-7,1; 2,8]             | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1                   | 56/67                    | 0,70<br>(1,342)               | 0,00<br>[0,0; 5,1]                 | 51/6<br>7               | -0,55<br>(1,438)              | 0,00<br>[-3,9; 3,7]             | [-0,95; -0,14]<br><b>0,0090</b>        |
| Zyklus 8, Tag 1                   | 53/67                    | 0,68<br>(1,030)               | 0,00<br>[0,0; 3,7]                 | 48/6<br>7               | -0,61<br>(1,692)              | 0,00<br>[-4,6; 3,7]             | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1                   | 51/67                    | 0,71<br>(1,216)               | 0,00<br>[0,0; 5,0]                 | 47/6<br>7               | -0,61<br>(1,678)              | 0,00<br>[-4,7; 3,7]             | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1                  | 50/67                    | 0,48<br>(0,898)               | 0,00<br>[0,0; 3,7]                 | 46/6<br>7               | -0,84<br>(1,954)              | 0,00<br>[-7,1; 3,7]             | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1                  | 48/67                    | 0,65<br>(1,254)               | 0,00<br>[0,0; 5,7]                 | 44/6<br>7               | -0,71<br>(1,962)              | -0,10<br>[-5,0; 5,1]            | [-1,31; -0,12]<br><b>0,0202</b>        |
| Zyklus 12, Tag 1                  | 46/67                    | 0,49<br>(1,114)               | 0,00<br>[0,0; 4,9]                 | 42/6<br>7               | -0,92<br>(1,777)              | -0,43<br>[-7,0; 3,7]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1                  | 43/67                    | 0,37<br>(0,758)               | 0,00<br>[0,0; 3,7]                 | 39/6<br>7               | -1,01<br>(1,998)              | -0,20<br>[-6,1; 3,7]            | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1                  | 42/67                    | 0,52<br>(1,261)               | 0,00<br>[0,0; 5,7]                 | 38/6<br>7               | -1,01<br>(2,529)              | -0,71<br>[-7,1; 5,1]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1                  | 41/67                    | 0,57<br>(1,122)               | 0,00<br>[0,0; 4,4]                 | 37/6<br>7               | -0,67<br>(2,123)              | 0,00<br>[-6,1; 4,2]             | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1                  | 39/67                    | 0,47<br>(0,964)               | 0,00<br>[0,0; 3,9]                 | 35/6<br>7               | -0,84<br>(2,110)              | -0,43<br>[-7,0; 3,7]            | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1                  | 35/67                    | 0,59<br>(1,281)               | 0,00<br>[0,0; 4,8]                 | 31/6<br>7               | -0,64<br>(1,846)              | 0,00<br>[-4,7; 3,9]             | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1                  | 32/67                    | 0,44<br>(0,849)               | 0,00<br>[0,0; 3,7]                 | 29/6<br>7               | -0,79<br>(1,767)              | -0,43<br>[-5,0; 3,7]            | -                                      |

| Datenschnitt                                      | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|---|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|   | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|   |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| <b>TSS</b>  |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7 bis C1D-1)                        | 9/10                     | 23,41<br>(10,625)             | 27,43<br>[1,2; 34,9]               | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1                                   | 9/10                     | 14,28<br>(6,422)              | 14,43<br>[5,4; 27,5]               | 8/10                    | -10,80<br>(10,439)            | -13,30<br>[-23,4; 3,7]          | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1                                   | 9/10                     | 16,41<br>(7,053)              | 14,57<br>[6,8; 29,6]               | 8/10                    | -8,58<br>(9,092)              | -6,57<br>[-20,0; 3,8]           | [-16,18; -0,98]<br>] <b>0,0320</b>     |
| Zyklus 4, Tag 1                                   | 9/10                     | 13,44<br>(4,778)              | 13,14<br>[6,0; 20,0]               | 8/10                    | -9,25<br>(9,869)              | -11,27<br>[-25,6; 4,8]          | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1                                   | 8/10                     | 13,25<br>(3,722)              | 13,07<br>[7,0; 20,0]               | 7/10                    | -12,76<br>(10,673)            | -15,43<br>[-27,9; 2,9]          | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1                                   | 6/10                     | 10,78<br>(4,131)              | 10,86<br>[5,3; 16,7]               | 5/10                    | -14,04<br>(12,854)            | -14,86<br>[-29,6; 2,4]          | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1                                   | 6/10                     | 11,30<br>(6,297)              | 9,69<br>[4,3; 19,6]                | 5/10                    | -12,94<br>(15,425)            | -16,71<br>[-30,6; 3,7]          | [-32,10; 6,21]<br>0,1339               |
| Zyklus 8, Tag 1                                   | 4/10                     | 8,96<br>(4,701)               | 9,21<br>[3,9; 13,6]                | 4/10                    | -18,68<br>(11,340)            | -19,43<br>[-31,0; -4,9]         | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1                                   | 5/10                     | 9,14<br>(4,033)               | 8,86<br>[4,7; 14,1]                | 5/10                    | -15,83<br>(11,457)            | -14,29<br>[-30,2; -2,1]         | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1                                  | 5/10                     | 12,56<br>(8,300)              | 12,33<br>[3,6; 25,9]               | 5/10                    | -12,41<br>(15,899)            | -15,71<br>[-31,3; 8,7]          | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1                                  | 4/10                     | 8,75<br>(6,261)               | 10,14<br>[0,7; 14,0]               | 4/10                    | -18,18<br>(14,084)            | -18,86<br>[-34,1; -0,9]         | [-40,59; 4,23]<br>0,0817               |
| Zyklus 12, Tag 1                                  | 4/10                     | 10,43<br>(7,787)              | 12,36<br>[0,0; 17,0]               | 4/10                    | -16,50<br>(15,727)            | -16,93<br>[-34,9; 2,7]          | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1                                  | 2/10                     | 11,26<br>(4,815)              | 11,26<br>[7,9; 14,7]               | 2/10                    | -18,02<br>(6,027)             | -18,02<br>[-22,3; -13,8]        | -                                      |
| <b>Haut-Domäne</b>                                |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7 bis C1D-1)                        | 9/10                     | 9,33<br>(4,627)               | 10,43<br>[0,6; 15,7]               | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1                                   | 9/10                     | 5,54<br>(3,071)               | 6,50<br>[1,0; 9,9]                 | 8/10                    | -4,30<br>(5,904)              | 4,14-<br>[-14,4; 4,9]           | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1                                   | 9/10                     | 6,77<br>(3,992)               | 6,43<br>[2,0; 13,9]                | 8/10                    | -3,06<br>(6,279)              | -3,79<br>[-13,0; 4,1]           | [-8,31; 2,19]<br>0,2110                |
| Zyklus 4, Tag 1                                   | 9/10                     | 5,31<br>(3,019)               | 5,86<br>[0,9; 9,9]                 | 8/10                    | -3,33<br>(5,434)              | -2,64<br>[-12,7; 3,4]           | -                                      |

| Datenschnitt                    | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                                 | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                                 |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 5, Tag 1                 | 8/10                     | 4,35<br>(3,341)               | 3,25<br>[0,6; 9,7]                 | 7/10                    | -5,73<br>(6,155)              | -6,86<br>[-13,4; 4,7]           | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1                 | 6/10                     | 2,95<br>(3,679)               | 2,43<br>[0,0; 10,0]                | 5/10                    | -6,43<br>(7,048)              | -6,71<br>[-13,3; 5,0]           | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1                 | 6/10                     | 4,00<br>(4,542)               | 2,43<br>[0,0; 11,0]                | 5/10                    | -5,17<br>(7,826)              | -6,71<br>[-13,1; 6,0]           | [-14,89; 4,55]<br>0,2136               |
| Zyklus 8, Tag 1                 | 4/10                     | 1,75<br>(1,301)               | 1,93<br>[0,0; 3,1]                 | 4/10                    | -9,46<br>(3,040)              | -9,29<br>[-12,6; -6,7]          | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1                 | 5/10                     | 3,31<br>(2,864)               | 3,17<br>[0,0; 7,8]                 | 5/10                    | -6,66<br>(5,805)              | -6,86<br>[-12,3; 2,8]           | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1                | 5/10                     | 2,90<br>(3,245)               | 2,29<br>[0,4; 8,3]                 | 5/10                    | -7,08<br>(6,316)              | -8,57<br>[-12,7; 3,3]           | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1                | 4/10                     | 3,14<br>(4,412)               | 1,57<br>[0,0; 9,4]                 | 4/10                    | -7,07<br>(8,223)              | -9,71<br>[-13,3; 4,4]           | [-20,16; 6,01]<br>0,1839               |
| Zyklus 12, Tag 1                | 4/10                     | 4,11<br>(4,619)               | 2,86<br>[0,0; 10,7]                | 4/10                    | -6,11<br>(8,881)              | -8,36<br>[-13,4; 5,7]           | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1                | 2/10                     | 2,69<br>(1,381)               | 2,69<br>[1,7; 3,7]                 | 2/10                    | -8,52<br>(4,983)              | -8,52<br>[-12,0; -5,0]          | -                                      |
| <b>gastrointestinale Domäne</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1)   | 9/10                     | 8,33<br>(5,236)               | 8,60<br>[0,3; 14,6]                |                         |                               | -                               |  |
| Zyklus 2, Tag 1                 | 9/10                     | 4,17<br>(3,257)               | 4,14<br>[0,9; 11,5]                | 8/10                    | -4,78<br>(5,507)              | -4,80<br>[-12,4; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1                 | 9/10                     | 5,08<br>(3,701)               | 4,00<br>[1,0; 11,9]                | 8/10                    | -3,86<br>(5,891)              | -2,59<br>[-11,7; 3,6]           | [-8,78; 1,07]<br>0,1066                |
| Zyklus 4, Tag 1                 | 9/10                     | 3,69<br>(3,184)               | 3,00<br>[0,0; 8,1]                 | 8/10                    | -4,86<br>(5,266)              | -5,54<br>[-12,6; 2,7]           | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1                 | 8/10                     | 4,15<br>(3,199)               | 3,64<br>[0,3; 9,4]                 | 7/10                    | -5,52<br>(5,792)              | -6,00<br>[-12,7; 2,6]           | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1                 | 6/10                     | 3,79<br>(3,549)               | 2,21<br>[0,9; 9,0]                 | 5/10                    | -5,54<br>(7,223)              | -3,29<br>[-13,6; 1,0]           | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1                 | 6/10                     | 3,35<br>(2,325)               | 3,01<br>[0,7; 6,7]                 | 5/10                    | -5,65<br>(7,247)              | -3,69<br>[-13,3; 3,0]           | [-14,65; 3,35]<br>0,1561               |
| Zyklus 8, Tag 1                 | 4/10                     | 3,64<br>(3,300)               | 2,86<br>[0,7; 8,1]                 | 4/10                    | -5,54<br>(8,651)              | -6,36<br>[-13,0; 3,6]           | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1                 | 5/10                     | 2,16<br>(3,353)               | 0,71<br>[0,3; 8,1]                 | 5/10                    | -6,44<br>(6,764)              | -5,29<br>[-13,9; 0,1]           | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1                | 5/10                     | 5,36<br>(6,655)               | 2,17<br>[0,3; 16,0]                | 5/10                    | -3,24<br>(11,747)             | -5,95<br>[-13,1; 15,6]          | -                                      |

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 11, Tag 1              | 4/10                     | 2,43<br>(3,831)               | 0,79<br>[0,0; 8,1]                 | 4/10                    | -8,21<br>(6,495)              | -9,71<br>[-13,6; 0,1]           | [-18,55; 2,12]<br>0,0855               |
| Zyklus 12, Tag 1              | 4/10                     | 3,29<br>(4,202)               | 4,202<br>[0,0; 9,4]                | 4/10                    | -7,36<br>(7,356)              | -8,57<br>[-13,7; 1,4]           | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 2/10                     | 4,60<br>(5,286)               | 4,60<br>[0,9; 8,3]                 | 2/10                    | -6,69<br>(9,933)              | -6,69<br>[-13,7; 0,3]           | -                                      |
| <b>Erschöpfung</b>            |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 9/10                     | 5,76<br>(2,751)               | 6,86<br>[0,2; 8,9]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 9/10                     | 4,57<br>(2,003)               | 5,00<br>[1,3; 7,2]                 | 8/10                    | -1,72<br>(1,644)              | -1,17<br>[-4,0; 0,3]            | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 9/10                     | 4,56<br>(1,684)               | 4,25<br>[1,9; 7,0]                 | 8/10                    | -1,68<br>(1,913)              | -2,86<br>[-3,6; 0,9]            | [-3,28; -0,08]<br><b>0,0420</b>        |
| Zyklus 4, Tag 1               | 9/10                     | 4,45<br>(2,581)               | 3,57<br>[1,5; 8,3]                 | 8/10                    | -1,06<br>(2,387)              | -0,26<br>[-6,0; 1,3]            | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 8/10                     | 4,76<br>(2,259)               | 4,82<br>[1,3; 8,0]                 | 7/10                    | -1,51<br>(2,552)              | -1,70<br>[-6,4; 1,1]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 6/10                     | 4,04<br>(2,334)               | 3,12<br>[2,0; 7,4]                 | 5/10                    | -2,07<br>(2,466)              | -2,43<br>[-5,7; 0,7]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 6/10                     | 3,96<br>(2,466)               | 3,41<br>[1,3; 8,0]                 | 5/10                    | -2,12<br>(3,118)              | -2,29<br>[-6,4; 1,4]            | [-5,99; 1,75]<br>0,2030                |
| Zyklus 8, Tag 1               | 4/10                     | 3,57<br>(2,235)               | 3,36<br>[1,3; 6,3]                 | 4/10                    | -3,68<br>(2,217)              | -3,43<br>[-6,4; -1,4]           | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 5/10                     | 3,66<br>(2,188)               | 3,33<br>[0,8; 6,4]                 | 5/10                    | -2,74<br>(2,739)              | -2,14<br>[-6,9; 0,3]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 5/10                     | 4,30<br>(3,422)               | 3,67<br>[0,7; 9,4]                 | 5/10                    | -2,10<br>(3,452)              | -2,71<br>[-7,0; 1,7]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 4/10                     | 3,18<br>(2,453)               | 3,43<br>[0,0; 5,9]                 | 4/10                    | -2,89<br>(3,628)              | -2,43<br>[-7,7; 1,0]            | [-8,67; 2,88]<br>0,2090                |
| Zyklus 12, Tag 1              | 4/10                     | 3,04<br>(2,205)               | 3,50<br>[0,0; 5,1]                 | 4/10                    | -3,04<br>(3,669)              | -2,71<br>[-7,7; 1,0]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 2/10                     | 3,98<br>(1,852)               | 3,98<br>[2,7; 5,3]                 | 2/10                    | -2,81<br>(1,077)              | -2,81<br>[-3,6; -2,0]           | -                                      |
| <b>Flecken auf der Haut</b>   |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 9/10                     | 3,38<br>(2,090)               | 3,86<br>[0,2; 6,1]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 9/10                     | 2,34<br>(2,452)               | 2,43<br>[0,0; 7,0]                 | 8/10                    | -1,14<br>(2,128)              | -0,76<br>[-4,4; 1,4]            | -                                      |

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 3, Tag 1               | 9/10                     | 2,57<br>(2,060)               | 2,00<br>[0,0; 6,9]                 | 8/10                    | -1,14<br>(1,708)              | -0,63<br>[-3,9; 0,9]            | [-2,56; 0,29]<br>0,1018                |
| Zyklus 4, Tag 1               | 9/10                     | 1,89<br>(1,464)               | 2,00<br>[0,0; 4,1]                 | 8/10                    | -1,27<br>(2,297)              | -0,85<br>[-4,0; 1,3]            | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 8/10                     | 1,57<br>(1,571)               | 1,33<br>[0,0; 4,0]                 | 7/10                    | -2,22<br>(2,613)              | -2,14<br>[-6,0; 1,1]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 6/10                     | 0,79<br>(0,940)               | 0,50<br>[0,0; 2,2]                 | 5/10                    | -3,14<br>(2,832)              | -4,43<br>[-6,0; 1,2]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 6/10                     | 1,23<br>(1,386)               | 0,93<br>[0,0; 2,8]                 | 5/10                    | -2,61<br>(3,284)              | -4,29<br>[-6,0; 1,8]            | [-6,69; 1,47]<br>0,1500                |
| Zyklus 8, Tag 1               | 4/10                     | 0,61<br>(0,811)               | 0,36<br>[0,0; 1,7]                 | 4/10                    | -4,25<br>(1,588)              | -4,43<br>[-6,0; -2,1]           | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 5/10                     | 1,14<br>(1,357)               | 0,71<br>[0,0; 3,2]                 | 5/10                    | -2,94<br>(2,572)              | -2,98<br>[-6,0; 0,8]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 5/10                     | 0,94<br>(1,105)               | 0,29<br>[0,0; 2,3]                 | 5/10                    | -3,14<br>(2,599)              | -3,86<br>[-5,9; 1,0]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 4/10                     | 0,50<br>(0,907)               | 0,07<br>[0,0; 1,9]                 | 4/10                    | -3,89<br>(3,252)              | -5,21<br>[-6,0; 0,9]            | [-9,07; 1,28]<br>0,0964                |
| Zyklus 12, Tag 1              | 4/10                     | 1,21<br>(1,421)               | 1,07<br>[0,0; 2,7]                 | 4/10                    | -3,18<br>(3,403)              | -4,14<br>[-6,1; 1,7]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 2/10                     | 0,86<br>(1,212)               | 0,86<br>[0,0; 1,7]                 | 2/10                    | -4,36<br>(0,101)              | -4,36<br>[-4,4; -4,3]           | -                                      |
| <b>Juckreiz</b>               |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 9/10                     | 3,38<br>(2,489)               | 4,20<br>[0,3; 6,9]                 |                         |                               | -                               |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 9/10                     | 1,57<br>(1,952)               | 1,00<br>[0,0; 4,7]                 | 8/10                    | -2,12<br>(2,755)              | -1,74<br>[-6,9; 2,1]            | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 9/10                     | 1,82<br>(2,260)               | 1,50<br>[0,0; 6,7]                 | 8/10                    | -1,71<br>(2,943)              | -1,07<br>[-6,9; 1,4]            | [-4,17; 0,75]<br>0,1438                |
| Zyklus 4, Tag 1               | 9/10                     | 1,46<br>(1,484)               | 1,00<br>[0,0; 4,0]                 | 8/10                    | -1,37<br>(3,194)              | 0,07<br>[-6,9; 2,4]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 8/10                     | 1,04<br>(1,669)               | 0,15<br>[0,0; 4,0]                 | 7/10                    | -2,21<br>(3,013)              | -0,86<br>[-6,9; 1,4]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 6/10                     | 0,94<br>(1,709)               | 0,14<br>[0,0; 4,3]                 | 5/10                    | -1,85<br>(3,325)              | -0,43<br>[-6,9; 1,8]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 6/10                     | 1,27<br>(1,948)               | 0,14<br>[0,0; 4,6]                 | 5/10                    | -1,45<br>(3,295)              | -0,43<br>[-6,9; 2,0]            | [-5,54; 2,64]<br>0,3805                |
| Zyklus 8, Tag 1               | 4/10                     | 0,18<br>(0,357)               | 0,00<br>[0,0; 0,7]                 | 4/10                    | -2,89<br>(3,000)              | -2,14<br>[-6,9; -0,4]           | -                                      |



| Datenschnitt                      | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                                   | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                                   |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 9, Tag 1                   | 5/10                     | 0,74<br>(1,299)               | 0,00<br>[0,0; 3,0]                 | 5/10                    | -2,23<br>(2,993)              | -0,71<br>[-6,9; 0,4]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1                  | 5/10                     | 0,69<br>(1,386)               | 0,14<br>[0,0; 3,2]                 | 5/10                    | -2,28<br>(3,127)              | -0,71<br>[-6,9; 0,6]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1                  | 4/10                     | 0,96<br>(1,929)               | 1,929<br>[0,0; 3,9]                | 4/10                    | -1,68<br>(3,564)              | -0,57<br>[-6,9; 1,3]            | [-7,35; 3,99]<br>0,4157                |
| Zyklus 12, Tag 1                  | 4/10                     | 1,11<br>(2,028)               | 0,14<br>[0,0; 4,1]                 | 4/10                    | -1,54<br>(3,678)              | -0,43<br>[-6,9; 1,6]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1                  | 2/10                     | 0,17<br>(0,236)               | 0,17<br>[0,0; 0,3]                 | 2/10                    | -3,48<br>(4,310)              | -3,48<br>[-6,5; -0,4]           | -                                      |
| <b>Rötung/Hitzegefühl (Flush)</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1)     | 9/10                     | 2,56<br>(2,573)               | 1,86<br>[0,0; 6,6]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1                   | 9/10                     | 1,64<br>(1,619)               | 1,71<br>[0,0; 5,0]                 | 8/10                    | -1,04<br>(2,635)              | -0,21<br>[-4,4; 2,7]            | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1                   | 9/10                     | 2,38<br>(1,988)               | 2,40<br>[0,0; 6,4]                 | 8/10                    | -0,21<br>(3,813)              | 0,34<br>[-6,2; 4,1]             | [-3,39; 2,98]<br>0,8822                |
| Zyklus 4, Tag 1                   | 9/10                     | 1,96<br>(1,782)               | 1,86<br>[0,0; 5,9]                 | 8/10                    | -0,68<br>(3,085)              | 0,00<br>[-5,6; 3,6]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1                   | 8/10                     | 1,74<br>(1,517)               | 1,83<br>[0,0; 4,0]                 | 7/10                    | -1,30<br>(3,117)              | -0,29<br>[-6,0; 2,1]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1                   | 6/10                     | 1,23<br>(1,427)               | 0,71<br>[0,0; 3,5]                 | 5/10                    | -1,44<br>(2,956)              | -1,00<br>[-6,0; 2,1]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1                   | 6/10                     | 1,50<br>(1,635)               | 1,36<br>[0,0; 3,6]                 | 5/10                    | -1,11<br>(3,323)              | -0,29<br>[-6,4; 2,2]            | [-5,23; 3,02]<br>0,4971                |
| Zyklus 8, Tag 1                   | 4/10                     | 0,96<br>(1,473)               | 0,36<br>[0,0; 3,1]                 | 4/10                    | -2,32<br>(2,778)              | -1,29<br>[-6,4; -0,3]           | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1                   | 5/10                     | 1,43<br>(1,663)               | 0,71<br>[0,0; 3,4]                 | 5/10                    | -1,49<br>(3,042)              | -1,00<br>[-6,6; 1,6]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1                  | 5/10                     | 1,26<br>(1,665)               | 0,14<br>[0,0; 3,2]                 | 5/10                    | -1,65<br>(3,085)              | -1,43<br>[-6,6; 1,7]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1                  | 4/10                     | 1,68<br>(1,960)               | 1,50<br>[0,0; 3,7]                 | 4/10                    | -1,50<br>(3,721)              | -0,86<br>[-6,6; 2,3]            | [-7,42; 4,42]<br>0,4791                |
| Zyklus 12, Tag 1                  | 4/10                     | 1,79<br>(2,075)               | 1,64<br>[0,0; 3,9]                 | 4/10                    | -1,39<br>(3,773)              | -0,71<br>[-6,6; 2,4]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1                  | 2/10                     | 1,67<br>(2,357)               | 1,67<br>[0,0; 3,3]                 | 2/10                    | -0,69<br>(0,572)              | -0,69<br>[-1,1; -0,3]           | -                                      |

| Datenschnitt               | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                            | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                            |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| <b>Bauchschmerzen</b>      |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7 bis C1D-1) | 9/10                     | 3,71<br>(2,405)               | 3,43<br>[0,3; 7,1]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1            | 9/10                     | 1,80<br>(2,198)               | 1,14<br>[0,1; 6,2]                 | 8/10                    | -2,12<br>(1,960)              | -1,36<br>[-5,2; -0,1]           | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1            | 9/10                     | 2,13<br>(2,726)               | 0,86<br>[0,0; 6,9]                 | 8/10                    | -1,74<br>(2,342)              | -1,40<br>[-5,0; 1,0]            | [-3,69; 0,22]<br>0,0742                |
| Zyklus 4, Tag 1            | 9/10                     | 0,89<br>(0,964)               | 0,80<br>[0,0; 2,6]                 | 8/10                    | -2,29<br>(2,275)              | -2,00<br>[-5,9; 0,8]            | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1            | 8/10                     | 0,92<br>(1,319)               | 0,17<br>[0,0; 3,6]                 | 7/10                    | -2,65<br>(2,250)              | -2,71<br>[-5,9; 0,1]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1            | 6/10                     | 0,69<br>(1,556)               | 0,00<br>[0,0; 3,9]                 | 5/10                    | -2,23<br>(2,474)              | -2,71<br>[-5,9; 0,4]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1            | 6/10                     | 0,42<br>(0,788)               | 0,07<br>[0,0; 2,0]                 | 5/10                    | -2,55<br>(2,090)              | -2,31<br>[-5,9; -0,3]           | [-5,14; 0,05]<br>0,0526                |
| Zyklus 8, Tag 1            | 4/10                     | 0,71<br>(1,082)               | 0,29<br>[0,0; 2,3]                 | 4/10                    | -2,43<br>(2,652)              | -2,07<br>[-5,9; 0,3]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1            | 5/10                     | 0,66<br>(1,033)               | 0,14<br>[0,0; 2,4]                 | 5/10                    | -2,40<br>(2,186)              | -2,29<br>[-5,9; -0,1]           | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1           | 5/10                     | 2,55<br>(3,798)               | 1,14<br>[0,0; 9,1]                 | 5/10                    | -0,51<br>(5,539)              | -1,86<br>[-5,9; 8,9]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1           | 4/10                     | 0,89<br>(1,280)               | 0,43<br>[0,0; 2,7]                 | 4/10                    | -2,86<br>(2,170)              | -2,43<br>[-5,9; -0,7]           | [-6,31; 0,60]<br>0,0781                |
| Zyklus 12, Tag 1           | 4/10                     | 1,29<br>(1,414)               | 0,93<br>[0,0; 3,3]                 | 4/10                    | -2,46<br>(2,431)              | -1,93<br>[-5,9; -0,1]           | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1           | 2/10                     | 1,57<br>(2,020)               | 1,57<br>[0,1; 3,0]                 | 2/10                    | -1,64<br>(1,717)              | -1,64<br>[-2,9; -0,4]           | -                                      |
| <b>Übelkeit</b>            |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7 bis C1D-1) | 9/10                     | 1,66<br>(2,413)               | 0,57<br>[0,0; 7,3]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1            | 9/10                     | 1,29<br>(1,700)               | 1,00<br>[0,0; 5,3]                 | 8/10                    | -0,45<br>(2,692)              | -0,21<br>[-5,6; 3,9]            | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1            | 9/10                     | 1,00<br>(0,980)               | 0,50<br>[0,0; 2,4]                 | 8/10                    | -0,80<br>(1,907)              | -0,33<br>[-4,9; 1,4]            | [-2,40; 0,79]<br>0,2722                |
| Zyklus 4, Tag 1            | 9/10                     | 1,39<br>(1,634)               | 0,67<br>[0,0; 4,4]                 | 8/10                    | -0,43<br>(1,787)              | -0,21<br>[-4,3; 1,7]            | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1            | 8/10                     | 1,54<br>(1,940)               | 0,98<br>[0,0; 5,5]                 | 7/10                    | -0,41<br>(2,072)              | -0,29<br>[-4,4; 1,7]            | -                                      |

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 6, Tag 1               | 6/10                     | 0,54<br>(0,780)               | 0,25<br>[0,0; 2,0]                 | 5/10                    | -1,07<br>(3,182)              | -0,14<br>[-6,6; 1,7]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 6/10                     | 0,61<br>(0,664)               | 0,47<br>[0,0; 1,6]                 | 5/10                    | -0,98<br>(2,945)              | 0,00<br>[-6,1; 1,3]             | [-4,64; 2,67]<br>0,4970                |
| Zyklus 8, Tag 1               | 4/10                     | 1,04<br>(1,071)               | 0,86<br>[0,0; 2,4]                 | 4/10                    | -0,96<br>(3,514)              | 0,00<br>[-6,0; 2,1]             | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 5/10                     | 0,50<br>(0,786)               | 0,14<br>[0,0; 1,9]                 | 5/10                    | -1,21<br>(3,474)              | -0,07<br>[-7,3; 1,6]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 5/10                     | 1,41<br>(2,022)               | 0,17<br>[0,0; 4,7]                 | 5/10                    | -0,30<br>(4,310)              | -0,29<br>[-7,1; 4,6]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 4/10                     | 0,57<br>(1,050)               | 0,07<br>[0,0; 2,1]                 | 4/10                    | -1,54<br>(3,892)              | -0,43<br>[-7,1; 1,9]            | [-7,73; 4,66]<br>0,4876                |
| Zyklus 12, Tag 1              | 4/10                     | 0,71<br>(1,082)               | 0,29<br>[0,0; 2,3]                 | 4/10                    | -1,39<br>(3,730)              | -0,43<br>[-6,7; 2,0]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 2/10                     | 1,30<br>(1,229)               | 1,30<br>[0,4; 2,2]                 | 2/10                    | -2,49<br>(6,179)              | -2,49<br>[-6,9; 1,9]            | -                                      |
| <b>Anzahl des Erbrechens</b>  |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 9/10                     | 0,02<br>(0,067)               | 0,00<br>[0,0; 0,2]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 9/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 8/10                    | -0,03<br>(0,071)              | 0,00<br>[-0,2; 0,0]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 9/10                     | 0,03<br>(0,083)               | 0,00<br>[0,0; 0,3]                 | 8/10                    | 0,01<br>(0,018)               | 0,00<br>[0,0; 0,1]              | [-0,01; 0,02]<br>0,3506                |
| Zyklus 4, Tag 1               | 9/10                     | 0,12<br>(0,244)               | 0,00<br>[0,0; 0,7]                 | 8/10                    | 0,11<br>(0,236)               | 0,00<br>[0,0; 0,7]              | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 8/10                     | 0,10<br>(0,235)               | 0,00<br>[0,0; 0,7]                 | 7/10                    | 0,07<br>(0,176)               | 0,00<br>[0,0; 0,5]              | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 6/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 5/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 6/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 5/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | [0,00; 0,00]<br><b>&lt;0,001</b>       |
| Zyklus 8, Tag 1               | 4/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 4/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 5/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 5/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 5/10                     | 0,03<br>(0,064)               | 0,00<br>[0,0; 0,1]                 | 5/10                    | 0,03<br>(0,064)               | 0,00<br>[0,0; 0,1]              | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 4/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 4/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | [0,00; 0,00]<br><b>&lt;0,001</b>       |

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

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 12, Tag 1              | 4/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 4/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 2/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 2/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | -                                      |
| <b>Schwere des Erbrechens</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 9/10                     | 0,04<br>(0,133)               | 0,00<br>[0,0; 0,4]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 9/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 8/10                    | -0,05<br>(0,141)              | 0,00<br>[-0,4; 0,0]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 9/10                     | 0,03<br>(0,083)               | 0,00<br>[0,0; 0,3]                 | 8/10                    | -0,02<br>(0,053)              | 0,00<br>[-0,2; 0,0]             | [-0,06; 0,03]<br>0,3506                |
| Zyklus 4, Tag 1               | 9/10                     | 0,20<br>(0,406)               | 0,00<br>[0,0; 1,0]                 | 8/10                    | 0,18<br>(0,338)               | 0,00<br>[0,0; 0,8]              | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 8/10                     | 0,38<br>(0,700)               | 0,00<br>[0,0; 1,7]                 | 7/10                    | 0,13<br>(0,353)               | 0,00<br>[0,0; 0,9]              | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 6/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 5/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 6/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 5/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | [0,00; 0,00]<br><b>&lt;0,001</b>       |
| Zyklus 8, Tag 1               | 4/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 4/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 5/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 5/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 5/10                     | 0,09<br>(0,192)               | 0,00<br>[0,0; 0,4]                 | 5/10                    | -0,09<br>(0,192)              | 0,00<br>[0,0; 0,4]              | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 4/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 4/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | [0,00; 0,00]<br><b>&lt;0,001</b>       |
| Zyklus 12, Tag 1              | 4/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 4/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 2/10                     | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]                 | 2/10                    | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | -                                      |
| <b>Anzahl Durchfall</b>       |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 9/10                     | 2,37<br>(2,213)               | 1,71<br>[0,0; 5,1]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 9/10                     | 1,01<br>(1,223)               | 0,57<br>[0,0; 3,4]                 | 8/10                    | -1,61<br>(2,637)              | -2,637)<br>[-4,6; 2,2]          | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 9/10                     | 1,46<br>(1,465)               | 0,57<br>[0,0; 3,4]                 | 8/10                    | -1,08<br>(2,563)              | -1,07<br>[-4,6; 2,6]            | [-3,23; 1,06]<br>0,2703                |

| Datenschnitt                      | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                                   | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                                   |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 4, Tag 1                   | 9/10                     | 0,78<br>(0,928)               | 0,57<br>[0,0; 2,9]                 | 8/10                    | -1,86<br>(1,826)              | -1,71<br>[-4,1; 0,5]            | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1                   | 8/10                     | 1,07<br>(1,348)               | 0,50<br>[0,0; 3,6]                 | 7/10                    | -1,90<br>(2,508)              | -1,71<br>[-4,6; 2,6]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1                   | 6/10                     | 1,26<br>(0,934)               | 1,21<br>[0,0; 2,9]                 | 5/10                    | -1,98<br>(2,306)              | -1,71<br>[-4,6; 1,1]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1                   | 6/10                     | 1,20<br>(1,017)               | 1,18<br>[0,0; 2,9]                 | 5/10                    | -2,06<br>(2,506)              | -1,71<br>[-4,6; 1,6]            | [-5,17; 1,05]<br>0,1395                |
| Zyklus 8, Tag 1                   | 4/10                     | 1,75<br>(1,253)               | 1,71<br>[0,4; 3,1]                 | 4/10                    | -1,82<br>(3,109)              | -2,79<br>[-4,1; 2,4]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1                   | 5/10                     | 0,83<br>(1,339)               | 0,17<br>[0,0; 3,1]                 | 5/10                    | -2,37<br>(1,987)              | -1,55<br>[-4,6; 0,0]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1                  | 5/10                     | 1,77<br>(1,986)               | 0,71<br>[0,0; 4,6]                 | 5/10                    | -1,43<br>(3,621)              | -1,71<br>[-4,4; 4,6]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1                  | 4/10                     | 1,14<br>(1,761)               | 0,43<br>[0,0; 3,7]                 | 4/10                    | -2,86<br>(1,852)              | -3,00<br>[-4,6; -0,9]           | [-5,80; 0,09]<br>0,0539                |
| Zyklus 12, Tag 1                  | 4/10                     | 0,96<br>(1,647)               | 0,21<br>[0,0; 3,4]                 | 4/10                    | -3,04<br>(2,045)              | -2,93<br>[-5,1; -1,1]           | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1                  | 2/10                     | 1,73<br>(2,037)               | 1,73<br>[0,3; 3,2]                 | 2/10                    | -2,85<br>(2,037)              | -2,85<br>[-4,3; -1,4]           | -                                      |
| <b>Schweregrad des Durchfalls</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1)     | 9/10                     | 2,91<br>(2,582)               | 3,00<br>[0,0; 7,6]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1                   | 9/10                     | 1,07<br>(1,195)               | 0,71<br>[0,0; 3,4]                 | 8/10                    | -2,15<br>(2,784)              | -1,37<br>[-6,9; 0,7]            | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1                   | 9/10                     | 1,93<br>(1,777)               | 1,50<br>[0,0; 5,4]                 | 8/10                    | -1,29<br>(2,936)              | -0,60<br>[-6,3; 2,9]            | [-3,74; 1,16]<br>0,2539                |
| Zyklus 4, Tag 1                   | 9/10                     | 1,21<br>(1,380)               | 1,00<br>[0,0; 3,6]                 | 8/10                    | -2,32<br>(2,313)              | -2,16<br>[-6,4; 0,3]            | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1                   | 8/10                     | 1,32<br>(1,573)               | 0,58<br>[0,0; 3,9]                 | 7/10                    | -2,59<br>(3,115)              | -3,00<br>[-6,6; 3,0]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1                   | 6/10                     | 2,56<br>(2,637)               | 1,96<br>[0,0; 7,4]                 | 5/10                    | -2,24<br>(3,236)              | -1,14<br>[-6,7; 1,4]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1                   | 6/10                     | 2,31<br>(1,975)               | 2,27<br>[0,0; 5,3]                 | 5/10                    | -2,12<br>(3,794)              | -1,60<br>[-6,9; 3,3]            | [-6,83; 2,59]<br>0,2796                |
| Zyklus 8, Tag 1                   | 4/10                     | 1,89<br>(1,540)               | 1,86<br>[0,4; 3,4]                 | 4/10                    | -2,14<br>(4,214)              | -2,36<br>[-6,9; 3,0]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1                   | 5/10                     | 1,00<br>(1,622)               | 0,50<br>[0,0; 3,9]                 | 5/10                    | -2,82<br>(2,855)              | -2,50<br>[-6,9; 0,0]            | -                                      |

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

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
|--|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|
|  | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |   |
|  |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert  |
| Zyklus 10, Tag 1   | 5/10                     | 1,29<br>(1,348)               | 0,71<br>[0,0; 3,4]                 | 5/10                    | -2,54<br>(3,244)              | -3,00<br>[-7,0; 1,7]            | -                                       |
| Zyklus 11, Tag 1   | 4/10                     | 0,96<br>(1,571)               | 0,29<br>[0,0; 3,3]                 | 4/10                    | -3,82<br>(2,514)              | -3,64<br>[-7,0; -1,0]           | [-7,82; 0,18]<br>0,0558                 |
| Zyklus 12, Tag 1   | 4/10                     | 1,29<br>(1,788)               | 0,64<br>[0,0; 3,9]                 | 4/10                    | -3,50<br>(3,116)              | -3,00<br>[-7,6; -0,4]           | -                                       |
| Zyklus 13, Tag 1   | 2/10                     | 1,73<br>(2,037)               | 1,73<br>[0,3; 3,2]                 | 2/10                    | -2,56<br>(2,037)              | -2,56<br>[-4,0; -1,1]           | -                                       |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety Population</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| <b>TSS</b>   |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |   |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1)  | 68/77                    | 18,37<br>(11,755)             | 17,45<br>[0,0; 53,7]               |                         |                               | -                               |   |
| Zyklus 2, Tag 1  | 74/77                    | 12,39<br>(8,537)              | 12,21<br>[0,0; 38,7]               | 65/7<br>7               | -5,06<br>(8,985)              | -3,00<br>[-30,1; 14,4]          | -                                       |
| Zyklus 3, Tag 1  | 75/77                    | 12,24<br>(7,994)              | 11,43<br>[0,0; 35,6]               | 67/7<br>7               | -5,62<br>(9,669)              | -4,43<br>[-32,9; 21,7]          | [-7,98; -3,26]<br><b>&lt;0,001</b>      |
| Zyklus 4, Tag 1  | 75/77                    | 12,05<br>(8,241)              | 11,29<br>[0,0; 45,6]               | 66/7<br>7               | -5,58<br>(10,484)             | -4,71<br>[-34,9; 21,6]          | -                                       |
| Zyklus 5, Tag 1  | 72/77                    | 11,45<br>(7,859)              | 10,57<br>[0,1; 41,7]               | 65/7<br>7               | -6,52<br>(10,007)             | -5,29<br>[-30,9; 12,4]          | -                                       |
| Zyklus 6, Tag 1  | 66/77                    | 10,76<br>(7,460)              | 9,64<br>[0,0; 33,6]                | 59/7<br>7               | -6,80<br>(10,503)             | -5,29<br>[-30,6; 12,6]          | -                                       |
| Zyklus 7, Tag 1  | 62/77                    | 11,05<br>(7,754)              | 11,00<br>[0,0; 34,0]               | 56/7<br>7               | -6,55<br>(11,203)             | -4,63<br>[-31,4; 18,9]          | [-9,55; -3,55]<br><b>&lt;0,001</b>      |
| Zyklus 8, Tag 1  | 57/77                    | 10,60<br>(7,222)              | 10,43<br>[0,0; 27,8]               | 52/7<br>7               | -7,50<br>(11,074)             | -4,71<br>[-34,6; 13,6]          | -                                       |
| Zyklus 9, Tag 1  | 56/77                    | 11,10<br>(7,774)              | 10,54<br>[0,3; 34,8]               | 52/7<br>7               | -7,03<br>(10,824)             | -5,57<br>[-32,6; 13,6]          | -                                       |
| Zyklus 10, Tag 1   | 55/77                    | 11,35<br>(7,602)              | 11,14<br>[0,0; 28,9]               | 51/7<br>7               | -6,79<br>(11,160)             | -4,97<br>[-35,4; 13,6]          | -                                       |
| Zyklus 11, Tag 1   | 52/77                    | 11,45<br>(8,381)              | 10,96<br>[0,0; 39,9]               | 48/7<br>7               | -7,08<br>(11,708)             | -4,29<br>[-35,4; 13,6]          | [-10,48; -<br>3,68]<br><b>&lt;0,001</b> |
| Zyklus 12, Tag 1   | 50/77                    | 10,99<br>(8,405)              | 9,57<br>[0,0; 33,7]                | 46/7<br>7               | -7,67<br>(12,034)             | -4,91<br>[-39,7; 13,6]          | -                                       |
| Zyklus 13, Tag 1   | 45/77                    | 10,37<br>(8,346)              | 8,43<br>[0,0; 37,0]                | 41/7<br>7               | -7,43<br>(11,808)             | -4,14<br>[-38,1; 13,6]          | -                                       |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup>  | 42/77                    | 11,19<br>(9,133)              | 9,21<br>[0,0; 44,4]                | 38/7<br>7               | -7,38<br>(12,326)             | -4,71<br>[-38,0; 13,6]          | -                                       |

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> | 41/77                    | 10,76<br>(8,958)              | 9,00<br>[0,0; 42,3]                | 37/7<br>7               | -7,18<br>(12,576)             | -4,14<br>[-39,6; 13,6]          | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> | 39/77                    | 10,93<br>(9,442)              | 8,33<br>[0,0; 45,7]                | 35/7<br>7               | -7,23<br>(12,945)             | -4,14<br>[-39,7; 13,6]          | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 35/77                    | 10,86<br>(10,049)             | 8,00<br>[0,0; 47,4]                | 31/7<br>7               | -6,15<br>(12,992)             | -3,00<br>[-39,6; 13,6]          | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> | 32/77                    | 11,40<br>(9,087)              | 9,07<br>[0,0; 38,0]                | 29/7<br>7               | -6,35<br>(12,657)             | -3,14<br>[-39,4; 13,6]          | -                                      |
| <b>Haut-Domäne</b>            |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 68/77                    | 7,27<br>(6,860)               | 6,64<br>[0,0; 28,6]                | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 74/77                    | 4,45<br>(4,408)               | 3,21<br>[0,0; 15,9]                | 65/7<br>7               | -2,57<br>(4,705)              | -1,14<br>[-23,1; 4,9]           | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 75/77                    | 4,61<br>(3,883)               | 3,50<br>[0,0; 15,4]                | 67/7<br>7               | -2,57<br>(5,613)              | -1,57<br>[-21,6; 10,0]          | [-3,94; -1,20]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 4, Tag 1               | 75/77                    | 4,29<br>(3,957)               | 3,14<br>[0,0; 17,3]                | 66/7<br>7               | -2,75<br>(5,961)              | -0,86<br>[-19,7; 13,4]          | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 72/77                    | 3,84<br>(3,630)               | 2,64<br>[0,0; 14,2]                | 65/7<br>7               | -3,50<br>(5,591)              | -2,21<br>[-19,0; 6,7]           | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 66/77                    | 3,64<br>(3,563)               | 2,64<br>[0,0; 14,0]                | 59/7<br>7               | -3,34<br>(6,113)              | -2,14<br>[-18,9; 7,6]           | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 62/77                    | 3,91<br>(3,696)               | 3,00<br>[0,0; 12,3]                | 56/7<br>7               | -3,33<br>(5,923)              | -2,43<br>[-18,6; 11,6]          | [-4,92; -1,75]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 8, Tag 1               | 57/77                    | 3,65<br>(3,455)               | 2,67<br>[0,0; 10,9]                | 52/7<br>7               | -3,81<br>(5,689)              | -1,93<br>[-18,6; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 56/77                    | 3,91<br>(3,565)               | 3,00<br>[0,0; 11,1]                | 52/7<br>7               | -3,34<br>(5,438)              | -1,66<br>[-18,6; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 55/77                    | 3,84<br>(3,457)               | 3,00<br>[0,0; 11,7]                | 51/7<br>7               | -3,35<br>(5,603)              | -2,29<br>[-19,9; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 52/77                    | 3,99<br>(3,641)               | 3,00<br>[0,0; 13,3]                | 48/7<br>7               | -3,29<br>(6,082)              | -1,39<br>[-20,6; 8,1]           | [-5,06; -1,53]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 12, Tag 1              | 50/77                    | 3,87<br>(3,739)               | 2,80<br>[0,0; 14,1]                | 46/7<br>7               | -3,38<br>(6,311)              | -1,54<br>[-22,4; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 45/77                    | 3,60<br>(3,565)               | 3,00<br>[0,0; 15,1]                | 41/7<br>7               | -3,27<br>(6,215)              | -1,29<br>[-22,1; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 42/77                    | 3,86<br>(3,451)               | 3,29<br>[0,0; 13,6]                | 38/7<br>7               | -3,42<br>(6,531)              | -1,54<br>[-23,0; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> | 41/77                    | 3,74<br>(3,368)               | 3,43<br>[0,0; 14,3]                | 37/7<br>7               | -3,44<br>(6,657)              | -1,57<br>[-22,6; 8,1]           | -                                      |

| Datenschnitt                    | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                                 | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                                 |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup>   | 39/77                    | 3,64<br>(3,444)               | 3,00<br>[0,0; 14,3]                | 35/7<br>7               | -3,68<br>(6,938)              | -1,57<br>[-24,4; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup>   | 35/77                    | 3,40<br>(3,521)               | 2,50<br>[0,0; 14,9]                | 31/7<br>7               | -3,00<br>(6,860)              | -1,29<br>[-24,4; 8,1]           | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup>   | 32/77                    | 3,85<br>(3,465)               | 3,14<br>[0,0; 13,1]                | 29/7<br>7               | -2,83<br>(6,729)              | -1,29<br>[-24,4; 8,1]           | -                                      |
| <b>gastrointestinale Domäne</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1)   | 68/77                    | 5,85<br>(5,307)               | 4,86<br>[0,0; 21,7]                |                         |                               | -                               |  |
| Zyklus 2, Tag 1                 | 74/77                    | 3,60<br>(4,001)               | 2,64<br>[0,0; 17,6]                | 65/7<br>7               | -1,97<br>(4,988)              | -1,13<br>[-16,9; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1                 | 75/77                    | 3,31<br>(3,632)               | 2,40<br>[0,0; 17,0]                | 67/7<br>7               | -2,41<br>(4,851)              | -1,71<br>[-13,0; 10,0]          | [-3,59; -1,22]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 4, Tag 1                 | 75/77                    | 3,41<br>(4,192)               | 2,00<br>[0,0; 21,7]                | 66/7<br>7               | -2,39<br>(5,213)              | -1,50<br>[-18,5; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1                 | 72/77                    | 3,33<br>(3,916)               | 2,50<br>[0,0; 21,5]                | 65/7<br>7               | -2,31<br>(5,069)              | -1,29<br>[-13,7; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1                 | 66/77                    | 2,87<br>(3,718)               | 1,57<br>[0,0; 17,0]                | 59/7<br>7               | -2,77<br>(5,141)              | -1,43<br>[-17,4; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1                 | 62/77                    | 2,86<br>(3,582)               | 1,36<br>[0,0; 17,0]                | 56/7<br>7               | -2,49<br>(5,127)              | -1,29<br>[-14,4; 10,0]          | [-3,86; -1,11]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 8, Tag 1                 | 57/77                    | 2,66<br>(3,311)               | 1,67<br>[0,0; 17,0]                | 52/7<br>7               | -2,82<br>(5,467)              | -1,69<br>[-17,3; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1                 | 56/77                    | 2,93<br>(3,784)               | 1,23<br>[0,0; 17,0]                | 52/7<br>7               | -2,80<br>(5,442)              | -1,62<br>[-15,3; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1                | 55/77                    | 2,95<br>(4,020)               | 1,29<br>[0,0; 17,0]                | 51/7<br>7               | -2,76<br>(6,232)              | -1,29<br>[-19,0; 15,6]          | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1                | 52/77                    | 2,95<br>(4,304)               | 1,00<br>[0,0; 20,9]                | 48/7<br>7               | -3,02<br>(5,566)              | -1,64<br>[-17,4; 10,0]          | [-4,64; -1,40]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 12, Tag 1                | 50/77                    | 2,78<br>(4,168)               | 0,64<br>[0,0; 17,0]                | 46/7<br>7               | -3,37<br>(5,751)              | -2,45<br>[-21,7; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1                | 45/77                    | 2,67<br>(4,181)               | 0,43<br>[0,0; 17,0]                | 41/7<br>7               | -3,08<br>(6,065)              | -1,40<br>[-20,9; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup>   | 42/77                    | 2,97<br>(5,013)               | 1,00<br>[0,0; 25,3]                | 38/7<br>7               | -2,96<br>(6,527)              | -2,10<br>[-20,0; 10,4]          | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup>   | 41/77                    | 2,94<br>(4,846)               | 0,71<br>[0,0; 22,9]                | 37/7<br>7               | -2,50<br>(6,140)              | -1,29<br>[-20,9; 10,0]          | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup>   | 39/77                    | 3,09<br>(5,149)               | 0,86<br>[0,0; 25,0]                | 35/7<br>7               | -2,41<br>(6,311)              | -1,71<br>[-21,7; 10,1]          | -                                      |



| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 35/77                    | 3,33<br>(5,648)               | 0,57<br>[0,0; 27,0]                | 31/7<br>7               | -2,21<br>(6,242)              | -1,71<br>[-16,9; 12,1]          | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> | 32/77                    | 3,24<br>(4,811)               | 1,00<br>[0,0; 18,7]                | 29/7<br>7               | -2,39<br>(6,077)              | -1,57<br>[-19,7; 10,0]          | -                                      |
| <b>Erschöpfung</b>            |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 68/77                    | 5,25<br>(2,880)               | 5,86<br>[0,0; 10,0]                | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 74/77                    | 4,34<br>(2,759)               | 4,70<br>[0,0; 9,1]                 | 65/7<br>7               | -0,52<br>(1,882)              | -0,30<br>[-8,3; 3,4]            | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 75/77                    | 4,32<br>(2,746)               | 4,14<br>[0,0; 9,3]                 | 67/7<br>7               | -0,65<br>(2,294)              | -0,57<br>[-7,6; 6,4]            | [-1,21; -0,09]<br><b>0,0240</b>        |
| Zyklus 4, Tag 1               | 75/77                    | 4,35<br>(2,772)               | 4,29<br>[0,0; 10,0]                | 66/7<br>7               | -0,44<br>(2,413)              | 0,00<br>[-9,0; 5,1]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 72/77                    | 4,27<br>(2,738)               | 4,14<br>[0,0; 10,0]                | 65/7<br>7               | -0,71<br>(2,481)              | -0,29<br>[-9,0; 5,3]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 66/77                    | 4,25<br>(2,760)               | 3,79<br>[0,0; 10,0]                | 59/7<br>7               | -0,69<br>(2,584)              | -0,43<br>[-9,0; 7,9]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 62/77                    | 4,28<br>(2,935)               | 3,93<br>[0,0; 10,0]                | 56/7<br>7               | -0,73<br>(2,772)              | -0,39<br>[-9,0; 9,0]            | [-1,47; 0,01]<br>0,0536                |
| Zyklus 8, Tag 1               | 57/77                    | 4,28<br>(2,973)               | 3,86<br>[0,0; 10,0]                | 52/7<br>7               | -0,87<br>(2,910)              | -0,86<br>[-9,0; 9,3]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 56/77                    | 4,26<br>(2,947)               | 4,00<br>[0,0; 10,0]                | 52/7<br>7               | -0,89<br>(2,911)              | -0,80<br>[-9,0; 10,0]           | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 55/77                    | 4,56<br>(3,063)               | 4,00<br>[0,0; 10,0]                | 51/7<br>7               | -0,68<br>(2,932)              | -0,29<br>[-9,0; 10,0]           | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 52/77                    | 4,50<br>(3,027)               | 4,07<br>[0,0; 10,0]                | 48/7<br>7               | -0,77<br>(3,093)              | -0,20<br>[-9,0; 10,0]           | [-1,66; 0,13]<br>0,0926                |
| Zyklus 12, Tag 1              | 50/77                    | 4,33<br>(2,955)               | 4,00<br>[0,0; 10,0]                | 46/7<br>7               | -0,93<br>(3,065)              | -0,43<br>[-9,0; 8,6]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 45/77                    | 4,10<br>(2,940)               | 3,57<br>[0,0; 10,0]                | 41/7<br>7               | -1,08<br>(2,721)              | -0,71<br>[-9,0; 5,1]            | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 42/77                    | 4,36<br>(3,014)               | 3,80<br>[0,0; 10,0]                | 38/7<br>7               | -1,00<br>(2,756)              | -0,43<br>[-9,0; 5,1]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> | 41/77                    | 4,09<br>(2,999)               | 3,57<br>[0,0; 10,0]                | 37/7<br>7               | -1,23<br>(2,911)              | -0,43<br>[-9,0; 5,1]            | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> | 39/77                    | 4,21<br>(3,058)               | 3,71<br>[0,0; 10,0]                | 35/7<br>7               | -1,15<br>(2,946)              | -0,25<br>[-9,0; 5,1]            | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 35/77                    | 4,13<br>(3,140)               | 3,57<br>[0,0; 10,0]                | 31/7<br>7               | -0,94<br>(3,295)              | -0,25<br>[-9,0; 5,1]            | -                                      |

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

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> | 32/77                    | 4,32<br>(3,190)               | 3,79<br>[0,0; 10,0]                | 29/7<br>7               | -1,12<br>(3,240)              | -0,25<br>[-9,0; 5,1]            | -                                      |
| <b>Flecken auf der Haut</b>   |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 68/77                    | 2,55<br>(2,623)               | 1,86<br>[0,0; 10,0]                |                         |                               | -                               |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 74/77                    | 1,85<br>(2,089)               | 1,00<br>[0,0; 7,3]                 | 65/7<br>7               | -0,65<br>(1,358)              | 0,00<br>[-5,3; 1,6]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 75/77                    | 1,80<br>(1,906)               | 1,29<br>[0,0; 7,7]                 | 67/7<br>7               | -0,72<br>(2,046)              | -0,29<br>[-6,4; 5,3]            | [-1,22; -0,22]<br><b>0,0055</b>        |
| Zyklus 4, Tag 1               | 75/77                    | 1,61<br>(1,791)               | 1,00<br>[0,0; 7,3]                 | 66/7<br>7               | -0,84<br>(2,108)              | -0,04<br>[-7,0; 3,6]            | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 72/77                    | 1,50<br>(1,684)               | 1,00<br>[0,0; 7,0]                 | 65/7<br>7               | -1,08<br>(2,141)              | -0,14<br>[-7,2; 3,6]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 66/77                    | 1,49<br>(1,809)               | 1,00<br>[0,0; 7,0]                 | 59/7<br>7               | -0,99<br>(2,419)              | -0,14<br>[-7,2; 6,9]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 62/77                    | 1,50<br>(1,754)               | 1,00<br>[0,0; 7,1]                 | 56/7<br>7               | -1,05<br>(2,181)              | -0,14<br>[-7,6; 2,9]            | [-1,63; -0,47]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 8, Tag 1               | 57/77                    | 1,43<br>(1,621)               | 1,00<br>[0,0; 6,9]                 | 52/7<br>7               | -1,26<br>(2,159)              | -0,29<br>[-7,3; 2,9]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 56/77                    | 1,60<br>(1,696)               | 1,00<br>[0,0; 6,7]                 | 52/7<br>7               | -1,00<br>(1,987)              | -0,07<br>[-6,0; 2,9]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 55/77                    | 1,52<br>(1,616)               | 1,00<br>[0,0; 6,0]                 | 51/7<br>7               | -1,05<br>(2,060)              | -0,14<br>[-6,0; 2,9]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 52/77                    | 1,55<br>(1,609)               | 1,00<br>[0,0; 6,0]                 | 48/7<br>7               | -1,06<br>(2,224)              | -0,14<br>[-6,0; 2,9]            | [-1,71; -0,42]<br><b>0,0018</b>        |
| Zyklus 12, Tag 1              | 50/77                    | 1,55<br>(1,606)               | 1,07<br>[0,0; 6,0]                 | 46/7<br>7               | -1,02<br>(2,259)              | -0,14<br>[-7,0; 2,9]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 45/77                    | 1,50<br>(1,681)               | 1,00<br>[0,0; 6,0]                 | 41/7<br>7               | -0,94<br>(2,173)              | 0,00<br>[-6,8; 2,9]             | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 42/77                    | 1,56<br>(1,615)               | 1,00<br>[0,0; 6,0]                 | 38/7<br>7               | -0,93<br>(2,199)              | -0,14<br>[-7,4; 2,9]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> | 41/77                    | 1,60<br>(1,612)               | 1,612<br>[0,0; 6,0]                | 37/7<br>7               | -0,84<br>(2,300)              | 0,00<br>[-7,0; 2,9]             | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> | 39/77                    | 1,57<br>(1,598)               | 1,00<br>[0,0; 5,6]                 | 35/7<br>7               | -0,90<br>(2,407)              | 0,00<br>[-8,0; 2,9]             | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 35/77                    | 1,46<br>(1,616)               | 1,00<br>[0,0; 5,5]                 | 31/7<br>7               | -0,69<br>(2,344)              | 0,00<br>[-8,0; 2,9]             | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> | 32/77                    | 1,60<br>(1,610)               | 1,00<br>[0,0; 5,5]                 | 29/7<br>7               | -0,75<br>(2,416)              | 0,00<br>[-8,0; 2,9]             | -                                      |

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| <b>Juckreiz</b>               |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 68/77                    | 2,57<br>(2,711)               | 1,46<br>[0,0; 10,0]                | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 74/77                    | 1,24<br>(1,716)               | 0,30<br>[0,0; 6,4]                 | 65/7<br>7               | -1,26<br>(2,136)              | -0,43<br>[-10,0; 2,1]           | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 75/77                    | 1,32<br>(1,649)               | 0,71<br>[0,0; 6,7]                 | 67/7<br>7               | -1,21<br>(2,566)              | -0,43<br>[-10,0; 4,6]           | [-1,83; -0,58]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 4, Tag 1               | 75/77                    | 1,27<br>(1,745)               | 0,29<br>[0,0; 7,6]                 | 66/7<br>7               | -1,14<br>(2,814)              | -0,29<br>[-10,0; 7,6]           | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 72/77                    | 1,09<br>(1,493)               | 0,17<br>[0,0; 6,6]                 | 65/7<br>7               | -1,46<br>(2,589)              | -0,43<br>[-10,0; 2,7]           | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 66/77                    | 1,05<br>(1,460)               | 0,14<br>[0,0; 6,0]                 | 59/7<br>7               | -1,34<br>(2,607)              | -0,43<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 62/77                    | 1,10<br>(1,416)               | 0,46<br>[0,0; 5,0]                 | 56/7<br>7               | -1,36<br>(2,704)              | -0,43<br>[-10,0; 4,9]           | [-2,08; -0,63]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 8, Tag 1               | 57/77                    | 1,04<br>(1,400)               | 0,00<br>[0,0; 5,4]                 | 52/7<br>7               | -1,48<br>(2,606)              | -0,57<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 56/77                    | 1,05<br>(1,381)               | 0,00<br>[0,0; 4,3]                 | 52/7<br>7               | -1,42<br>(2,529)              | -0,46<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 55/77                    | 1,12<br>(1,323)               | 0,17<br>[0,0; 4,0]                 | 51/7<br>7               | -1,36<br>(2,620)              | -0,50<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 52/77                    | 1,17<br>(1,469)               | 0,32<br>[0,0; 4,2]                 | 48/7<br>7               | -1,29<br>(2,652)              | -0,40<br>[-10,0; 2,9]           | [-2,06; -0,52]<br><b>0,0016</b>        |
| Zyklus 12, Tag 1              | 50/77                    | 1,14<br>(1,462)               | 0,14<br>[0,0; 4,6]                 | 46/7<br>7               | -1,28<br>(2,698)              | -0,29<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 45/77                    | 1,00<br>(1,401)               | 0,00<br>[0,0; 4,7]                 | 41/7<br>7               | -1,25<br>(2,926)              | -0,29<br>[-10,0; 3,2]           | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 42/77                    | 1,16<br>(1,434)               | 0,25<br>[0,0; 4,3]                 | 38/7<br>7               | -1,25<br>(2,876)              | -0,46<br>[-10,0; 3,9]           | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> | 41/77                    | 1,02<br>(1,270)               | 0,00<br>[0,0; 4,1]                 | 37/7<br>7               | -1,43<br>(2,867)              | -0,57<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> | 39/77                    | 1,02<br>(1,319)               | 0,00<br>[0,0; 4,1]                 | 35/7<br>7               | -1,39<br>(2,863)              | -0,57<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 35/77                    | 0,90<br>(1,288)               | 0,00<br>[0,0; 4,6]                 | 31/7<br>7               | -1,13<br>(2,869)              | -0,14<br>[-10,0; 2,9]           | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> | 32/77                    | 1,13<br>(1,362)               | 0,33<br>[0,0; 4,0]                 | 29/7<br>7               | -0,93<br>(2,685)              | -0,29<br>[-9,8; 2,9]            | -                                      |

| Datenschnitt                      | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                                   | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                                   |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| <b>Rötung/Hitzegefühl (Flush)</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1)     | 68/77                    | 2,16<br>(2,522)               | 1,20<br>[0,0; 8,8]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1                   | 74/77                    | 1,37<br>(1,697)               | 0,29<br>[0,0; 5,9]                 | 65/7<br>7               | -0,67<br>(2,199)              | 0,00<br>[-7,9; 4,4]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1                   | 75/77                    | 1,49<br>(1,744)               | 0,57<br>[0,0; 6,4]                 | 67/7<br>7               | -0,64<br>(2,450)              | -0,14<br>[-7,0; 5,6]            | [-1,24; -0,05]<br><b>0,0349</b>        |
| Zyklus 4, Tag 1                   | 75/77                    | 1,41<br>(1,679)               | 0,43<br>[0,0; 6,7]                 | 66/7<br>7               | -0,77<br>(2,404)              | 0,00<br>[-7,3; 3,6]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1                   | 72/77                    | 1,25<br>(1,549)               | 0,42<br>[0,0; 5,8]                 | 65/7<br>7               | -0,96<br>(2,216)              | -0,14<br>[-7,0; 2,8]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1                   | 66/77                    | 1,10<br>(1,473)               | 0,21<br>[0,0; 5,6]                 | 59/7<br>7               | -1,01<br>(2,332)              | -0,20<br>[-7,3; 2,7]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1                   | 62/77                    | 1,31<br>(1,576)               | 0,66<br>[0,0; 5,2]                 | 56/7<br>7               | -0,93<br>(2,431)              | -0,27<br>[-7,3; 4,7]            | [-1,58; -0,27]<br><b>0,0062</b>        |
| Zyklus 8, Tag 1                   | 57/77                    | 1,18<br>(1,491)               | 0,25<br>[0,0; 5,0]                 | 52/7<br>7               | -1,07<br>(2,164)              | -0,57<br>[-7,3; 3,3]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1                   | 56/77                    | 1,26<br>(1,512)               | 0,71<br>[0,0; 5,0]                 | 52/7<br>7               | -0,92<br>(2,295)              | -0,29<br>[-7,3; 3,3]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1                  | 55/77                    | 1,20<br>(1,526)               | 0,25<br>[0,0; 5,3]                 | 51/7<br>7               | -0,94<br>(2,250)              | -0,20<br>[-7,0; 3,6]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1                  | 52/77                    | 1,27<br>(1,585)               | 0,43<br>[0,0; 5,6]                 | 48/7<br>7               | -0,94<br>(2,548)              | -0,24<br>[-7,3; 4,7]            | [-1,68; -0,20]<br><b>0,0134</b>        |
| Zyklus 12, Tag 1                  | 50/77                    | 1,18<br>(1,557)               | 0,07<br>[0,0; 5,1]                 | 46/7<br>7               | -1,07<br>(2,519)              | -0,29<br>[-7,3; 4,5]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1                  | 45/77                    | 1,10<br>(1,434)               | 0,25<br>[0,0; 5,7]                 | 41/7<br>7               | -1,09<br>(2,229)              | -0,29<br>[-7,0; 3,3]            | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup>     | 42/77                    | 1,14<br>(1,417)               | 0,33<br>[0,0; 5,1]                 | 38/7<br>7               | -1,24<br>(2,497)              | -0,36<br>[-7,3; 3,7]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup>     | 41/77                    | 1,12<br>(1,432)               | 0,29<br>[0,0; 6,0]                 | 37/7<br>7               | -1,17<br>(2,495)              | -0,20<br>[-7,3; 3,3]            | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup>     | 39/77                    | 1,04<br>(1,426)               | 0,14<br>[0,0; 6,0]                 | 35/7<br>7               | -1,39<br>(2,512)              | -0,57<br>[-7,3; 3,3]            | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup>     | 35/77                    | 1,04<br>(1,440)               | 0,25<br>[0,0; 6,0]                 | 31/7<br>7               | -1,18<br>(2,498)              | -0,29<br>[-7,3; 3,3]            | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup>     | 32/77                    | 1,12<br>(1,376)               | 0,66<br>[0,0; 5,1]                 | 29/7<br>7               | -1,15<br>(2,497)              | -0,29<br>[-7,3; 3,3]            | -                                      |

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

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| <b>Bauchschmerzen</b>         |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 68/77                    | 2,76<br>(2,730)               | 2,07<br>[0,0; 10,0]                | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 74/77                    | 1,62<br>(1,959)               | 0,93<br>[0,0; 7,0]                 | 65/7<br>7               | -1,00<br>(2,381)              | -0,43<br>[-8,3; 5,6]            | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 75/77                    | 1,42<br>(1,947)               | 0,57<br>[0,0; 6,9]                 | 67/7<br>7               | -1,28<br>(2,450)              | -0,43<br>[-10,0; 5,3]           | [-1,88; -0,69]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 4, Tag 1               | 75/77                    | 1,26<br>(1,761)               | 0,57<br>[0,0; 8,2]                 | 66/7<br>7               | -1,39<br>(2,568)              | -0,40<br>[-9,6; 4,0]            | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 72/77                    | 1,21<br>(1,622)               | 0,33<br>[0,0; 6,7]                 | 65/7<br>7               | -1,40<br>(2,420)              | -0,43<br>[-10,0; 5,0]           | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 66/77                    | 1,23<br>(1,742)               | 0,29<br>[0,0; 7,7]                 | 59/7<br>7               | -1,37<br>(2,517)              | -0,43<br>[-10,0; 3,4]           | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 62/77                    | 1,17<br>(1,624)               | 0,29<br>[0,0; 6,9]                 | 56/7<br>7               | -1,22<br>(2,586)              | -0,33<br>[-10,0; 5,4]           | [-1,92; -0,53]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 8, Tag 1               | 57/77                    | 1,03<br>(1,523)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 52/7<br>7               | -1,36<br>(2,650)              | -0,43<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 56/77                    | 1,24<br>(1,619)               | 0,29<br>[0,0; 5,4]                 | 52/7<br>7               | -1,26<br>(2,612)              | -0,50<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 55/77                    | 1,29<br>(1,883)               | 0,29<br>[0,0; 9,1]                 | 51/7<br>7               | -1,25<br>(2,977)              | -1,00<br>[-10,0; 8,9]           | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 52/77                    | 1,11<br>(1,593)               | 0,00<br>[0,0; 6,1]                 | 48/7<br>7               | -1,52<br>(2,558)              | -0,93<br>[-10,0; 5,4]           | [-2,26; -0,78]<br><b>&lt;0,001</b>     |
| Zyklus 12, Tag 1              | 50/77                    | 1,11<br>(1,647)               | 0,07<br>[0,0; 5,7]                 | 46/7<br>7               | -1,58<br>(2,677)              | -1,14<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 45/77                    | 1,07<br>(1,689)               | 0,00<br>[0,0; 6,1]                 | 41/7<br>7               | -1,40<br>(2,732)              | -0,43<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 42/77                    | 1,13<br>(1,731)               | 0,00<br>[0,0; 6,9]                 | 38/7<br>7               | -1,47<br>(2,797)              | -0,40<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> | 41/77                    | 1,12<br>(1,756)               | 0,00<br>[0,0; 6,7]                 | 37/7<br>7               | -1,31<br>(2,698)              | -0,43<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> | 39/77                    | 1,24<br>(1,994)               | 0,00<br>[0,0; 8,9]                 | 35/7<br>7               | -1,17<br>(2,709)              | -0,43<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 35/77                    | 1,27<br>(2,068)               | 0,00<br>[0,0; 8,9]                 | 31/7<br>7               | -1,15<br>(2,870)              | -0,29<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> | 32/77                    | 1,29<br>(1,901)               | 0,14<br>[0,0; 6,9]                 | 29/7<br>7               | -1,14<br>(2,895)              | -0,29<br>[-10,0; 5,4]           | -                                      |

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

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| <b>Übelkeit</b>               |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 68/77                    | 1,44<br>(2,017)               | 0,57<br>[0,0; 7,3]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 74/77                    | 0,92<br>(1,538)               | 0,07<br>[0,0; 6,3]                 | 65/7<br>7               | -0,44<br>(1,862)              | -0,14<br>[-5,6; 5,3]            | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 75/77                    | 0,84<br>(1,295)               | 0,14<br>[0,0; 6,3]                 | 67/7<br>7               | -0,58<br>(1,774)              | -0,14<br>[-6,9; 3,2]            | [-1,01; -0,15]<br><b>0,0093</b>        |
| Zyklus 4, Tag 1               | 75/77                    | 0,95<br>(1,532)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 66/7<br>7               | -0,53<br>(1,788)              | 0,00<br>[-7,3; 3,2]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 72/77                    | 0,87<br>(1,423)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 65/7<br>7               | -0,52<br>(1,787)              | 0,00<br>[-6,6; 3,2]             | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 66/77                    | 0,68<br>(1,238)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 59/7<br>7               | -0,68<br>(1,842)              | -0,14<br>[-6,6; 3,2]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 62/77                    | 0,67<br>(1,320)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 56/7<br>7               | -0,66<br>(1,925)              | 0,00<br>[-7,3; 3,2]             | [-1,18; -0,15]<br><b>0,0129</b>        |
| Zyklus 8, Tag 1               | 57/77                    | 0,69<br>(1,255)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 52/7<br>7               | -0,80<br>(2,019)              | -0,07<br>[-7,3; 3,2]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 56/77                    | 0,76<br>(1,477)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 52/7<br>7               | -0,80<br>(2,075)              | -0,04<br>[-7,3; 3,2]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 55/77                    | 0,81<br>(1,445)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 51/7<br>7               | -0,70<br>(2,170)              | 0,00<br>[-7,3; 4,6]             | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 52/77                    | 0,83<br>(1,447)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 48/7<br>7               | -0,77<br>(2,060)              | -0,07<br>[-7,3; 3,2]            | [-1,37; -0,17]<br><b>0,0129</b>        |
| Zyklus 12, Tag 1              | 50/77                    | 0,78<br>(1,487)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 46/7<br>7               | -0,88<br>(2,111)              | -0,21<br>[-7,3; 3,2]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 45/77                    | 0,80<br>(1,540)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 41/7<br>7               | -0,85<br>(2,214)              | 0,00<br>[-7,3; 3,2]             | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 42/77                    | 0,86<br>(1,648)               | 0,00<br>[0,0; 6,7]                 | 38/7<br>7               | -0,84<br>(2,004)              | -0,29<br>[-7,3; 3,2]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> | 41/77                    | 0,78<br>(1,618)               | 0,00<br>[0,0; 6,4]                 | 37/7<br>7               | -0,88<br>(2,110)              | -0,14<br>[-7,3; 3,2]            | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> | 39/77                    | 0,87<br>(1,846)               | 0,00<br>[0,0; 8,4]                 | 35/7<br>7               | -0,78<br>(2,191)              | 0,00<br>[-7,3; 3,2]             | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 35/77                    | 0,92<br>(1,848)               | 0,00<br>[0,0; 7,4]                 | 31/7<br>7               | -0,86<br>(2,204)              | -0,14<br>[-7,3; 3,2]            | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> | 32/77                    | 0,98<br>(1,832)               | 0,00<br>[0,0; 6,9]                 | 29/7<br>7               | -0,87<br>(2,282)              | -0,14<br>[-7,3; 3,2]            | -                                      |

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

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| <b>Anzahl des Erbrechens</b>  |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1) | 68/77                    | 0,05<br>(0,155)               | 0,00<br>[0,0; 1,0]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 74/77                    | 0,11<br>(0,543)               | 0,00<br>[0,0; 4,3]                 | 65/7<br>7               | 0,07<br>(0,570)               | 0,00<br>[-0,5; 4,3]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 75/77                    | 0,12<br>(0,541)               | 0,00<br>[0,0; 4,3]                 | 67/7<br>7               | 0,08<br>(0,574)               | 0,00<br>[-0,7; 4,3]             | [-0,06; 0,22]<br>0,2447                |
| Zyklus 4, Tag 1               | 75/77                    | 0,19<br>(0,648)               | 0,00<br>[0,0; 4,3]                 | 66/7<br>7               | 0,16<br>(0,681)               | 0,00<br>[-0,9; 4,3]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 72/77                    | 0,19<br>(0,681)               | 0,00<br>[0,0; 4,3]                 | 65/7<br>7               | 0,14<br>(0,700)               | 0,00<br>[-0,9; 4,3]             | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 66/77                    | 0,52<br>(3,089)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 59/7<br>7               | 0,54<br>(3,272)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 62/77                    | 0,51<br>(3,181)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 56/7<br>7               | 0,52<br>(3,356)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | [-0,38; 1,42]<br>0,2504                |
| Zyklus 8, Tag 1               | 57/77                    | 0,56<br>(3,316)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 52/7<br>7               | 0,55<br>(3,482)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 56/77                    | 0,57<br>(3,345)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 52/7<br>7               | 0,56<br>(3,481)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 55/77                    | 0,62<br>(3,374)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 51/7<br>7               | 0,62<br>(3,513)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 52/77                    | 0,70<br>(3,493)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 48/7<br>7               | 0,71<br>(3,638)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | [-0,35; 1,76]<br>0,1853                |
| Zyklus 12, Tag 1              | 50/77                    | 0,69<br>(3,540)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 46/7<br>7               | 0,70<br>(3,698)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 45/77                    | 0,79<br>(3,737)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 41/7<br>7               | 0,80<br>(3,921)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 42/77                    | 0,94<br>(3,924)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 38/7<br>7               | 0,96<br>(4,123)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> | 41/77                    | 0,96<br>(3,985)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 37/7<br>7               | 0,99<br>(4,191)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> | 39/77                    | 1,00<br>(4,058)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 35/7<br>7               | 1,04<br>(4,282)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 35/77                    | 1,05<br>(4,244)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 31/7<br>7               | 1,11<br>(4,510)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> | 32/77                    | 1,11<br>(4,412)               | 0,00<br>[0,0; 24,8]                | 29/7<br>7               | 1,14<br>(4,642)               | 0,00<br>[-0,9; 24,8]            | -                                      |

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

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| <b>Schwere des Erbrechens</b> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7 bis C1D-1)    | 68/77                    | 0,13<br>(0,398)               | 0,00<br>[0,0; 2,0]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 74/77                    | 0,24<br>(0,957)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 65/7<br>7               | 0,13<br>(0,874)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 75/77                    | 0,24<br>(0,884)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 67/7<br>7               | 0,13<br>(0,865)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | [-0,08; 0,34]<br>0,2138                |
| Zyklus 4, Tag 1               | 75/77                    | 0,34<br>(1,056)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 66/7<br>7               | 0,22<br>(1,031)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 72/77                    | 0,30<br>(0,963)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 65/7<br>7               | 0,18<br>(0,925)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 66/77                    | 0,24<br>(0,855)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 59/7<br>7               | 0,15<br>(0,873)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 62/77                    | 0,16<br>(0,749)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 56/7<br>7               | 0,09<br>(0,849)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | [-0,14; 0,31]<br>0,4497                |
| Zyklus 8, Tag 1               | 57/77                    | 0,18<br>(0,782)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 52/7<br>7               | 0,06<br>(0,894)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 56/77                    | 0,20<br>(0,789)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 52/7<br>7               | 0,09<br>(0,899)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 55/77                    | 0,29<br>(0,887)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 51/7<br>7               | 0,19<br>(0,937)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 52/77                    | 0,34<br>(1,046)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 48/7<br>7               | 0,24<br>(1,030)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | [-0,06; 0,54]<br>0,1122                |
| Zyklus 12, Tag 1              | 50/77                    | 0,34<br>(0,998)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 46/7<br>7               | 0,24<br>(1,019)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 45/77                    | 0,37<br>(1,119)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 41/7<br>7               | 0,26<br>(1,111)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 42/77                    | 0,46<br>(1,303)               | 0,00<br>[0,0; 6,0]                 | 38/7<br>7               | 0,36<br>(1,263)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> | 41/77                    | 0,47<br>(1,303)               | 0,00<br>[0,0; 5,9]                 | 37/7<br>7               | 0,37<br>(1,268)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> | 39/77                    | 0,50<br>(1,334)               | 0,00<br>[0,0; 5,9]                 | 35/7<br>7               | 0,39<br>(1,306)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 35/77                    | 0,54<br>(1,447)               | 0,00<br>[0,0; 6,3]                 | 31/7<br>7               | 0,45<br>(1,405)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> | 32/77                    | 0,53<br>(1,362)               | 0,00<br>[0,0; 5,5]                 | 29/7<br>7               | 0,42<br>(1,336)               | 0,00<br>[-1,4; 5,5]             | -                                      |



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

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|                               | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|                               |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| <b>Anzahl Durchfall</b>       |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7 bis C1D-1)    | 68/77                    | 1,18<br>(1,824)               | 0,29<br>[0,0; 7,4]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1               | 74/77                    | 0,68<br>(1,179)               | 0,14<br>[0,0; 6,1]                 | 65/7<br>7               | -0,48<br>(2,002)              | 0,00<br>[-6,1; 6,1]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1               | 75/77                    | 0,63<br>(1,035)               | 0,14<br>[0,0; 4,0]                 | 67/7<br>7               | -0,51<br>(1,838)              | 0,00<br>[-6,1; 4,0]             | [-0,95; -0,06]<br><b>0,0274</b>        |
| Zyklus 4, Tag 1               | 75/77                    | 0,69<br>(1,066)               | 0,14<br>[0,0; 5,7]                 | 66/7<br>7               | -0,49<br>(1,900)              | 0,00<br>[-6,1; 4,7]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1               | 72/77                    | 0,77<br>(1,247)               | 0,15<br>[0,0; 7,0]                 | 65/7<br>7               | -0,40<br>(2,030)              | 0,00<br>[-6,1; 7,0]             | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1               | 66/77                    | 0,66<br>(1,867)               | 0,00<br>[0,0; 14,3]                | 59/7<br>7               | -0,51<br>(2,513)              | -0,29<br>[-6,1; 13,4]           | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1               | 62/77                    | 0,50<br>(0,795)               | 0,00<br>[0,0; 3,0]                 | 56/7<br>7               | -0,71<br>(1,727)              | -0,10<br>[-6,1; 3,0]            | [-1,17; -0,25]<br><b>0,0032</b>        |
| Zyklus 8, Tag 1               | 57/77                    | 0,69<br>(1,430)               | 0,14<br>[0,0; 9,4]                 | 52/7<br>7               | -0,52<br>(2,393)              | -0,05<br>[-6,1; 9,4]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1               | 56/77                    | 0,50<br>(0,809)               | 0,00<br>[0,0; 3,3]                 | 52/7<br>7               | -0,77<br>(1,987)              | -0,14<br>[-6,6; 3,3]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1              | 55/77                    | 0,43<br>(0,875)               | 0,00<br>[0,0; 4,6]                 | 51/7<br>7               | -0,84<br>(2,095)              | 0,00<br>[-6,9; 4,6]             | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1              | 52/77                    | 0,74<br>(1,982)               | 0,00<br>[0,0; 12,9]                | 48/7<br>7               | -0,58<br>(2,887)              | -0,36<br>[-6,1; 12,9]           | [-1,42; 0,26]<br>0,1699                |
| Zyklus 12, Tag 1              | 50/77                    | 0,35<br>(0,759)               | 0,00<br>[0,0; 3,4]                 | 46/7<br>7               | -1,01<br>(2,043)              | -0,24<br>[-6,6; 3,3]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1              | 45/77                    | 0,48<br>(1,358)               | 0,00<br>[0,0; 8,0]                 | 41/7<br>7               | -0,82<br>(2,432)              | -0,29<br>[-7,1; 7,1]            | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 42/77                    | 0,46<br>(1,290)               | 0,00<br>[0,0; 6,0]                 | 38/7<br>7               | -0,74<br>(2,506)              | -0,43<br>[-7,1; 5,8]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup> | 41/77                    | 0,46<br>(1,140)               | 0,00<br>[0,0; 5,9]                 | 37/7<br>7               | -0,67<br>(2,421)              | 0,00<br>[-7,1; 5,7]             | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup> | 39/77                    | 0,47<br>(1,347)               | 0,00<br>[0,0; 7,7]                 | 35/7<br>7               | -0,73<br>(2,589)              | -0,29<br>[-6,9; 7,5]            | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 35/77                    | 0,39<br>(0,889)               | 0,00<br>[0,0; 3,6]                 | 31/7<br>7               | -0,69<br>(1,970)              | -0,29<br>[-6,1; 3,4]            | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup> | 32/77                    | 0,31<br>(0,660)               | 0,00<br>[0,0; 3,3]                 | 29/7<br>7               | -0,81<br>(1,935)              | -0,29<br>[-6,1; 3,3]            | -                                      |

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|---|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|   | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|   |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| <b>Schweregrad des Durchfalls</b>   |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
| Baseline (C1D-7<br>bis C1D-1)   | 68/77                    | 1,52<br>(1,976)               | 0,64<br>[0,0; 7,6]                 | -                       |                               |                                 |  |
| Zyklus 2, Tag 1   | 74/77                    | 0,82<br>(1,199)               | 0,24<br>[0,0; 5,0]                 | 65/7<br>7               | -0,66<br>(1,968)              | 0,00<br>[-6,9; 2,9]             | -                                      |
| Zyklus 3, Tag 1   | 75/77                    | 0,81<br>(1,174)               | 0,14<br>[0,0; 5,4]                 | 67/7<br>7               | -0,67<br>(1,792)              | 0,00<br>[-6,3; 2,9]             | [-1,11; -0,24]<br><b>0,0031</b>        |
| Zyklus 4, Tag 1   | 75/77                    | 0,86<br>(1,195)               | 0,14<br>[0,0; 5,6]                 | 66/7<br>7               | -0,69<br>(1,868)              | 0,00<br>[-6,4; 2,9]             | -                                      |
| Zyklus 5, Tag 1   | 72/77                    | 0,96<br>(1,448)               | 0,17<br>[0,0; 6,7]                 | 65/7<br>7               | -0,57<br>(2,205)              | -0,14<br>[-6,7; 4,8]            | -                                      |
| Zyklus 6, Tag 1   | 66/77                    | 0,72<br>(1,392)               | 0,00<br>[0,0; 7,4]                 | 59/7<br>7               | -0,86<br>(1,929)              | -0,43<br>[-7,1; 2,8]            | -                                      |
| Zyklus 7, Tag 1   | 62/77                    | 0,86<br>(1,475)               | 0,00<br>[0,0; 5,3]                 | 56/7<br>7               | -0,69<br>(1,769)              | -0,20<br>[-6,9; 3,7]            | [-1,16; -0,21]<br><b>0,0053</b>        |
| Zyklus 8, Tag 1   | 57/77                    | 0,77<br>(1,100)               | 0,14<br>[0,0; 3,7]                 | 52/7<br>7               | -0,73<br>(1,963)              | -0,21<br>[-6,9; 3,7]            | -                                      |
| Zyklus 9, Tag 1   | 56/77                    | 0,74<br>(1,242)               | 0,00<br>[0,0; 5,0]                 | 52/7<br>7               | -0,82<br>(1,901)              | -0,43<br>[-6,9; 3,7]            | -                                      |
| Zyklus 10, Tag 1  | 55/77                    | 0,56<br>(0,960)               | 0,00<br>[0,0; 3,7]                 | 51/7<br>7               | -1,01<br>(2,131)              | -0,14<br>[-7,1; 3,7]            | -                                      |
| Zyklus 11, Tag 1  | 52/77                    | 0,67<br>(1,265)               | 0,00<br>[0,0; 5,7]                 | 48/7<br>7               | -0,97<br>(2,163)              | -0,57<br>[-7,0; 5,1]            | [-1,60; -0,34]<br><b>0,0031</b>        |
| Zyklus 12, Tag 1  | 50/77                    | 0,55<br>(1,176)               | 0,00<br>[0,0; 4,9]                 | 46/7<br>7               | -1,14<br>(2,016)              | -0,57<br>[-7,6; 3,7]            | -                                      |
| Zyklus 13, Tag 1  | 45/77                    | 0,43<br>(0,850)               | 0,00<br>[0,0; 3,7]                 | 41/7<br>7               | -1,09<br>(2,002)              | -0,43<br>[-6,1; 3,7]            | -                                      |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup>   | 42/77                    | 0,52<br>(1,261)               | 0,00<br>[0,0; 5,7]                 | 38/7<br>7               | -1,01<br>(2,529)              | -0,71<br>[-7,1; 5,1]            | -                                      |
| Zyklus 15, Tag 1 <sup>b</sup>   | 41/77                    | 0,57<br>(1,122)               | 0,00<br>[0,0; 4,4]                 | 37/7<br>7               | -0,67<br>(2,123)              | 0,00<br>[-6,1; 4,2]             | -                                      |
| Zyklus 16, Tag 1 <sup>b</sup>   | 39/77                    | 0,47<br>(0,964)               | 0,00<br>[0,0; 3,9]                 | 35/7<br>7               | -0,84<br>(2,110)              | -0,43<br>[-7,0; 3,7]            | -                                      |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup>   | 35/77                    | 0,59<br>(1,281)               | 0,00<br>[0,0; 4,8]                 | 31/7<br>7               | -0,64<br>(1,846)              | 0,00<br>[-4,7; 3,9]             | -                                      |
| Zyklus 18, Tag 1 <sup>b</sup>   | 32/77                    | 0,44<br>(0,849)               | 0,00<br>[0,0; 3,7]                 | 29/7<br>7               | -0,79<br>(1,767)              | -0,43<br>[-5,0; 3,7]            | -                                      |
| Die Diagnose von AdvSM wird vom RAC gestellt. Die Haut-Dömäne besteht aus den Symptomen Flecken auf der Haut, Juckreiz und Rötung/Hitzegefühl (Flush). Die gastrointestinale Domäne besteht aus den Symptomen Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall. Der TSS setzt sich zusammen aus |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |
|---|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|
|   | n/N                      | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min;<br>Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |  |
|   |                          |                               |                                    | n/N                     | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | [95 %-KI des<br>Mittelwerts]<br>p-Wert |
| <p>Bauchschmerzen, Übelkeit, Flecken auf der Haut, Juckreiz, Rötung/Hitzegefühl (Flush), Erschöpfung, Erbrechen und Durchfall.</p> <p>Ein Symptom/Domäne/TSS-Score für einen bestimmten Tag wird durch einen 7-Tage-Durchschnitt vor diesem Tag bestimmt. Zum Beispiel wird der Baseline-Score durch den 7-Tage-Durchschnitt von C1D-7 bis C1D-1 bestimmt. Domänen-Scores und TSS an einem bestimmten Tag werden nur berechnet, wenn kein Symptom-Score innerhalb der Domäne oder des TSS fehlt. Wenn ein Symptom/Domain/TSS-Score an mindestens vier oder mehr Tagen, während der 7-Tage-Periode verfügbar ist, wird der Durchschnittswert berechnet, indem die Summe der verfügbaren Werte durch die Anzahl der Tage mit verfügbaren Scores geteilt wird.</p> <p>a: Zweiseitiger p-Wert des gepaarten t-Tests. Die Nullhypothese ist, dass die mittlere Veränderung im Vergleich zu Baseline Null ist.</p> <p>b: Für die Zyklen 14-18 liegen ausschließlich Daten der PATHFINDER-Studie (N = 67) vor.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Tabelle 35.2.9.2 und 35.2.9.3</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |                               |                                    |                         |                               |                                 |  |

Eine Reduktion des AdvSM-SAF-Wertes spiegelt sich in einer Verbesserung der Symptomatik der Patienten wider. Patienten wiesen zu Baseline im Mittel einen TSS von 17,60 Punkten (SD = 11,811) auf. Dieser Score veränderte sich über die Zeit. Eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 18 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -6,35 Punkten (SD = 12,657) (Tabelle 4-119).

Patienten bewerteten zu Baseline Symptome der Haut-Domäne im Mittel mit 6,96 Punkten (SD = 7,117). Dieser Score veränderte sich über die Zeit. Eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 18 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -2,83 Punkten (SD = 6,729) (Tabelle 4-119).

Patienten bewerteten zu Baseline Symptome der gastrointestinalen Domäne im Mittel mit 5,47 Punkten (SD = 5,259). Dieser Score veränderte sich über die Zeit. Eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 18 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -2,39 Punkten (SD = 6,077) (Tabelle 4-119).

Patienten bewerteten zu Baseline das Symptom Erschöpfung im Mittel mit 5,17 Punkten (SD = 2,914). Dieser Score veränderte sich über die Zeit. Eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 18 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -1,12 Punkten (SD = 3,240) (Tabelle 4-119).

Patienten bewerteten zu Baseline das Symptom Flecken auf der Haut im Mittel mit 2,42 Punkten (SD = 2,687). Dieser Score veränderte sich über die Zeit nur gering. Eine geringe Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 18 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -0,75 Punkten (SD = 2,416) (Tabelle 4-119).

Patienten bewerteten zu Baseline das Symptom Juckreiz mit 2,44 Punkten (SD = 2,742). Dieser Score veränderte sich über die Zeit nur gering. Eine geringe Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 18 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -0,93 Punkten (SD = 2,685) (Tabelle 4-119).

Patienten bewerteten zu Baseline das Symptom Rötung/Hitzegefühl (Flush) mit 2,09 Punkten (SD = 2,530). Dieser Score veränderte sich über die Zeit. Eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 18 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -1,15 Punkten (SD = 2,497) (Tabelle 4-119).

Patienten bewerteten zu Baseline das Symptom Bauchschmerzen mit 2,61 Punkten (SD = 2,765). Dieser Score veränderte sich über die Zeit. Eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 18 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -1,14 Punkten (SD = 0,29) (Tabelle 4-119).

Patienten bewerteten zu Baseline das Symptom Übelkeit mit 1,41 Punkten (SD = 1,972 Punkte). Dieser Score veränderte sich über die Zeit nur gering. Eine geringe Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 18 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -0,87 Punkten (SD = 2,282) (Tabelle 4-119).

Patienten bewerteten zu Baseline das Symptom Erbrechen mit 0,05 Punkten (SD = 0,164). Dieser Score veränderte sich über die Zeit. Eine geringe Verschlechterung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 18 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von 1,14 Punkten (SD = 4,642) (Tabelle 4-119).

Patienten bewerteten zu Baseline das Symptom Schwere des Erbrechens mit 0,41 Punkten (SD = 0,424). Dieser Score veränderte sich über die Zeit. Eine geringe Verschlechterung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 18 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von 0,42 Punkten (SD = 1,336) (Tabelle 4-119).

Patienten bewerteten zu Baseline das Symptom Durchfall mit 1,00 Punkten (SD = 1,708). Dieser Score veränderte sich über die Zeit nur gering. Eine geringe Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 18 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -0,81 Punkten (SD = 1,935) (Tabelle 4-119).

Patienten bewerteten zu Baseline das Symptom Schweregrad des Durchfalls mit 1,31 Punkten (SD = 1,802). Dieser Score veränderte sich über die Zeit nur gering. Eine geringe Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 18 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -0,79 Punkten (SD = 1,767) (Tabelle 4-119).

### **Zusammenfassung**

AdvSM-Patienten unter Behandlung mit Avapritinib zeigten eine Verbesserung aller Einzelsymptome (bis auf Erbrechen und Schwere des Erbrechens), der Haut-Domäne, der gastrointestinalen Domäne sowie des TSS zu Zyklus 18.

**4.3.2.3.3.2.4.6 Schwere der Erkrankung gemäß PGIS – 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 4-120: Operationalisierung des Endpunkts „Schwere der Erkrankung gemäß PGIS“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>                      |   |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-2202)  | <p>Das PGIS-Instrument ist eine Ein-Item-Skala, die die Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch den Patienten zu einem bestimmten bewertet anhand der folgenden Skala bewertet [5, 42, 43]:</p> <p>Die Symptome meiner systemischen Mastozytose sind im Moment:</p> <p>0 = nicht vorhanden: Keine Symptome</p> <p>1 = minimal: Symptome lassen sich leicht ignorieren</p> <p>2 = mäßig: Symptome lassen sich schwer ignorieren</p> <p>3 = stark: Symptome lassen sich schwer ignorieren</p> <p>4 = sehr stark: Symptome lassen sich nicht ignorieren</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Das PGIS-Instrument wird von den Patienten bei jeder Visite bis Zyklus 17 und zum Ende der Behandlung ausgefüllt, wenn das Ende der Behandlung vor oder zum Zeitpunkt von Zyklus 17 liegt [13].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N). Weiterhin wird die Anzahl der Patienten angegeben, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren (N<sup>1</sup>), die Anzahl an Patienten, die eine Bewertung zum jeweiligen Zeitpunkt aufwiesen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Im Dossier werden die Ergebnisse des PGIS als Mittelwert mit SD und Median mit Min und Max über die Zeit dargestellt. Weiterhin wird die Veränderung zu Baseline als Mittelwert mit SD und Median mit Min und Max angegeben.</p> |
| EXPLORER<br>(BLU-285-2101)  | <p>In der EXPLORER-Studie wurde das für die PATHFINDER-Studie beschriebene PGIS-Instrument verwendet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Das Instrument wurde von den Patienten in Teil II der EXPLORER-Studie an ersten Tag (D1) eines jeden Zyklus von C1 bis C12 ausgefüllt [8].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N). Weiterhin wird die Anzahl der Patienten angegeben, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren (N<sup>1</sup>), die Anzahl an Patienten, die eine Bewertung zum jeweiligen Zeitpunkt aufwiesen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Im Dossier werden die Ergebnisse des PGIS als Mittelwert mit SD und Median mit Min und Max über die Zeit dargestellt. Weiterhin wird die Veränderung zu Baseline als Mittelwert mit SD und Median mit Min und Max angegeben.</p>   |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |

*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.*

Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwere der Erkrankung gemäß PGIS“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>   |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)  | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)  | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.<br>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### ***PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der PATHFINDER und EXPLORER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Der PGIS Fragebogen wurde in der PATHFINDER und der EXPLORER-Studie durch die Patienten selbst beantwortet und unterliegt somit keiner subjektiven Interpretation durch eine weitere Person. Zudem wurde der Fragebogen zu mehreren Zeitpunkten während der Studie erhoben und somit ist eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des Schweregrads der Symptome feststellbar. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

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.

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### Prozentuale Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIS über die Zeit im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIS über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020

| Zeitpunkte  | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|---|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|   | n/N <sup>1</sup> a<br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|   |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population (N = 40)</b>  |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline  | 34/40<br>(85,0)           | 2,7 (1,19)                    | 3,0 [0; 4]                      | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15  | 31/40<br>(77,5)           | 1,7 (0,87)                    | 2,0 [0; 3]                      | 29                      | -1,0 (1,34)                   | -1,0 [-4; 2]                    |
| Zyklus 2, Tag 1   | 32/39<br>(82,1)           | 1,7 (1,03)                    | 2,0 [0; 4]                      | 30                      | -1,1 (1,18)                   | -1,0 [-4; 1]                    |
| Zyklus 3, Tag 1   | 31/36<br>(86,1)           | 1,5 (0,85)                    | 2,0 [0; 3]                      | 30                      | -1,2 (1,32)                   | -1,0 [-4; 1]                    |
| Zyklus 5, Tag 1   | 20/31<br>(64,5)           | 1,2 (0,70)                    | 1,0 [0; 2]                      | 19                      | -1,7 (1,10)                   | -2,0 [-3; 0]                    |
| Zyklus 7, Tag 1   | 16/21<br>(76,2)           | 1,0 (0,73)                    | 1,0 [0; 2]                      | 16                      | -2,1 (1,02)                   | -2,0 [-4; 0]                    |
| Zyklus 9, Tag 1   | 12/17<br>(70,6)           | 1,0 (0,74)                    | 1,0 [0; 2]                      | 12                      | -2,0 (1,28)                   | -2,0 [-4; 0]                    |
| Zyklus 11, Tag 1  | 6/11<br>(54,5)            | 0,8 (0,41)                    | 1,0 [0; 1]                      | 6                       | -2,3 (1,75)                   | -3,0 [-4; 1]                    |
| Zyklus 14, Tag 1  | 4/5<br>(80,0)             | 0,3 (0,50)                    | 0,0 [0; 1]                      | 4                       | -2,8 (1,89)                   | -3,5 [-4; 0]                    |
| Zyklus 17, Tag 1  | 1/5<br>(20,0)             | 0,0 (-)                       | 0,0 [0; 0]                      | 1                       | 0,0 (-)                       | 0,0 [0; 0]                      |
| a: N <sup>1</sup> entspricht der Anzahl an Patienten aus der Safety-Population, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren. |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 35.2.10.1, 35.2.10.2 und 35.2.10.1a   |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.   |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIS über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

| Zeitpunkte   | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|--|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|  | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|  |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population (N = 67)</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline   | 60/67<br>(89,6)           | 2,6 (1,11)                    | 3,0 [0; 4]                      | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15   | 55/67<br>(82,1)           | 1,8 (0,89)                    | 2,0 [0; 4]                      | 52                      | -0,6 (1,21)                   | -0,5 [-4; 2]                    |
| Zyklus 2, Tag 1  | 56/65<br>(86,2)           | 1,7 (0,99)                    | 2,0 [0; 4]                      | 53                      | -0,9 (1,16)                   | -1,0 [-4; 1]                    |
| Zyklus 3, Tag 1  | 52/63<br>(82,5)           | 1,4 (0,87)                    | 1,0 [0; 3]                      | 50                      | -1,0 (1,23)                   | -1,0 [-4; 1]                    |
| Zyklus 5, Tag 1  | 43/59<br>(72,9)           | 1,3 (0,75)                    | 1,0 [0; 3]                      | 40                      | -1,3 (1,15)                   | -1,0 [-3; 0]                    |
| Zyklus 7, Tag 1  | 36/48<br>(75,0)           | 1,2 (0,77)                    | 1,0 [0; 3]                      | 33                      | -1,4 (1,34)                   | -1,0 [-4; 1]                    |
| Zyklus 9, Tag 1  | 28/39<br>(71,8)           | 1,3 (0,85)                    | 1,0 [0; 3]                      | 25                      | -1,5 (1,26)                   | -2,0 [-4; 1]                    |
| Zyklus 11, Tag 1   | 21/31<br>(67,7)           | 1,1 (0,91)                    | 1,0 [0; 3]                      | 17                      | -1,8 (1,56)                   | -2,0 [-4; 1]                    |
| Zyklus 14, Tag 1   | 17/27<br>(63,0)           | 1,0 (0,87)                    | 1,0 [0; 3]                      | 15                      | -2,0 (1,46)                   | -2,0 [-4; 0]                    |
| Zyklus 17, Tag 1   | 11/20<br>(55,0)           | 0,7 (0,79)                    | 1,0 [0; 2]                      | 10                      | -2,2 (1,23)                   | -2,5 [-4; 0]                    |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population (N = 12)</b>   |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline   | 10/10<br>(100)            | 2,0 (1,15)                    | 2,0 [0; 4]                      | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 2, Tag 1  | 9/10<br>(90,0)            | 1,4 (0,88)                    | 1,0 [0; 3]                      | 9                       | -0,6 (1,42)                   | -1,0 [-2; 2]                    |
| Zyklus 3, Tag 1  | 8/9<br>(88,9)             | 1,4 (0,52)                    | 1,0 [1; 2]                      | 8                       | -0,5 (1,20)                   | -0,5 [-2; 1]                    |
| Zyklus 4, Tag 1  | 9/9<br>(100)              | 1,3 (0,87)                    | 1,0 [0; 3]                      | 9                       | -0,6 (1,42)                   | -1,0 [-3; 2]                    |
| Zyklus 5, Tag 1  | 7/8<br>(87,5)             | 1,3 (0,49)                    | 1,0 [1; 2]                      | 7                       | -0,3 (1,38)                   | -1,0 [-2; 2]                    |
| Zyklus 6, Tag 1  | 8/8<br>(100)              | 1,1 (0,35)                    | 1,0 [1; 2]                      | 8                       | -0,8 (1,04)                   | -1,0 [-2; 1]                    |
| Zyklus 7, Tag 1  | 7/8<br>(87,5)             | 1,1 (0,69)                    | 1,0 [0; 2]                      | 7                       | -0,6 (1,13)                   | -1,0 [-2; 1]                    |



| Zeitpunkte  | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|---|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|   | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|   |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 8, Tag 1   | 5/7<br>(71,4)             | 1,4 (0,55)                    | 1,0 [1; 2]                      | 5                       | -0,6 (0,89)                   | 0,0 [-2; 0]                     |
| Zyklus 9, Tag 1   | 5/7<br>(71,4)             | 1,4 (0,55)                    | 1,0 [1; 2]                      | 5                       | -0,6 (0,89)                   | 0,0 [-2; 0]                     |
| Zyklus 10, Tag 1  | 4/7<br>(57,1)             | 1,8 (0,50)                    | 2,0 [1; 2]                      | 4                       | -0,8 (0,96)                   | -0,5 [-2; 0]                    |
| Zyklus 11, Tag 1  | 6/7<br>(85,7)             | 0,7 (0,52)                    | 1,0 [0; 1]                      | 6                       | -1,7 (1,03)                   | -2,0 [-3; 0]                    |
| Zyklus 12, Tag 1  | 5/7<br>(71,4)             | 0,6 (0,55)                    | 1,0 [0; 1]                      | 5                       | -1,4 (0,89)                   | -2,0 [-2; 0]                    |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population (N = 79)</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline  | 70/77<br>(90,9)           | 2,5 (1,13)                    | 2,0 [0; 4]                      | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup>   | 55/67<br>(82,1)           | 1,8 (0,89)                    | 2,0 [0; 4]                      | 52                      | -0,6 (1,21)                   | -0,5 [-4; 2]                    |
| Zyklus 2, Tag 1   | 65/75<br>(86,7)           | 1,6 (0,98)                    | 2,0 [0; 4]                      | 62                      | -0,8 (1,19)                   | -1,0 [-4; 2]                    |
| Zyklus 3, Tag 1   | 60/72<br>(83,3)           | 1,4 (0,83)                    | 1,0 [0; 3]                      | 58                      | -1,0 (1,23)                   | -1,0 [-4; 1]                    |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 1,3 (0,87)                    | 1,0 [0; 3]                      | 9                       | -0,6 (1,42)                   | -1,0 [-3; 2]                    |
| Zyklus 5, Tag 1   | 50/67<br>(74,6)           | 1,3 (0,71)                    | 1,0 [0; 3]                      | 47                      | -1,1 (1,23)                   | -1,0 [-3; 2]                    |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 1,1 (0,35)                    | 1,0 [1; 2]                      | 8                       | -0,8 (1,04)                   | -1,0 [-2; 1]                    |
| Zyklus 7, Tag 1   | 43/56<br>(76,8)           | 1,2 (0,75)                    | 1,0 [0; 3]                      | 40                      | -1,2 (1,33)                   | -1,0 [-4; 1]                    |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 1,4 (0,55)                    | 1,0 [1; 2]                      | 5                       | -0,6 (0,89)                   | 0,0 [-2; 0]                     |
| Zyklus 9, Tag 1   | 33/46<br>(71,7)           | 1,3 (0,81)                    | 1,0 [0; 3]                      | 30                      | -1,4 (1,25)                   | -1,0 [-4; 1]                    |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup>   | 4/41<br>(9,8)             | 1,8 (0,50)                    | 2,0 [1; 2]                      | 4                       | -0,8 (0,96)                   | -0,5 [-2; 0]                    |
| Zyklus 11, Tag 1  | 27/38<br>(71,1)           | 1,0 (0,85)                    | 1,0 [0; 3]                      | 23                      | -1,7 (1,42)                   | -2,0 [-4; 1]                    |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup>   | 5/38<br>(13,2)            | 0,6 (0,55)                    | 1,0 [0; 1]                      | 5                       | -1,4 (0,89)                   | -2,0 [-2; 0]                    |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup>   | 17/34<br>(50,0)           | 1,0 (0,87)                    | 1,0 [0; 3]                      | 15                      | -2,0 (1,46)                   | -2,0 [-4; 0]                    |

| Zeitpunkte                    | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                               | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                               |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 11/25<br>(44,0)           | 0,7 (0,79)                    | 1,0 [0; 2]                      | 10                      | -2,2 (1,23)                   | -2,5 [-4; 0]                    |

a: N<sup>1</sup> entspricht der Anzahl an Patienten aus der Safety-Population, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren.  
b: Für Zyklus 1, Tag 15, Zyklus 14 Tag 1 und Zyklus 17 Tag 1 liegen ausschließlich Daten der PATHFINDER-Studie (N = 67) vor.  
c: Für Zyklus 4 Tag 1, Zyklus 6 Tag 1, Zyklus 8 Tag 1, Zyklus 10 Tag 1 und Zyklus 12 Tag 1 liegen ausschließlich Daten der EXPLORER-Studie (N = 10) vor.  
Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]; Tabelle 35.2.10.1, 35.2.10.2 und 35.2.10.1a  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Rücklaufquoten sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte des Instrumentes PGIS dargestellt. Die Rücklaufquote liegt in der PATHFINDER-Studie für die Erhebung zu Baseline bei 89,6 %. Im weiteren Verlauf liegt die Rücklaufquote bis zu Zyklus 9 Tag 1 jederzeit oberhalb von 71 %. Bis zum Zyklus 17 Tag 1 sinkt die Rücklaufquote auf 55,0 % (Tabelle 4-123).

Patienten wiesen zu Baseline einen PGIS-Score-Mittelwert von 2,6 Punkten (SD = 1,11) auf. Dieser Score nimmt über den weiteren Studienverlauf ab. Eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten zeigte sich zu Zyklus 9 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -1,5 Punkten (SD = 1,26), sowie zu Zyklus 17 anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -2,2 Punkten (SD = 1,23) (Tabelle 4-123).

**4.3.2.3.2.5 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – 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 4-124: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |   |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-2202)                       | <p>Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie. Der in der Studie verwendete Fragebogen ist im Studienprotokoll der PATHFINDER-Studie abgebildet [5].</p> <p>Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen. Der Fragebogen erhebt unter anderem Fragen zu acht tumorbezogenen Symptomen bzw. Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Schmerz</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Verstopfung</li> <li>• Diarrhoe</li> </ul> <p>Zudem wird erhoben, ob die Patienten finanzielle Schwierigkeiten haben.</p> <p>Die anderen Fragen des EORTC QLQ-C30 werden nicht der Nutzendimension Morbidität, sondern der Lebensqualität zugeordnet. Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die symptomorientierten Skalen. Die Ergebnisse der Skalen werden linear in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Ein hoher Score in den Symptomskalen beschreibt einen höheren Schweregrad der Symptome [13].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten bei jeder Visite bis Zyklus 17 und zum Ende der Behandlung ausgefüllt, wenn das Ende der Behandlung vor oder zum Zeitpunkt von Zyklus 17 liegt [13].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N). Weiterhin wird die Anzahl der Patienten angegeben, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren (N<sup>1</sup>), die Anzahl an Patienten, die eine Bewertung zum jeweiligen Zeitpunkt aufwiesen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Die Analyse umfasst nur Patienten, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunkts vorliegt [13]. Im Dossier werden die Ergebnisse des Fragebogens als Mittelwert mit SD und Median mit Min und Max über die Zeit dargestellt. Weiterhin wird die Veränderung zu Baseline als Mittelwert mit SD und Median mit Min und Max angegeben.</p> |
| EXPLORER<br>(BLU-285-2101)                         | <p>In der EXPLORER-Studie wurde der Endpunkt ebenfalls anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens (Version 3.0) erhoben.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde von den Patienten in Teil II der EXPLORER-Studie an ersten Tag (D1) eines jeden Zyklus von C1 bis C12 ausgefüllt [8].</p>  |

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
|   | <u>Ergebnisdarstellung:</u><br>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N). Weiterhin wird die Anzahl der Patienten angegeben, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren (N <sup>1</sup> ), die Anzahl an Patienten, die eine Bewertung zum jeweiligen Zeitpunkt aufwiesen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Die Analyse umfasst nur Patienten, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunkts vorliegt [13]. Im Dossier werden die Ergebnisse des Fragebogens als Mittelwert mit SD und Median mit Min und Max über die Zeit dargestellt. Weiterhin wird die Veränderung zu Baseline als Mittelwert mit SD und Median mit Min und Max angegeben. |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |

*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.*

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>   |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)  | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)  | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.<br>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### **PATHFINDER & EXPLORER**

Bei der PATHFINDER und EXPLORER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter Fragebogen, der von der EORTC Quality of Life Group speziell für die Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt wurde. In der PATHFINDER und der EXPLORER-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 durch die Patienten selbst bis zum Ende der Studie beantwortet und unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als valide betrachtet werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungs-dokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

*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.*

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### *Prozentuale Veränderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline*

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|--|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|  | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|  |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population (N = 40)</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| <b>Fatigue</b>   |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline   | 34/40<br>(85,0)           | 70,26<br>(30,913)             | 77,78<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15   | 32/40<br>(80,0)           | 53,47<br>(26,690)             | 50,00<br>[11,1; 100,0]          | 29                      | -16,86<br>(23,871)            | -11,11<br>[-55,6; 22,2]         |
| Zyklus 2, Tag 1  | 33/39<br>(84,6)           | 51,52<br>(22,536)             | 55,56<br>[22,2; 100,0]          | 31                      | -17,92<br>(26,863)            | -22,22<br>[-77,8; 33,3]         |
| Zyklus 3, Tag 1  | 31/36<br>(86,1)           | 56,99<br>(28,218)             | 55,56<br>[11,1; 100,0]          | 30                      | -10,74<br>(27,448)            | -11,11<br>[-77,8; 44,4]         |
| Zyklus 5, Tag 1  | 20/31<br>(64,5)           | 46,67<br>(25,131)             | 44,44<br>[0,0; 89,9]            | 19                      | -25,15<br>(32,255)            | -22,22<br>[-77,8; 66,7]         |
| Zyklus 7, Tag 1  | 16/21<br>(76,2)           | 40,28<br>(22,544)             | 38,89<br>[0,0; 88,9]            | 16                      | -31,25<br>(30,957)            | -27,78<br>[-88,9; 22,2]         |
| Zyklus 9, Tag 1  | 12/17<br>(70,6)           | 43,52<br>(22,453)             | 44,44<br>[11,1; 77,8]           | 12                      | -27,78<br>(24,389)            | -33,33<br>[-66,7; 11,1]         |

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

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                               | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                               |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 11, Tag 1              | 6/11<br>(54,5)            | 38,89<br>(15,316)             | 33,33<br>[22,2; 66,7]           | 6                       | -42,59<br>(40,010)            | -55,56<br>[-77,8; 33,3]         |
| Zyklus 14, Tag 1              | 4/5<br>(80,0)             | 25,00<br>(10,638)             | 27,78<br>[11,1; 33,3]           | 4                       | -47,22<br>(48,326)            | -61,11<br>[-88,9; 22,2]         |
| Zyklus 17, Tag 1              | 1/5<br>(20,0)             | 33,33<br>(-)                  | 33,33<br>[33,3; 33,3]           | 1                       | 33,33<br>(-)                  | 33,33<br>[33,3; 33,3]           |
| <b>Übelkeit und Erbrechen</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                      | 34/40<br>(85,0)           | 21,57<br>(29,738)             | 8,33<br>[0,0; 100,0]            |                         | -                             |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15              | 32/40<br>(80,0)           | 13,02<br>(17,318)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 29                      | -9,20<br>(20,695)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 2, Tag 1               | 33/39<br>(84,6)           | 10,10<br>(17,149)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 31                      | -9,68<br>(26,796)             | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 3, Tag 1               | 31/36<br>(86,1)           | 7,53<br>(14,167)              | 0,00<br>[0,0; 50,0]             | 30                      | -11,67<br>(28,751)            | 0,00<br>[-100,0; 50,0]          |
| Zyklus 5, Tag 1               | 20/31<br>(64,5)           | 5,00<br>(9,521)               | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 19                      | -16,67<br>(24,845)            | -16,67<br>[-66,7; 16,7]         |
| Zyklus 7, Tag 1               | 16/21<br>(76,2)           | 5,21<br>(10,035)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 16                      | -21,88<br>(28,362)            | -16,67<br>[-83,3; 16,7]         |
| Zyklus 9, Tag 1               | 12/17<br>(70,6)           | 5,56<br>(10,856)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 12                      | -13,89<br>(24,447)            | 0,00<br>[-66,7; 16,7]           |
| Zyklus 11, Tag 1              | 6/11<br>(54,5)            | 2,78<br>(6,804)               | 0,00<br>[0,0; 16,7]             | 6                       | -8,33<br>(22,973)             | 0,00<br>[-50,0; 16,7]           |
| Zyklus 14, Tag 1              | 4/5<br>(80,0)             | 8,33<br>(16,667)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 4                       | 4,17<br>(20,972)              | 0,00<br>[-16,7; 33,3]           |
| Zyklus 17, Tag 1              | 1/5<br>(20,0)             | 0,00<br>(-)                   | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | 1                       | 0,00<br>(-)                   | 0,00<br>[0,0; 0,0]              |
| <b>Schmerz</b>                |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                      | 34/40<br>(85,0)           | 43,63<br>(34,819)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           |                         | -                             |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15              | 32/40<br>(80,0)           | 23,96<br>(23,546)             | 16,67<br>[0,0; 83,3]            | 29                      | -18,97<br>(29,789)            | 0,00<br>[-83,3; 33,3]           |
| Zyklus 2, Tag 1               | 33/39<br>(84,6)           | 19,19<br>(23,980)             | 16,67<br>[0,0; 83,3]            | 31                      | -23,12<br>(29,401)            | 0,00<br>[-100,0; 16,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1               | 31/36<br>(86,1)           | 19,89<br>(22,119)             | 16,67<br>[0,0; 66,7]            | 30                      | -21,11<br>(33,025)            | -16,67<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 5, Tag 1               | 20/31<br>(64,5)           | 24,17<br>(24,468)             | 16,67<br>[0,0; 66,7]            | 19                      | -14,04<br>(36,961)            | 0,00<br>[-83,3; 66,7]           |

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

| Datenschnitt           | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                        | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                        |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 7, Tag 1        | 16/21<br>(76,2)           | 19,79<br>(27,365)             | 0,00<br>[0,0; 83,3]             | 16                      | -18,75<br>(39,849)            | -16,67<br>[-83,3; 83,3]         |
| Zyklus 9, Tag 1        | 12/17<br>(70,6)           | 19,44<br>(21,122)             | 16,67<br>[0,0; 50,0]            | 12                      | -12,50<br>(33,428)            | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 11, Tag 1       | 6/11<br>(54,5)            | 8,33<br>(13,944)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 6                       | -30,56<br>(37,143)            | -16,67<br>[-83,3; 0,0]          |
| Zyklus 14, Tag 1       | 4/5<br>(80,0)             | 4,17<br>(8,333)               | 0,00<br>[0,0; 16,7]             | 4                       | -29,17<br>(39,382)            | -16,67<br>[-83,3; 0,0]          |
| Zyklus 17, Tag 1       | 1/5<br>(20,0)             | 0,00<br>(-)                   | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | 1                       | 0,00<br>(-)                   | 0,00<br>[0,0; 0,0]              |
| <b>Dyspnoe</b>         |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline               | 34/40<br>(85,0)           | 50,00<br>(35,056)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15       | 32/40<br>(80,0)           | 31,25<br>(32,723)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 29                      | -22,99<br>(32,248)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 2, Tag 1        | 33/39<br>(84,6)           | 30,30<br>(32,664)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 31                      | -21,51<br>(29,248)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 3, Tag 1        | 31/36<br>(86,1)           | 23,66<br>(26,096)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 30                      | -24,44<br>(33,828)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 5, Tag 1        | 20/31<br>(64,5)           | 21,67<br>(27,091)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 19                      | -33,33<br>(31,427)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 7, Tag 1        | 16/21<br>(76,2)           | 18,75<br>(17,078)             | 33,33<br>[0,0; 33,3]            | 16                      | -31,25<br>(35,421)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 9, Tag 1        | 12/17<br>(70,6)           | 16,67<br>(17,408)             | 16,67<br>[0,0; 33,3]            | 12                      | -36,11<br>(30,011)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 11, Tag 1       | 6/11<br>(54,5)            | 16,67<br>(18,257)             | 16,67<br>[0,0; 33,3]            | 6                       | -38,89<br>(38,968)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 14, Tag 1       | 4/5<br>(80,0)             | 8,33<br>(16,667)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 4                       | -33,33<br>(47,140)            | -16,67<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 17, Tag 1       | 1/5<br>(20,0)             | 0,00<br>(-)                   | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | 1                       | 0,00<br>(-)                   | 0,00<br>[0,0; 0,0]              |
| <b>Schlaflosigkeit</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline               | 34/40<br>(85,0)           | 62,75<br>(36,482)             | 66,67<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15       | 32/40<br>(80,0)           | 42,71<br>(30,801)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 29                      | -19,54<br>(35,093)            | -33,33<br>[-66,7; 33,3]         |
| Zyklus 2, Tag 1        | 33/39<br>(84,6)           | 36,36<br>(34,725)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 31                      | -25,81<br>(48,465)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |

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

| Datenschnitt            | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                         | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                         |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 3, Tag 1         | 31/36<br>(86,1)           | 35,48<br>(28,461)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 30                      | -24,44<br>(44,578)            | -16,67<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 5, Tag 1         | 20/31<br>(64,5)           | 40,00<br>(23,195)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 19                      | -29,82<br>(31,220)            | -33,33<br>[-66,7; 33,3]         |
| Zyklus 7, Tag 1         | 16/21<br>(76,2)           | 39,58<br>(27,806)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 16                      | -27,08<br>(42,546)            | -16,67<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 9, Tag 1         | 12/17<br>(70,6)           | 33,33<br>(31,782)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 12                      | -30,56<br>(41,337)            | -16,67<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 11, Tag 1        | 6/11<br>(54,5)            | 22,22<br>(27,217)             | 16,67<br>[0,0; 66,7]            | 6                       | -44,44<br>(40,369)            | -50,0<br>[-100,0; 0,0]          |
| Zyklus 14, Tag 1        | 4/5<br>(80,0)             | 16,67<br>(19,245)             | 16,67<br>[0,0; 33,3]            | 4                       | -41,67<br>(50,000)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 17, Tag 1        | 1/5<br>(20,0)             | 33,33<br>(-)                  | 33,33<br>[33,3;33,3]            | 1                       | 33,33<br>(-)                  | 33,33<br>[33,3; 33,3]           |
| <b>Appetitlosigkeit</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                | 34/40<br>(85,0)           | 47,06<br>(35,880)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15        | 32/40<br>(80,0)           | 19,79<br>(22,175)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 29                      | -25,29<br>(30,414)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 2, Tag 1         | 33/39<br>(84,6)           | 21,21<br>(27,409)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 31                      | -26,88<br>(38,891)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 3, Tag 1         | 31/36<br>(86,1)           | 15,05<br>(22,507)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 30                      | -32,22<br>(40,574)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 5, Tag 1         | 20/31<br>(64,5)           | 18,33<br>(22,878)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 19                      | -35,09<br>(46,446)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 7, Tag 1         | 16/21<br>(76,2)           | 16,67<br>(24,343)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 16                      | -43,75<br>(35,940)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 9, Tag 1         | 12/17<br>(70,6)           | 19,44<br>(26,432)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 12                      | -38,89<br>(27,828)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 11, Tag 1        | 6/11<br>(54,5)            | 22,22<br>(27,217)             | 16,67<br>[0,0; 66,7]            | 6                       | -33,33<br>(47,140)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 14, Tag 1        | 4/5<br>(80,0)             | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | 4                       | -50,00<br>(43,033)            | -50,00<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 17, Tag 1        | 1/5<br>(20,0)             | 33,33<br>(-)                  | 33,33<br>[33,3; 33,3]           | 1                       | 33,33<br>(-)                  | 33,33<br>[33,3; 33,3]           |
| <b>Verstopfung</b>      |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                | 34/40<br>(85,0)           | 24,51<br>(33,140)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | -                       |                               |                                 |



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

| Datenschnitt     | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                  | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                  |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 1, Tag 15 | 32/40<br>(80,0)           | 16,67<br>(23,947)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 29                      | -4,60<br>(24,759)             | 0,00<br>[-66,7; 66,7]           |
| Zyklus 2, Tag 1  | 33/39<br>(84,6)           | 11,11<br>(21,517)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 31                      | -11,83<br>(29,248)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 3, Tag 1  | 31/36<br>(86,1)           | 11,83<br>(25,164)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 30                      | -8,89<br>(31,481)             | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 5, Tag 1  | 20/31<br>(64,5)           | 11,67<br>(24,839)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 19                      | -10,53<br>(31,530)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 7, Tag 1  | 16/21<br>(76,2)           | 12,50<br>(16,667)             | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 16                      | -18,75<br>(32,131)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 9, Tag 1  | 12/17<br>(70,6)           | 11,11<br>(16,412)             | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 12                      | -25,00<br>(40,514)            | -16,67<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 11, Tag 1 | 6/11<br>(54,5)            | 11,11<br>(17,213)             | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 6                       | -33,33<br>(36,515)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 14, Tag 1 | 4/5<br>(80,0)             | 8,33<br>(16,667)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 4                       | -41,67<br>(41,944)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 17, Tag 1 | 1/5<br>(20,0)             | 0,00<br>(-)                   | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | 1                       | 0,00<br>(-)                   | 0,00<br>[0,0; 0,0]              |
| <b>Diarrhö</b>   |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline         | 34/40<br>(85,0)           | 38,24<br>(40,312)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15 | 32/40<br>(80,0)           | 20,83<br>(27,760)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 29                      | -22,99<br>(38,938)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 2, Tag 1  | 33/39<br>(84,6)           | 17,17<br>(22,238)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 31                      | -21,51<br>(37,076)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 3, Tag 1  | 31/36<br>(86,1)           | 12,90<br>(20,507)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 30                      | -21,11<br>(38,639)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 5, Tag 1  | 20/31<br>(64,5)           | 20,00<br>(31,344)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 19                      | -24,56<br>(41,339)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 7, Tag 1  | 16/21<br>(76,2)           | 18,75<br>(24,248)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 16                      | -22,92<br>(35,940)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 9, Tag 1  | 12/17<br>(70,6)           | 16,67<br>(22,473)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 12                      | -16,67<br>(36,237)            | -16,67<br>[-66,7; 66,7]         |
| Zyklus 11, Tag 1 | 6/11<br>(54,5)            | 5,56<br>(13,608)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 6                       | -22,22<br>(27,217)            | -16,67<br>[-66,7; 0,0]          |
| Zyklus 14, Tag 1 | 4/5<br>(80,0)             | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | 4                       | -8,33<br>(16,667)             | 0,00<br>[-33,3; 0,0]            |
| Zyklus 17, Tag 1 | 1/5<br>(20,0)             | 0,00<br>(-)                   | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | 1                       | 0,00<br>(-)                   | 0,00<br>[0,0; 0,0]              |

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|---|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|   | n/N <sup>1</sup> a<br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|   |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| <b>finanzielle Schwierigkeiten</b>  |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline  | 34/40<br>(85,0)           | 25,49<br>(30,769)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15  | 32/40<br>(80,0)           | 17,71<br>(22,376)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 29                      | -3,45<br>(31,301)             | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 2, Tag 1   | 33/39<br>(84,6)           | 16,16<br>(22,238)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 31                      | -5,38<br>(22,928)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 3, Tag 1   | 31/36<br>(86,1)           | 21,51<br>(23,646)             | 33,33<br>[0,0; 66,7]            | 30                      | -1,11<br>(23,947)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 5, Tag 1   | 20/31<br>(64,5)           | 15,00<br>(25,305)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 19                      | -7,02<br>(34,389)             | 0,00<br>[-66,7; 66,7]           |
| Zyklus 7, Tag 1   | 16/21<br>(76,2)           | 16,67<br>(17,213)             | 16,67<br>[0,0; 33,3]            | 16                      | -2,08<br>(25,730)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 9, Tag 1   | 12/17<br>(70,6)           | 22,22<br>(21,711)             | 33,33<br>[0,0; 66,7]            | 12                      | 11,11<br>(21,711)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             |
| Zyklus 11, Tag 1  | 6/11<br>(54,5)            | 33,33<br>(36,515)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 6                       | 16,67<br>(27,889)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             |
| Zyklus 14, Tag 1  | 4/5<br>(80,0)             | 16,67<br>(19,245)             | 16,67<br>[0,0; 33,3]            | 4                       | -8,33<br>(16,667)             | 0,00<br>[-33,3; 0,0]            |
| Zyklus 17, Tag 1  | 1/5<br>(20,0)             | 0,00<br>(-)                   | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | 1                       | -33,33<br>(-)                 | -33,33<br>[-33,3; -33,3]        |
| a: N <sup>1</sup> entspricht der Anzahl an Patienten aus der Safety-Population, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren. |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 35.2.11.1, 35.2.11.2 und 35.2.11.1a   |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.   |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

| Zeitpunkte   | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|--|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|  | n/N <sup>1</sup> a<br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|  |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population (N = 67)</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| <b>Fatigue</b>   |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline   | 60/67<br>(89,6)           | 66,11<br>(28,962)             | 66,67<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15   | 56/67<br>(83,6)           | 51,79<br>(26,572)             | 44,44<br>[0,0; 100,0]           | 52                      | -12,18<br>(22,575)            | -11,11<br>[-55,6; 33,3]         |
| Zyklus 2, Tag 1  | 57/65<br>(87,7)           | 54,19<br>(25,378)             | 55,56<br>[0,0; 100,0]           | 54                      | -9,67<br>(25,995)             | 0,00<br>[-77,8; 55,6]           |
| Zyklus 3, Tag 1  | 52/63<br>(82,5)           | 52,56<br>(27,404)             | 44,44<br>[0,0; 100,0]           | 50                      | -9,33<br>(26,213)             | -11,11<br>[-77,8; 44,4]         |
| Zyklus 5, Tag 1  | 43/59<br>(72,9)           | 53,49<br>(27,778)             | 55,56<br>[0,0; 100,0]           | 40                      | -15,56<br>(31,807)            | -11,11<br>[-77,8; 66,7]         |
| Zyklus 7, Tag 1  | 36/48<br>(75,0)           | 48,46<br>(26,581)             | 44,44<br>[0,0; 100,0]           | 33                      | -18,86<br>(34,859)            | -11,11<br>[88,9; 100,0]         |
| Zyklus 9, Tag 1  | 28/39<br>(71,8)           | 52,78<br>(24,684)             | 55,56<br>[11,1; 100,0]          | 25                      | -16,00<br>(30,779)            | -22,22<br>[-66,7; 88,9]         |
| Zyklus 11, Tag 1   | 21/31<br>(67,7)           | 53,44<br>(23,990)             | 44,44<br>[22,2; 100,0]          | 17                      | -21,57<br>(33,900)            | -22,22<br>[-77,8; 44,4]         |
| Zyklus 14, Tag 1   | 18/27<br>(66,7)           | 45,68<br>(21,856)             | 44,44<br>[11,1; 77,8]           | 16                      | -27,08<br>(39,120)            | -27,78<br>[-88,9; 22,2]         |
| Zyklus 17, Tag 1   | 11/20<br>(55,0)           | 45,45<br>(15,279)             | 44,44<br>[22,2; 66,7]           | 10                      | -22,22<br>(31,860)            | -22,22<br>[-66,7; 33,3]         |
| <b>Übelkeit und Erbrechen</b>                                |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline   | 60/67<br>(89,6)           | 15,00<br>(25,983)             | 0,00<br>[0,0 100,0]             | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15   | 56/67<br>(83,6)           | 13,69<br>(16,547)             | 16,67<br>[0,0 66,7]             | 52                      | -0,96<br>(22,726)             | 0,00<br>[-66,7; 50,0]           |
| Zyklus 2, Tag 1  | 57/65<br>(87,7)           | 10,23<br>(19,608)             | 0,00<br>[0,0 100,0]             | 54                      | -3,70<br>(27,599)             | 0,00<br>[-100,0; 100,0]         |
| Zyklus 3, Tag 1  | 52/63<br>(82,5)           | 9,62<br>(15,249)              | 0,00<br>[0,0 50,0]              | 50                      | -4,67<br>(27,570)             | 0,00<br>[-100,0; 50,0]          |
| Zyklus 5, Tag 1  | 43/59<br>(72,9)           | 7,36<br>(14,227)              | 0,00<br>[0,0 66,7]              | 40                      | -6,25<br>(27,396)             | 0,00<br>[-83,3; 66,7]           |
| Zyklus 7, Tag 1  | 36/48<br>(75,0)           | 5,56<br>(9,759)               | 0,00<br>[0,0 33,3]              | 33                      | -10,10<br>(25,324)            | 0,00<br>[-83,3; 33,3]           |

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

| Zeitpunkte       | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                  | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                  |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 9, Tag 1  | 28/39<br>(71,8)           | 10,12<br>(17,766)             | 0,00<br>[0,0 66,7]              | 25                      | -8,67<br>(23,629)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 11, Tag 1 | 21/31<br>(67,7)           | 8,73<br>(17,175)              | 0,00<br>[0,0 66,7]              | 17                      | -9,80<br>(22,866)             | 0,00<br>[-66,7; 16,7]           |
| Zyklus 14, Tag 1 | 18/27<br>(66,7)           | 9,26<br>(21,559)              | 0,00<br>[0,0 83,3]              | 16                      | -9,38<br>(23,546)             | 0,00<br>[-50,0; 33,3]           |
| Zyklus 17, Tag 1 | 11/20<br>(55,0)           | 1,52<br>(5,025)               | 0,00<br>[0,0 16,7]              | 10                      | -26,67<br>(23,831)            | -25,00<br>[-66,7; 0,0]          |
| <b>Schmerz</b>   |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline         | 60/67<br>(89,6)           | 40,28<br>(32,949)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15 | 56/67<br>(83,6)           | 23,81<br>(23,965)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 52                      | -14,74<br>(27,147)            | 0,00<br>[-83,3; 33,3]           |
| Zyklus 2, Tag 1  | 57/65<br>(87,7)           | 23,68<br>(27,629)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 54                      | -13,58<br>(29,862)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1  | 52/63<br>(82,5)           | 20,19<br>(23,183)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 50                      | -18,33<br>(29,786)            | -16,67<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 5, Tag 1  | 43/59<br>(72,9)           | 25,19<br>(25,813)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 40                      | -12,92<br>(38,580)            | -16,67<br>[-83,3; 66,7]         |
| Zyklus 7, Tag 1  | 36/48<br>(75,0)           | 23,15<br>(26,511)             | 16,67<br>[0,0; 83,3]            | 33                      | -17,68<br>(37,946)            | -16,67<br>[-83,3; 83,3]         |
| Zyklus 9, Tag 1  | 28/39<br>(71,8)           | 29,76<br>(29,171)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 25                      | -13,33<br>(39,382)            | 0,00<br>[-83,3; 50,0]           |
| Zyklus 11, Tag 1 | 21/31<br>(67,7)           | 26,98<br>(27,627)             | 16,67<br>[0,0; 83,3]            | 17                      | -19,61<br>(37,377)            | 0,00<br>[-83,3; 50,0]           |
| Zyklus 14, Tag 1 | 18/27<br>(66,7)           | 22,22<br>(28,006)             | 8,33<br>[0,0; 83,3]             | 16                      | -22,92<br>(43,408)            | -16,67<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 17, Tag 1 | 11/20<br>(55,0)           | 15,15<br>(24,100)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 10                      | -25,00<br>(38,690)            | -16,67<br>[-83,3; 33,3]         |
| <b>Dyspnoe</b>   |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline         | 60/67<br>(89,6)           | 43,89<br>(36,043)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15 | 56/67<br>(83,6)           | 33,93<br>(30,808)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 52                      | -9,62<br>(32,564)             | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 2, Tag 1  | 57/65<br>(87,7)           | 33,33<br>(33,923)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 54                      | -9,88<br>(34,647)             | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1  | 52/63<br>(82,5)           | 26,28<br>(28,266)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 50                      | -14,67<br>(35,096)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |

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

| Zeitpunkte              | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                         | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                         |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 5, Tag 1         | 43/59<br>(72,9)           | 33,33<br>(29,991)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 40                      | -13,33<br>(39,800)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 7, Tag 1         | 36/48<br>(75,0)           | 26,85<br>(24,969)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 33                      | -15,15<br>(35,445)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 9, Tag 1         | 28/39<br>(71,8)           | 29,76<br>(26,198)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 25                      | -20,00<br>(33,333)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 11, Tag 1        | 21/31<br>(67,7)           | 34,92<br>(26,825)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 17                      | -15,69<br>(42,684)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 14, Tag 1        | 18/27<br>(66,7)           | 18,52<br>(23,493)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 16                      | -31,25<br>(35,421)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 17, Tag 1        | 11/20<br>(55,0)           | 18,18<br>(22,918)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 10                      | -33,33<br>(27,217)            | -33,33<br>[-66,7; 0,0]          |
| <b>Schlaflosigkeit</b>  |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                | 60/67<br>(89,6)           | 55,00<br>(36,733)             | 66,67<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15        | 56/67<br>(83,6)           | 38,69<br>(30,336)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 52                      | -14,74<br>(32,615)            | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 2, Tag 1         | 57/65<br>(87,7)           | 32,16<br>(33,903)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 54                      | -19,75<br>(41,723)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1         | 52/63<br>(82,5)           | 35,90<br>(29,407)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 50                      | -17,33<br>(39,406)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 5, Tag 1         | 43/59<br>(72,9)           | 43,41<br>(24,704)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 40                      | -15,00<br>(34,550)            | -16,67<br>[-66,7; 33,3]         |
| Zyklus 7, Tag 1         | 36/48<br>(75,0)           | 34,26<br>(25,803)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 33                      | -20,20<br>(40,773)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 9, Tag 1         | 28/39<br>(71,8)           | 34,52<br>(32,052)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 25                      | -28,00<br>(51,532)            | 0,00<br>[-100,0; 100,0]         |
| Zyklus 11, Tag 1        | 21/31<br>(67,7)           | 36,51<br>(25,614)             | 33,33<br>[0,0; 66,7]            | 17                      | -31,37<br>(54,608)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 14, Tag 1        | 18/27<br>(66,7)           | 31,48<br>(35,188)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 16                      | -27,08<br>(51,953)            | -16,67<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 17, Tag 1        | 11/20<br>(55,0)           | 51,52<br>(27,340)             | 66,67<br>[0,0; 100,0]           | 10                      | -16,67<br>(28,328)            | -16,67<br>[-66,7; 33,3]         |
| <b>Appetitlosigkeit</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                | 60/67<br>(89,6)           | 41,11<br>(33,819)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15        | 56/67<br>(83,6)           | 21,43<br>(28,018)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 52                      | -16,03<br>(31,305)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |

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

| Zeitpunkte         | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|--------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                    | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                    |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 2, Tag 1    | 57/65<br>(87,7)           | 22,22<br>(30,429)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 54                      | -18,52<br>(38,125)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1    | 52/63<br>(82,5)           | 17,95<br>(25,102)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 50                      | -22,00<br>(42,915)            | -33,33<br>[-100,0; 100,0]       |
| Zyklus 5, Tag 1    | 43/59<br>(72,9)           | 19,38<br>(23,268)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 40                      | -26,67<br>(42,834)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 7, Tag 1    | 36/48<br>(75,0)           | 15,74<br>(21,802)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 33                      | -30,30<br>(33,710)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 9, Tag 1    | 28/39<br>(71,8)           | 20,24<br>(27,725)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 25                      | -25,33<br>(29,313)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 11, Tag 1   | 21/31<br>(67,7)           | 20,63<br>(28,822)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 17                      | -31,37<br>(39,914)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 14, Tag 1   | 18/27<br>(66,7)           | 20,37<br>(30,548)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 16                      | -27,08<br>(36,956)            | -16,67<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 17, Tag 1   | 11/20<br>(55,0)           | 24,24<br>(33,635)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 10                      | -30,00<br>(42,889)            | -16,67<br>[-100,0; 33,3]        |
| <b>Verstopfung</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline           | 60/67<br>(89,6)           | 21,11<br>(31,273)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15   | 56/67<br>(83,6)           | 17,26<br>(26,201)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 52                      | -1,28<br>(24,665)             | 0,00<br>[-66,7; 66,7]           |
| Zyklus 2, Tag 1    | 57/65<br>(87,7)           | 12,28<br>(22,389)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 54                      | -8,64<br>(29,092)             | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1    | 52/63<br>(82,5)           | 14,10<br>(25,859)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 50                      | -4,67<br>(32,304)             | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 5, Tag 1    | 43/59<br>(72,9)           | 13,18<br>(25,344)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 40                      | -6,67<br>(24,108)             | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 7, Tag 1    | 36/48<br>(75,0)           | 12,04<br>(18,088)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 33                      | -12,12<br>(30,977)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 9, Tag 1    | 28/39<br>(71,8)           | 16,67<br>(26,450)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 25                      | -6,67<br>(36,004)             | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 11, Tag 1   | 21/31<br>(67,7)           | 7,94<br>(14,548)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 17                      | -17,65<br>(29,149)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 14, Tag 1   | 18/27<br>(66,7)           | 14,81<br>(23,493)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 16                      | -10,42<br>(41,667)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 17, Tag 1   | 11/20<br>(55,0)           | 6,06<br>(20,101)              | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 10                      | 0,00<br>(15,713)              | 0,00<br>[-33,3; 33,3]           |

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

| Zeitpunkte                         | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                                    | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                                    |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| <b>Diarrhö</b>                     |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                           | 60/67<br>(89,6)           | 34,44<br>(37,815)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15                   | 56/67<br>(83,6)           | 23,81<br>(28,223)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 52                      | -13,46<br>(39,748)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 2, Tag 1                    | 57/65<br>(87,7)           | 19,88<br>(25,866)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 54                      | -11,11<br>(39,387)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1                    | 52/63<br>(82,5)           | 16,03<br>(24,245)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 50                      | -17,33<br>(40,541)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 5, Tag 1                    | 43/59<br>(72,9)           | 25,58<br>(28,947)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 40                      | -12,50<br>(42,492)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 7, Tag 1                    | 36/48<br>(75,0)           | 23,15<br>(23,664)             | 33,33<br>[0,0; 66,7]            | 33                      | -15,15<br>(35,445)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 9, Tag 1                    | 28/39<br>(71,8)           | 26,19<br>(27,751)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 25                      | -10,67<br>(42,713)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 11, Tag 1                   | 21/31<br>(67,7)           | 20,63<br>(30,689)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 17                      | -15,69<br>(31,441)            | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 14, Tag 1                   | 18/27<br>(66,7)           | 25,93<br>(33,442)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 16                      | -14,58<br>(38,430)            | -16,67<br>[-66,7; 66,7]         |
| Zyklus 17, Tag 1                   | 11/20<br>(55,0)           | 15,15<br>(22,918)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 10                      | -33,33<br>(38,490)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| <b>finanzielle Schwierigkeiten</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                           | 60/67<br>(89,6)           | 23,33<br>(30,253)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15                   | 56/67<br>(83,6)           | 17,86<br>(23,753)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 52                      | -2,56<br>(27,093)             | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 2, Tag 1                    | 57/65<br>(87,7)           | 15,79<br>(21,917)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 54                      | -4,94<br>(21,870)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 3, Tag 1                    | 52/63<br>(82,5)           | 17,31<br>(21,380)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 50                      | -3,33<br>(22,588)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 5, Tag 1                    | 43/59<br>(72,9)           | 18,60<br>(25,513)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 40                      | -6,67<br>(30,382)             | 0,00<br>[-66,7; 66,7]           |
| Zyklus 7, Tag 1                    | 36/48<br>(75,0)           | 14,81<br>(20,228)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 33                      | -7,07<br>(27,332)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 9, Tag 1                    | 28/39<br>(71,8)           | 26,19<br>(30,574)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 25                      | 4,00<br>(30,912)              | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 11, Tag 1                   | 21/31<br>(67,7)           | 20,63<br>(26,825)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 17                      | 0,00<br>(33,333)              | 0,00<br>[-66,7; 66,7]           |

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

| Zeitpunkte   | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|--|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|  | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|  |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 14, Tag 1   | 18/27<br>(66,7)           | 11,11<br>(19,803)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 16                      | -14,58<br>(36,451)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 17, Tag 1   | 11/20<br>(55,0)           | 3,03<br>(10,050)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 10                      | -16,67<br>(32,394)            | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population (N = 12)</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| <b>Fatigue</b>   |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline   | 10/10<br>(100)            | 65,56<br>(31,186)             | 61,11<br>[11,1; 100,0]          |                         | -                             |                                 |
| Zyklus 2, Tag 1  | 9/10<br>(90,0)            | 35,80<br>(14,463)             | 33,33<br>[11,1; 55,6]           | 9                       | -25,93<br>(32,394)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 3, Tag 1  | 8/9<br>(88,9)             | 36,11<br>(9,849)              | 33,33<br>[22,2; 55,6]           | 8                       | -26,39<br>(28,444)            | -27,78<br>[-66,7; 11,1]         |
| Zyklus 4, Tag 1  | 9/9<br>(100)              | 40,74<br>(27,217)             | 33,33<br>[0,0; 77,8]            | 9                       | -25,93<br>(44,790)            | -22,22<br>[-100,0; 22,2]        |
| Zyklus 5, Tag 1  | 7/8<br>(87,5)             | 46,03<br>(29,696)             | 33,33<br>[22,2; 100,0]          | 7                       | -23,81<br>(44,642)            | -33,33<br>[-77,8; 55,6]         |
| Zyklus 6, Tag 1  | 8/8<br>(100)              | 51,39<br>(30,247)             | 50,00<br>[11,1; 88,9]           | 8                       | -22,22<br>(41,996)            | -22,22<br>[-88,9; 44,4]         |
| Zyklus 7, Tag 1  | 7/8<br>(87,5)             | 46,03<br>(30,381)             | 44,44<br>[0,0; 88,9]            | 7                       | -23,81<br>(40,281)            | -11,11<br>[-88,9; 22,2]         |
| Zyklus 8, Tag 1  | 5/7<br>(71,4)             | 44,44<br>(32,394)             | 33,33<br>[22,2; 100,0]          | 5                       | -26,67<br>(25,580)            | -33,33<br>[-55,6; 0,0]          |
| Zyklus 9, Tag 1  | 5/7<br>(71,4)             | 33,33<br>(39,284)             | 22,22<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -37,78<br>(32,961)            | -22,22<br>[-77,8; 0,0]          |
| Zyklus 10, Tag 1   | 4/7<br>(57,1)             | 52,78<br>(33,179)             | 44,44<br>[22,2; 100,0]          | 4                       | -30,56<br>(29,222)            | -33,33<br>[-55,6; 0,0]          |
| Zyklus 11, Tag 1   | 6/7<br>(85,7)             | 35,19<br>(38,114)             | 27,78<br>[0,0; 100,0]           | 6                       | -46,30<br>(40,010)            | -55,56<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 12, Tag 1   | 5/7<br>(71,4)             | 31,11<br>(41,126)             | 22,22<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -46,67<br>(41,126)            | -55,56<br>[-100,0; 0,0]         |
| <b>Übelkeit und Erbrechen</b>                              |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline   | 10/10<br>(100)            | 15,00<br>(24,152)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             |                         | -                             |                                 |
| Zyklus 2, Tag 1  | 9/10<br>(90,0)            | 14,81<br>(13,029)             | 16,67<br>[0,0; 33,3]            | 9                       | 0,00<br>(22,048)              | 0,00<br>[-33,3; 33,3]           |
| Zyklus 3, Tag 1  | 8/9<br>(88,9)             | 20,83<br>(21,362)             | 16,67<br>[0,0; 50,0]            | 8                       | 4,17<br>(30,538)              | 0,00<br>[-50,0; 50,0]           |
| Zyklus 4, Tag 1  | 9/9<br>(100)              | 18,52<br>(22,737)             | 16,67<br>[0,0; 66,7]            | 9                       | 1,85<br>(22,737)              | 0,00<br>[-33,3; 33,3]           |



| Zeitpunkte       | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                  | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                  |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 5, Tag 1  | 7/8<br>(87,5)             | 11,90<br>(12,599)             | 16,67<br>[0,0; 33,3]            | 7                       | -2,38<br>(26,227)             | 0,00<br>[-50,0; 33,3]           |
| Zyklus 6, Tag 1  | 8/8<br>(100)              | 10,42<br>(17,678)             | 0,00<br>[0,0; 50,0]             | 8                       | -8,33<br>(21,822)             | -8,33<br>[-50,0; 16,7]          |
| Zyklus 7, Tag 1  | 7/8<br>(87,5)             | 9,52<br>(8,909)               | 16,67<br>[0,0; 16,7]            | 7                       | -2,38<br>(17,817)             | 0,00<br>[-33,3; 16,7]           |
| Zyklus 8, Tag 1  | 5/7<br>(71,4)             | 10,00<br>(9,129)              | 16,67<br>[0,0; 16,7]            | 5                       | -6,67<br>(19,003)             | 0,00<br>[-33,3; 16,7]           |
| Zyklus 9, Tag 1  | 5/7<br>(71,4)             | 10,00<br>(9,129)              | 16,67<br>[0,0; 16,7]            | 5                       | -6,67<br>(19,003)             | 0,00<br>[-33,3; 16,7]           |
| Zyklus 10, Tag 1 | 4/7<br>(57,1)             | 25,00<br>(28,868)             | 16,67<br>[0,0; 66,7]            | 4                       | -12,50<br>(15,957)            | -8,33<br>[-33,3; 0,0]           |
| Zyklus 11, Tag 1 | 6/7<br>(85,7)             | 8,33<br>(13,944)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 6                       | -16,67<br>(23,570)            | -16,67<br>[-50,0; 16,7]         |
| Zyklus 12, Tag 1 | 5/7<br>(71,4)             | 10,00<br>(9,129)              | 16,67<br>[0,0; 16,7]            | 5                       | -10,00<br>(25,276)            | 0,00<br>[-50,0; 16,7]           |
| <b>Schmerz</b>   |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline         | 10/10<br>(100)            | 41,67<br>(33,564)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 2, Tag 1  | 9/10<br>(90,0)            | 14,81<br>(15,466)             | 16,67<br>[0,0; 50,0]            | 9                       | -24,07<br>(31,304)            | -16,67<br>[-83,3; 0,0]          |
| Zyklus 3, Tag 1  | 8/9<br>(88,9)             | 27,08<br>(19,796)             | 25,00<br>[0,0; 66,7]            | 8                       | -10,42<br>(28,084)            | -8,33<br>[-66,7; 33,3]          |
| Zyklus 4, Tag 1  | 9/9<br>(100)              | 14,81<br>(15,466)             | 16,67<br>[0,0; 50,0]            | 9                       | -25,93<br>(42,583)            | -16,67<br>[-83,3; 50,0]         |
| Zyklus 5, Tag 1  | 7/8<br>(87,5)             | 14,29<br>(14,996)             | 16,67<br>[0,0; 33,3]            | 7                       | -30,95<br>(35,262)            | -16,67<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 6, Tag 1  | 8/8<br>(100)              | 18,75<br>(24,296)             | 8,33<br>[0,0; 66,7]             | 8                       | -25,00<br>(30,861)            | -16,67<br>[-83,3; 0,0]          |
| Zyklus 7, Tag 1  | 7/8<br>(87,5)             | 21,43<br>(23,002)             | 16,67<br>[0,0; 66,7]            | 7                       | -16,67<br>(27,217)            | -16,67<br>[-66,7; 16,7]         |
| Zyklus 8, Tag 1  | 5/7<br>(71,4)             | 26,67<br>(41,833)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -6,67<br>(25,276)             | -16,67<br>[-33,3; 33,3]         |
| Zyklus 9, Tag 1  | 5/7<br>(71,4)             | 26,67<br>(41,833)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -6,67<br>(30,277)             | -16,67<br>[-33,3; 33,3]         |
| Zyklus 10, Tag 1 | 4/7<br>(57,1)             | 50,00<br>(40,825)             | 41,67<br>[16,7; 100,0]          | 4                       | -4,17<br>(25,000)             | -16,67<br>[-16,7; 33,3]         |
| Zyklus 11, Tag 1 | 6/7<br>(85,7)             | 30,56<br>(35,616)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 6                       | -27,78<br>(37,515)            | -25,00<br>[-66,7; 33,3]         |

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

| Zeitpunkte             | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                        | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                        |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 12, Tag 1       | 5/7<br>(71,4)             | 36,67<br>(41,500)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -26,67<br>(36,515)            | -33,33<br>[-66,7; 33,3]         |
| <b>Dyspnoe</b>         |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline               | 10/10<br>(100)            | 43,33<br>(35,312)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 2, Tag 1        | 9/10<br>(90,0)            | 18,52<br>(24,216)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 9                       | -18,52<br>(37,680)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 3, Tag 1        | 8/9<br>(88,9)             | 12,50<br>(17,252)             | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 8                       | -25,00<br>(34,503)            | -33,33<br>[-66,7; 33,3]         |
| Zyklus 4, Tag 1        | 9/9<br>(100)              | 18,52<br>(17,568)             | 33,33<br>[0,0; 33,3]            | 9                       | -25,93<br>(27,778)            | -33,33<br>[-66,7; 0,0]          |
| Zyklus 5, Tag 1        | 7/8<br>(87,5)             | 28,57<br>(40,500)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 7                       | -14,29<br>(32,530)            | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 6, Tag 1        | 8/8<br>(100)              | 29,17<br>(33,034)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 8                       | -20,83<br>(35,355)            | -16,67<br>[-66,7; 33,3]         |
| Zyklus 7, Tag 1        | 7/8<br>(87,5)             | 38,10<br>(40,500)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 7                       | -14,29<br>(53,945)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 8, Tag 1        | 5/7<br>(71,4)             | 20,00<br>(44,721)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 5                       | -46,67<br>(38,006)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 9, Tag 1        | 5/7<br>(71,4)             | 26,67<br>(43,461)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 5                       | -40,00<br>(43,461)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 10, Tag 1       | 4/7<br>(57,1)             | 25,00<br>(50,000)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 4                       | -50,00<br>(43,033)            | -50,00<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 11, Tag 1       | 6/7<br>(85,7)             | 16,67<br>(40,825)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 6                       | -38,89<br>(38,968)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 12, Tag 1       | 5/7<br>(71,4)             | 20,00<br>(44,721)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 5                       | -26,67<br>(27,889)            | -33,33<br>[-66,7; 0,0]          |
| <b>Schlaflosigkeit</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline               | 10/10<br>(100)            | 46,67<br>(42,164)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 2, Tag 1        | 9/10<br>(90,0)            | 18,52<br>(24,216)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 9                       | -22,22<br>(52,705)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1        | 8/9<br>(88,9)             | 33,33<br>(25,198)             | 33,33<br>[0,0; 66,7]            | 8                       | -8,33<br>(58,418)             | -16,67<br>[-66,7; 66,7]         |
| Zyklus 4, Tag 1        | 9/9<br>(100)              | 29,63<br>(35,136)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 9                       | -18,52<br>(50,308)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 5, Tag 1        | 7/8<br>(87,5)             | 33,33<br>(38,490)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 7                       | -23,81<br>(53,452)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |

| Zeitpunkte              | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                         | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                         |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 6, Tag 1         | 8/8<br>(100)              | 33,33<br>(35,635)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 8                       | -16,67<br>(53,452)            | -16,67<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 7, Tag 1         | 7/8<br>(87,5)             | 47,62<br>(26,227)             | 33,33<br>[33,3; 100,0]          | 7                       | 4,76<br>(44,840)              | 0,00<br>[-66,7; 66,7]           |
| Zyklus 8, Tag 1         | 5/7<br>(71,4)             | 26,67<br>(43,461)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 5                       | -13,33<br>(29,814)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 9, Tag 1         | 5/7<br>(71,4)             | 33,33<br>(40,825)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -6,67<br>(36,515)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 10, Tag 1        | 4/7<br>(57,1)             | 58,33<br>(50,000)             | 66,67<br>[0,0; 100,0]           | 4                       | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              |
| Zyklus 11, Tag 1        | 6/7<br>(85,7)             | 38,89<br>(38,968)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 6                       | -27,78<br>(44,305)            | -33,33<br>[-66,7; 33,3]         |
| Zyklus 12, Tag 1        | 5/7<br>(71,4)             | 46,67<br>(38,006)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -33,33<br>(47,140)            | -66,67<br>[-66,7; 33,3]         |
| <b>Appetitlosigkeit</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                | 10/10<br>(100)            | 36,67<br>(39,907)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 2, Tag 1         | 9/10<br>(90,0)            | 25,93<br>(22,222)             | 33,33<br>[0,0; 66,7]            | 9                       | -3,70<br>(51,220)             | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1         | 8/9<br>(88,9)             | 29,17<br>(37,533)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 8                       | -4,17<br>(62,836)             | 0,00<br>[-100,0; 100,0]         |
| Zyklus 4, Tag 1         | 9/9<br>(100)              | 37,04<br>(35,136)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 9                       | -3,70<br>(53,863)             | 0,00<br>[-66,7; 100,0]          |
| Zyklus 5, Tag 1         | 7/8<br>(87,5)             | 28,57<br>(23,002)             | 33,33<br>[0,0; 66,7]            | 7                       | -4,76<br>(35,635)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 6, Tag 1         | 8/8<br>(100)              | 16,67<br>(17,817)             | 16,67<br>[0,0; 33,3]            | 8                       | -25,00<br>(46,291)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 7, Tag 1         | 7/8<br>(87,5)             | 23,81<br>(31,706)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 7                       | -23,81<br>(53,452)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 8, Tag 1         | 5/7<br>(71,4)             | 20,00<br>(29,814)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 5                       | -40,00<br>(43,461)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 9, Tag 1         | 5/7<br>(71,4)             | 26,67<br>(43,461)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 5                       | -33,33<br>(47,140)            | 0,00<br>[-100,0; 0,0]           |
| Zyklus 10, Tag 1        | 4/7<br>(57,1)             | 58,33<br>(50,000)             | 66,67<br>[0,0; 100,0]           | 4                       | 8,33<br>(83,333)              | 16,67<br>[-100,0; 100,0]        |
| Zyklus 11, Tag 1        | 6/7<br>(85,7)             | 27,78<br>(38,968)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 6                       | -22,22<br>(54,433)            | -16,67<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 12, Tag 1        | 5/7<br>(71,4)             | 33,33<br>(40,825)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -6,67<br>(36,515)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |

| Zeitpunkte         | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|--------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                    | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                    |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| <b>Verstopfung</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline           | 10/10<br>(100)            | 16,67<br>(28,328)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 2, Tag 1    | 9/10<br>(90,0)            | 7,41<br>(14,699)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 9                       | -11,11<br>(33,333)            | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 3, Tag 1    | 8/9<br>(88,9)             | 8,33<br>(15,430)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 8                       | -12,50<br>(35,355)            | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 4, Tag 1    | 9/9<br>(100)              | 3,70<br>(11,111)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 9                       | -14,81<br>(29,397)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 5, Tag 1    | 7/8<br>(87,5)             | 4,76<br>(12,599)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 7                       | -9,52<br>(25,198)             | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 6, Tag 1    | 8/8<br>(100)              | 4,17<br>(11,785)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 8                       | -16,67<br>(25,198)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 7, Tag 1    | 7/8<br>(87,5)             | 4,76<br>(12,599)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 7                       | -19,05<br>(32,530)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 8, Tag 1    | 5/7<br>(71,4)             | 6,67<br>(14,907)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 5                       | -26,67<br>(27,889)            | -33,33<br>[-66,7; 0,0]          |
| Zyklus 9, Tag 1    | 5/7<br>(71,4)             | 6,67<br>(14,907)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 5                       | -26,67<br>(27,889)            | -33,33<br>[-66,7; 0,0]          |
| Zyklus 10, Tag 1   | 4/7<br>(57,1)             | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | 4                       | -16,67<br>(33,333)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 11, Tag 1   | 6/7<br>(85,7)             | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | 6                       | -16,67<br>(27,889)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 12, Tag 1   | 5/7<br>(71,4)             | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | 5                       | -6,67<br>(14,907)             | 0,00<br>[-33,3; 0,0]            |
| <b>Diarrhö</b>     |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline           | 10/10<br>(100)            | 50,00<br>(45,134)             | 66,67<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 2, Tag 1    | 9/10<br>(90,0)            | 37,04<br>(26,058)             | 33,33<br>[0,0; 66,7]            | 9                       | -7,41<br>(49,379)             | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1    | 8/9<br>(88,9)             | 45,83<br>(24,801)             | 50,00<br>[0,0; 66,7]            | 8                       | -4,17<br>(51,755)             | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 4, Tag 1    | 9/9<br>(100)              | 37,04<br>(26,058)             | 33,33<br>[0,0; 66,7]            | 9                       | -18,52<br>(55,556)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 5, Tag 1    | 7/8<br>(87,5)             | 47,62<br>(17,817)             | 33,33<br>[33,3; 66,7]           | 7                       | -9,52<br>(56,811)             | -33,33<br>[-66,7; 66,7]         |
| Zyklus 6, Tag 1    | 8/8<br>(100)              | 41,67<br>(34,503)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 8                       | -20,83<br>(66,518)            | -33,33<br>[-100,0; 100,0]       |

| Zeitpunkte                         | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                                    | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                                    |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 7, Tag 1                    | 7/8<br>(87,5)             | 38,10<br>(23,002)             | 33,33<br>[0,0; 66,7]            | 7                       | -19,05<br>(57,275)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 8, Tag 1                    | 5/7<br>(71,4)             | 26,67<br>(14,907)             | 33,33<br>[0,0; 33,3]            | 5                       | -40,00<br>(49,441)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 9, Tag 1                    | 5/7<br>(71,4)             | 40,00<br>(27,889)             | 33,33<br>[0,0; 66,7]            | 5                       | -26,67<br>(49,441)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 10, Tag 1                   | 4/7<br>(57,1)             | 75,00<br>(31,914)             | 83,33<br>[33,3; 100,0]          | 4                       | -16,67<br>(33,333)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 11, Tag 1                   | 6/7<br>(85,7)             | 44,44<br>(17,213)             | 33,33<br>[33,3; 66,7]           | 6                       | -38,89<br>(25,092)            | -33,33<br>[-66,7; 0,0]          |
| Zyklus 12, Tag 1                   | 5/7<br>(71,4)             | 46,67<br>(18,257)             | 33,33<br>[33,3; 66,7]           | 5                       | -33,33<br>(23,570)            | -33,33<br>[-66,7; 0,0]          |
| <b>finanzielle Schwierigkeiten</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                           | 10/10<br>(100)            | 43,33<br>(41,722)             | 50,00<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 2, Tag 1                    | 9/10<br>(90,0)            | 37,04<br>(42,310)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 9                       | -11,11<br>(37,268)            | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 3, Tag 1                    | 8/9<br>(88,9)             | 45,83<br>(35,355)             | 50,00<br>[0,0; 100,0]           | 8                       | -8,33<br>(34,503)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 4, Tag 1                    | 9/9<br>(100)              | 33,33<br>(44,096)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 9                       | -14,81<br>(24,216)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 5, Tag 1                    | 7/8<br>(87,5)             | 33,33<br>(43,033)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 7                       | -9,52<br>(25,198)             | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 6, Tag 1                    | 8/8<br>(100)              | 25,00<br>(34,503)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 8                       | -16,67<br>(30,861)            | -16,67<br>[-66,7; 33,3]         |
| Zyklus 7, Tag 1                    | 7/8<br>(87,5)             | 28,57<br>(40,500)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 7                       | -9,52<br>(16,265)             | 0,00<br>[-33,3; 0,0]            |
| Zyklus 8, Tag 1                    | 5/7<br>(71,4)             | 46,67<br>(38,006)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | 6,67<br>(36,515)              | 0,00<br>[-33,3; 66,7]           |
| Zyklus 9, Tag 1                    | 5/7<br>(71,4)             | 46,67<br>(44,721)             | 66,67<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | 6,67<br>(36,515)              | 0,00<br>[-33,3; 66,7]           |
| Zyklus 10, Tag 1                   | 4/7<br>(57,1)             | 41,67<br>(50,000)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 4                       | -8,33<br>(56,928)             | -16,67<br>[-66,7; 66,7]         |
| Zyklus 11, Tag 1                   | 6/7<br>(85,7)             | 33,33<br>(42,164)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 6                       | -11,11<br>(45,542)            | -16,67<br>[-66,7; 66,7]         |
| Zyklus 12, Tag 1                   | 5/7<br>(71,4)             | 33,33<br>(40,825)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -13,33<br>(38,006)            | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |

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

| Zeitpunkte  | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|---|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|   | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|   |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety Population (N = 79)</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| <b>Fatigue</b>  |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline  | 70/77<br>(90,9)           | 66,03<br>(29,054)             | 66,67<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup>   | 56/67<br>(83,6)           | 51,79<br>(26,572)             | 44,44<br>[0,0; 100,0]           | 52                      | -12,18<br>(22,575)            | -11,11<br>[-55,6; 33,3]         |
| Zyklus 2, Tag 1   | 66/75<br>(88,0)           | 51,68<br>(24,921)             | 55,56<br>[0,0; 100,0]           | 63                      | -11,99<br>(27,312)            | 0,00<br>[-77,8; 55,6]           |
| Zyklus 3, Tag 1   | 60/72<br>(83,3)           | 50,37<br>(26,315)             | 44,44<br>[0,0; 100,0]           | 58                      | -11,69<br>(26,930)            | -11,11<br>[-77,8; 44,4]         |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 40,74<br>(27,217)             | 33,33<br>[0,0; 77,8]            | 9                       | -25,93<br>(44,790)            | -22,22<br>[-100,0; 22,2]        |
| Zyklus 5, Tag 1   | 50/67<br>(74,6)           | 52,44<br>(27,861)             | 55,56<br>[0,0; 100,0]           | 47                      | -16,78<br>(33,564)            | -11,11<br>[-77,8; 66,7]         |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 51,39<br>(30,247)             | 50,00<br>[11,1; 88,9]           | 8                       | -22,22<br>(41,996)            | -22,22<br>[-88,9; 44,4]         |
| Zyklus 7, Tag 1   | 43/56<br>(76,8)           | 48,06<br>(26,860)             | 44,44<br>[0,0; 100,0]           | 40                      | -19,72<br>(35,360)            | -11,11<br>[-88,9; 100,0]        |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 44,44<br>(32,394)             | 33,33<br>[22,2; 100,0]          | 5                       | -26,67<br>(25,580)            | -33,33<br>[-55,6; 0,0]          |
| Zyklus 9; Tag 1   | 33/46<br>(71,7)           | 49,83<br>(27,516)             | 55,56<br>[0,0; 100,0]           | 30                      | -19,63<br>(31,654)            | -22,22<br>[-77,8; 88,9]         |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup>   | 4/41<br>(9,8)             | 52,78<br>(33,179)             | 44,44<br>[22,2; 100,0]          | 4                       | -30,56<br>(29,222)            | -33,33<br>[-55,6; 0,0]          |
| Zyklus 11, Tag 1  | 27/38<br>(71,1)           | 49,38<br>(27,962)             | 44,44<br>[0,0; 100,0]           | 23                      | -28,02<br>(36,372)            | -22,22<br>[-100,0; 44,4]        |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup>   | 5/38<br>(13,2)            | 31,11<br>(41,126)             | 22,22<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -46,67<br>(41,126)            | -55,56<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup>   | 18/34<br>(52,9)           | 45,68<br>(21,856)             | 44,44<br>[11,1; 77,8]           | 16                      | -27,08<br>(39,120)            | -27,78<br>[-88,9; 22,2]         |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup>   | 11/25<br>(44,0)           | 45,45<br>(15,279)             | 44,44<br>[22,2; 66,7]           | 10                      | -22,22<br>(31,860)            | -22,22<br>[-66,7; 33,3]         |
| <b>Übelkeit und Erbrechen</b>   |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline  | 70/77<br>(90,9)           | 15,00<br>(25,561)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup>   | 56/67<br>(83,6)           | 13,69<br>(16,547)             | 16,67<br>[0,0; 66,7]            | 52                      | -0,96<br>(22,726)             | 0,00<br>[-66,7; 50,0]           |
| Zyklus 2, Tag 1   | 66/75<br>(88,0)           | 10,86<br>(18,832)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 63                      | -3,17<br>(26,750)             | 0,00<br>[-100,0; 100,0]         |

| Zeitpunkte                    | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                               | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                               |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 3, Tag 1               | 60/72<br>(83,3)           | 11,11<br>(16,430)             | 0,00<br>[0,0; 50,0]             | 58                      | -3,45<br>(27,881)             | 0,00<br>[-100,0; 50,0]          |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 18,52<br>(22,737)             | 16,67<br>[0,0; 66,7]            | 9                       | 1,85<br>(22,737)              | 0,00<br>[-33,3; 33,3]           |
| Zyklus 5, Tag 1               | 50/67<br>(74,6)           | 8,00<br>(13,981)              | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 47                      | -5,67<br>(26,981)             | 0,00<br>[-83,3; 66,7]           |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 10,42<br>(17,678)             | 0,00<br>[0,0; 50,0]             | 8                       | -8,33<br>(21,822)             | -8,33<br>[-50,0; 16,7]          |
| Zyklus 7, Tag 1               | 43/56<br>(76,8)           | 6,20<br>(9,638)               | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 40                      | -8,75<br>(24,163)             | 0,00<br>[-83,3; 33,3]           |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 10,00<br>(9,129)              | 16,67<br>[0,0; 16,7]            | 5                       | -6,67<br>(19,003)             | 0,00<br>[-33,3; 16,7]           |
| Zyklus 9; Tag 1               | 33/46<br>(71,7)           | 10,10<br>(16,635)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 30                      | -8,33<br>(22,637)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup> | 4/41<br>(9,8)             | 25,00<br>(28,868)             | 16,67<br>[0,0; 66,7]            | 4                       | -12,50<br>(15,957)            | -8,33<br>[-33,3; 0,0]           |
| Zyklus 11, Tag 1              | 27/38<br>(71,1)           | 8,64<br>(16,258)              | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 23                      | -11,59<br>(22,716)            | 0,00<br>[-66,7; 16,7]           |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup> | 5/38<br>(13,2)            | 10,00<br>(9,129)              | 16,67<br>[0,0; 16,7]            | 5                       | -10,00<br>(25,276)            | 0,00<br>[-50,0; 16,7]           |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 18/34<br>(52,9)           | 9,26<br>(21,559)              | 0,00<br>[0,0; 83,3]             | 16                      | -9,38<br>(23,546)             | 0,00<br>[-50,0; 33,3]           |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 11/25<br>(44,0)           | 1,52<br>(5,025)               | 0,00<br>[0,0; 16,7]             | 10                      | -26,67<br>(23,831)            | -25,00<br>[-66,7; 0,0]          |
| <b>Schmerz</b>                |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                      | 70/77<br>(90,9)           | 40,48<br>(32,794)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           |                         | -                             |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup> | 56/67<br>(83,6)           | 23,81<br>(23,965)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 52                      | -14,74<br>(27,147)            | 0,00<br>[-83,3; 33,3]           |
| Zyklus 2, Tag 1               | 66/75<br>(88,0)           | 22,47<br>(26,392)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 63                      | -15,08<br>(30,041)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1               | 60/72<br>(83,3)           | 21,11<br>(22,730)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 58                      | -17,24<br>(29,447)            | -16,67<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 14,81<br>(15,466)             | 16,67<br>[0,0; 50,0]            | 9                       | -25,93<br>(42,583)            | -16,67<br>[-83,3; 50,0]         |
| Zyklus 5, Tag 1               | 50/67<br>(74,6)           | 23,67<br>(24,764)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 47                      | -15,60<br>(38,291)            | -16,67<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 18,75<br>(24,296)             | 8,33<br>[0,0; 66,7]             | 8                       | -25,00<br>(30,861)            | -16,67<br>[-83,3; 0,0]          |

| Zeitpunkte                    | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                               | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                               |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 7, Tag 1               | 43/56<br>(76,8)           | 22,87<br>(25,723)             | 16,67<br>[0,0; 83,3]            | 40                      | -17,50<br>(35,994)            | -16,67<br>[-83,3; 83,3]         |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 26,67<br>(41,833)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -6,67<br>(25,276)             | -16,67<br>[-33,3; 33,3]         |
| Zyklus 9; Tag 1               | 33/46<br>(71,7)           | 29,29<br>(30,627)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 30                      | -12,22<br>(37,634)            | 0,00<br>[-83,3; 50,0]           |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup> | 4/41<br>(9,8)             | 50,00<br>(40,825)             | 41,67<br>[16,7; 100,0]          | 4                       | -4,17<br>(25,000)             | -16,67<br>[-16,7; 33,3]         |
| Zyklus 11, Tag 1              | 27/38<br>(71,1)           | 27,78<br>(28,868)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 23                      | -21,74<br>(36,734)            | -16,67<br>[-83,3; 50,0]         |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup> | 5/38<br>(13,2)            | 36,67<br>(41,500)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -26,67<br>(36,515)            | -33,33<br>[-66,7; 33,3]         |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 18/34<br>(52,9)           | 22,22<br>(28,006)             | 8,33<br>[0,0; 83,3]             | 16                      | -22,92<br>(43,408)            | -16,67<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 11/25<br>(44,0)           | 15,15<br>(24,100)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 10                      | -25,00<br>(38,690)            | -16,67<br>[-83,3; 33,3]         |
| <b>Dyspnoe</b>                |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                      | 70/77<br>(90,9)           | 43,81<br>(35,686)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup> | 56/67<br>(83,6)           | 33,93<br>(30,808)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 52                      | -9,62<br>(32,564)             | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 2, Tag 1               | 66/75<br>(88,0)           | 31,31<br>(33,013)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 63                      | -11,11<br>(34,909)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1               | 60/72<br>(83,3)           | 24,44<br>(27,355)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 58                      | -16,09<br>(34,900)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 18,52<br>(17,568)             | 33,33<br>[0,0; 33,3]            | 9                       | -25,93<br>(27,778)            | -33,33<br>[-66,7; 0,0]          |
| Zyklus 5, Tag 1               | 50/67<br>(74,6)           | 32,67<br>(31,219)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 47                      | -13,48<br>(38,486)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 29,17<br>(33,034)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 8                       | -20,83<br>(35,355)            | -16,67<br>[-66,7; 33,3]         |
| Zyklus 7, Tag 1               | 43/56<br>(76,8)           | 28,68<br>(27,776)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 40                      | -15,00<br>(38,453)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 20,00<br>(44,721)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 5                       | -46,67<br>(38,006)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 9; Tag 1               | 33/46<br>(71,7)           | 29,29<br>(28,574)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 30                      | -23,33<br>(35,179)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup> | 4/41<br>(9,8)             | 25,00<br>(50,000)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 4                       | -50,00<br>(43,033)            | -50,00<br>[-100,0; 0,0]         |



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

| Zeitpunkte                    | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                               | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                               |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 11, Tag 1              | 27/38<br>(71,1)           | 30,86<br>(30,559)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 23                      | -21,74<br>(42,174)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup> | 5/38<br>(13,2)            | 20,00<br>(44,721)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 5                       | -26,67<br>(27,889)            | -33,33<br>[-66,7; 0,0]          |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 18/34<br>(52,9)           | 18,52<br>(23,493)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 16                      | -31,25<br>(35,421)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 11/25<br>(44,0)           | 18,18<br>(22,918)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 10                      | -33,33<br>(27,217)            | -33,33<br>[-66,7; 0,0]          |
| <b>Schlaflosigkeit</b>        |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                      | 70/77<br>(90,9)           | 53,81<br>(37,340)             | 66,67<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup> | 56/67<br>(83,6)           | 38,69<br>(30,336)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 52                      | -14,74<br>(32,615)            | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 2, Tag 1               | 66/75<br>(88,0)           | 30,30<br>(32,935)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 63                      | -20,11<br>(42,980)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1               | 60/72<br>(83,3)           | 35,56<br>(28,698)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 58                      | -16,09<br>(41,998)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 29,63<br>(35,136)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 9                       | -18,52<br>(50,308)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 5, Tag 1               | 50/67<br>(74,6)           | 42,00<br>(26,777)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 47                      | -16,31<br>(37,347)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 33,33<br>(35,635)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 8                       | -16,67<br>(53,452)            | -16,67<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 7, Tag 1               | 43/56<br>(76,8)           | 36,43<br>(26,038)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 40                      | -15,83<br>(42,020)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 26,67<br>(43,461)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 5                       | -13,33<br>(29,814)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 9; Tag 1               | 33/46<br>(71,7)           | 34,34<br>(32,792)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 30                      | -24,44<br>(49,467)            | 0,00<br>[-100,0; 100,0]         |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup> | 4/41<br>(9,8)             | 58,33<br>(50,000)             | 66,67<br>[0,0; 100,0]           | 4                       | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              |
| Zyklus 11, Tag 1              | 27/38<br>(71,1)           | 37,04<br>(28,244)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 23                      | -30,43<br>(51,161)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup> | 5/38<br>(13,2)            | 46,67<br>(38,006)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -33,33<br>(47,140)            | -66,67<br>[-66,7; 33,3]         |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 18/34<br>(52,9)           | 31,48<br>(35,188)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 16                      | -27,08<br>(51,953)            | -16,67<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 11/25<br>(44,0)           | 51,52<br>(27,340)             | 66,67<br>[0,0; 100,0]           | 10                      | -16,67<br>(28,328)            | -16,67<br>[-66,7; 33,3]         |

| Zeitpunkte                    | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                               | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                               |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| <b>Appetitlosigkeit</b>       |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                      | 70/77<br>(90,9)           | 40,48<br>(34,470)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup> | 56/67<br>(83,6)           | 21,43<br>(28,018)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 52                      | -16,03<br>(31,305)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 2, Tag 1               | 66/75<br>(88,0)           | 22,73<br>(29,328)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 63                      | -16,40<br>(40,104)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1               | 60/72<br>(83,3)           | 19,44<br>(26,956)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 58                      | -19,54<br>(45,898)            | -33,33<br>[-100,0; 100,0]       |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 37,04<br>(35,136)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 9                       | -3,70<br>(53,863)             | 0,00<br>[-66,7; 100,0]          |
| Zyklus 5, Tag 1               | 50/67<br>(74,6)           | 20,67<br>(23,221)             | 16,67<br>[0,0; 66,7]            | 47                      | -23,40<br>(42,229)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 16,67<br>(17,817)             | 16,67<br>[0,0; 33,3]            | 8                       | -25,00<br>(46,291)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 7, Tag 1               | 43/56<br>(76,8)           | 17,05<br>(23,426)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 40                      | -29,17<br>(37,124)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 20,00<br>(29,814)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 5                       | -40,00<br>(43,461)            | -33,33<br>[-100,0; 0,0]         |
| Zyklus 9; Tag 1               | 33/46<br>(71,7)           | 21,21<br>(29,835)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 30                      | -26,67<br>(32,044)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup> | 4/41<br>(9,8)             | 58,33<br>(50,000)             | 66,67<br>[0,0; 100,0]           | 4                       | 8,33<br>(83,333)              | 16,67<br>[-100,0; 100,0]        |
| Zyklus 11, Tag 1              | 27/38<br>(71,1)           | 22,22<br>(30,662)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 23                      | -28,99<br>(42,999)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup> | 5/38<br>(13,2)            | 33,33<br>(40,825)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -6,67<br>(36,515)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 18/34<br>(52,9)           | 20,37<br>(30,548)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 16                      | -27,08<br>(36,956)            | -16,67<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 11/25<br>(44,0)           | 24,24<br>(33,635)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 10                      | -30,00<br>(42,889)            | -16,67<br>[-100,0; 33,3]        |
| <b>Verstopfung</b>            |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                      | 70/77<br>(90,9)           | 20,48<br>(30,715)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup> | 56/67<br>(83,6)           | 17,26<br>(26,201)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 52                      | -1,28<br>(24,665)             | 0,00<br>[-66,7; 66,7]           |
| Zyklus 2, Tag 1               | 66/75<br>(88,0)           | 11,62<br>(21,477)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 63                      | -8,99<br>(29,455)             | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |

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

| Zeitpunkte                    | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                               | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                               |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 3, Tag 1               | 60/72<br>(83,3)           | 13,33<br>(24,702)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 58                      | -5,75<br>(32,527)             | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 3,70<br>(11,111)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 9                       | -14,81<br>(29,397)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 5, Tag 1               | 50/67<br>(74,6)           | 12,00<br>(24,056)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 47                      | -7,09<br>(24,013)             | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 4,17<br>(11,785)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 8                       | -16,67<br>(25,198)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 7, Tag 1               | 43/56<br>(76,8)           | 10,85<br>(17,398)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 40                      | -13,33<br>(30,940)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 6,67<br>(14,907)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 5                       | -26,67<br>(27,889)            | -33,33<br>[-66,7; 0,0]          |
| Zyklus 9; Tag 1               | 33/46<br>(71,7)           | 15,15<br>(25,126)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 30                      | -10,00<br>(35,179)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup> | 4/41<br>(9,8)             | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | 4                       | -16,67<br>(33,333)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 11, Tag 1              | 27/38<br>(71,1)           | 6,17<br>(13,195)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 23                      | -17,39<br>(28,194)            | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup> | 5/38<br>(13,2)            | 0,00<br>(0,000)               | 0,00<br>[0,0; 0,0]              | 5                       | -6,67<br>(14,907)             | 0,00<br>[-33,3; 0,0]            |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 18/34<br>(52,9)           | 14,81<br>(23,493)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 16                      | -10,42<br>(41,667)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 11/25<br>(44,0)           | 6,06<br>(20,101)              | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 10                      | 0,00<br>(15,713)              | 0,00<br>[-33,3; 33,3]           |
| <b>Diarrhö</b>                |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                      | 70/77<br>(90,9)           | 36,67<br>(38,968)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           |                         | -                             |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup> | 56/67<br>(83,6)           | 23,81<br>(28,223)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 52                      | -13,46<br>(39,748)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 2, Tag 1               | 66/75<br>(88,0)           | 22,22<br>(26,366)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 63                      | -10,58<br>(40,528)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 3, Tag 1               | 60/72<br>(83,3)           | 20,00<br>(26,182)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 58                      | -15,52<br>(41,986)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 37,04<br>(26,058)             | 33,33<br>[0,0; 66,7]            | 9                       | -18,52<br>(55,556)            | -33,33<br>[-100,0; 66,7]        |
| Zyklus 5, Tag 1               | 50/67<br>(74,6)           | 28,67<br>(28,579)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 47                      | -12,06<br>(44,192)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 41,67<br>(34,503)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 8                       | -20,83<br>(66,518)            | -33,33<br>[-100,0; 100,0]       |

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

| Zeitpunkte                         | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                                    | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                                    |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 7, Tag 1                    | 43/56<br>(76,8)           | 25,58<br>(23,946)             | 33,33<br>[0,0; 66,7]            | 40                      | -15,83<br>(39,214)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>       | 5/48<br>(10,4)            | 26,67<br>(14,907)             | 33,33<br>[0,0; 33,3]            | 5                       | -40,00<br>(49,441)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| Zyklus 9; Tag 1                    | 33/46<br>(71,7)           | 28,28<br>(27,790)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 30                      | -13,33<br>(43,417)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup>      | 4/41<br>(9,8)             | 75,00<br>(31,914)             | 83,33<br>[33,3; 100,0]          | 4                       | -16,67<br>(33,333)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 11, Tag 1                   | 27/38<br>(71,1)           | 25,93<br>(29,719)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 23                      | -21,74<br>(31,154)            | -33,33<br>[-66,7; 33,3]         |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup>      | 5/38<br>(13,2)            | 46,67<br>(18,257)             | 33,33<br>[33,3; 66,7]           | 5                       | -33,33<br>(23,570)            | -33,33<br>[-66,7; 0,0]          |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup>      | 18/34<br>(52,9)           | 25,93<br>(33,442)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 16                      | -14,58<br>(38,430)            | -16,67<br>[-66,7; 66,7]         |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup>      | 11/25<br>(44,0)           | 15,15<br>(22,918)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 10                      | -33,33<br>(38,490)            | -33,33<br>[-100,0; 33,3]        |
| <b>finanzielle Schwierigkeiten</b> |                           |                               |                                 |                         |                               |                                 |
| Baseline                           | 70/77<br>(90,9)           | 26,19<br>(32,548)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | -                       |                               |                                 |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup>      | 56/67<br>(83,6)           | 17,86<br>(23,753)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 52                      | -2,56<br>(27,093)             | 0,00<br>[-100,0; 33,3]          |
| Zyklus 2, Tag 1                    | 66/75<br>(88,0)           | 18,69<br>(26,233)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 63                      | -5,82<br>(24,348)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 3, Tag 1                    | 60/72<br>(83,3)           | 21,11<br>(25,279)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 58                      | -4,02<br>(24,245)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>       | 9/70<br>(12,9)            | 33,33<br>(44,096)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 9                       | -14,81<br>(24,216)            | 0,00<br>[-66,7; 0,0]            |
| Zyklus 5, Tag 1                    | 50/67<br>(74,6)           | 20,67<br>(28,484)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 47                      | -7,09<br>(29,436)             | 0,00<br>[-66,7; 66,7]           |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>       | 8/59<br>(13,6)            | 25,00<br>(34,503)             | 16,67<br>[0,0; 100,0]           | 8                       | -16,67<br>(30,861)            | -16,67<br>[-66,7; 33,3]         |
| Zyklus 7, Tag 1                    | 43/56<br>(76,8)           | 17,05<br>(24,530)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 40                      | -7,50<br>(25,584)             | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>       | 5/48<br>(10,4)            | 46,67<br>(38,006)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | 6,67<br>(36,515)              | 0,00<br>[-33,3; 66,7]           |
| Zyklus 9; Tag 1                    | 33/46<br>(71,7)           | 29,29<br>(33,080)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 30                      | 4,44<br>(31,237)              | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup>      | 4/41<br>(9,8)             | 41,67<br>(50,000)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 4                       | -8,33<br>(56,928)             | -16,67<br>[-66,7; 66,7]         |

| Zeitpunkte                    | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                               |                                 |                         |                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                               | n/N <sup>1</sup> a<br>(%) | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                               |                                 |
|                               |                           |                               |                                 | n                       | Mittelwert<br>[Score]<br>(SD) | Median<br>[Score]<br>[Min; Max] |
| Zyklus 11, Tag 1              | 27/38<br>(71,1)           | 23,46<br>(30,403)             | 0,00<br>[0,0; 100,0]            | 23                      | -2,90<br>(36,116)             | 0,00<br>[-66,7; 66,7]           |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup> | 5/38<br>(13,2)            | 33,33<br>(40,825)             | 33,33<br>[0,0; 100,0]           | 5                       | -13,33<br>(38,006)            | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 18/34<br>(52,9)           | 11,11<br>(19,803)             | 0,00<br>[0,0; 66,7]             | 16                      | -14,58<br>(36,451)            | 0,00<br>[-100,0; 66,7]          |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 11/25<br>(44,0)           | 3,03<br>(10,050)              | 0,00<br>[0,0; 33,3]             | 10                      | -16,67<br>(32,394)            | 0,00<br>[-66,7; 33,3]           |

a: N<sup>1</sup> entspricht der Anzahl an Patienten aus der Safety-Population, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren.

b: Für Zyklus 1, Tag 15, Zyklus 14 Tag 1 und Zyklus 17 Tag 1 liegen ausschließlich Daten der PATHFINDER-Studie (N = 67) vor.

c: Für Zyklus 4 Tag 1, Zyklus 6 Tag 1, Zyklus 8 Tag 1, Zyklus 10 Tag 1 und Zyklus 12 Tag 1 liegen ausschließlich Daten der EXPLORER-Studie (N = 10) vor.

Quelle: Statistische Nachberechnungen [15]: Tabelle 35.2.11.1, 35.2.11.2 und 35.2.11.1a  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Rücklaufquoten sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte des Instrumentes EORTC QLQ-C30 dargestellt. Die Rücklaufquote liegt für die Erhebung zu Baseline jeweils bei 89,6 %. Im weiteren Verlauf liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 9 Tag 1 jederzeit oberhalb von 71 %. Von Zyklus 11 Tag 1 bis zu Zyklus 17 Tag 1 sinkt die Rücklaufquote auf 55,0 % (Tabelle 4-127).

Ein hoher Score in den Symptomskalen (Skala: 1 - 100) beschreibt einen höheren Schweregrad der Symptome. Patienten unter Behandlung mit Avapritinib berichteten in allen der 17 Behandlungszyklen eine Verbesserung des Symptoms Fatigue. Die Mittelwerte der Symptomskala Fatigue lagen während der Behandlung zwischen 45,45 bis 54,19 Punkten. Die stärkste Verbesserung im Vergleich zu Baseline wurde in Zyklus 14 beschrieben, diese betrug im Mittel 27,08 Punkte (Tabelle 4-127).

Für das Symptom Übelkeit und Erbrechen berichteten Patienten unter Behandlung mit Avapritinib in allen der 17 Behandlungszyklen eine Verbesserung der Symptome, was sich in der Symptomskala mit einer mittleren Verbesserung zwischen 0,96 und 26,67 Punkten widerspiegelt. Eine Verbesserung um 26,67 Punkte wurde in Zyklus 17 erreicht, die Verbesserung in den vorangegangenen Zyklen betrug im Mittel maximal ca. 10 Punkte (Tabelle 4-127).

Für das Symptom Schmerz zeigte sich unter Behandlung mit Avapritinib von Baseline bis zu Zyklus 17 anhand der Skalenwerte im Mittel stets eine Verbesserung der Symptomatik. Die mittlere Verbesserung lag zwischen 12,92 und 25,00 Punkten. Die stärkste Verbesserung im Vergleich zu Baseline wurde in Zyklus 17 erreicht (Tabelle 4-127).

Unter Behandlung mit Avapritinib berichteten die Patienten bezüglich des Symptoms Dyspnoe in allen 17 Behandlungszyklen im Mittel stets eine Verbesserung der Symptomatik, was sich auf der Symptomskala mit einer Verbesserung von bis zu 33,33 Punkten zeigte (Zyklus 17) (Tabelle 4-127).

Für das Symptom Schlaflosigkeit wurde von den Patienten unter Behandlung mit Avapritinib im Mittel eine Verbesserung des Symptoms in allen der 17 Behandlungszyklen berichtet. Die Mittelwerte des Symptoms Schlaflosigkeit lagen während der Behandlung zwischen 31,48 bis 51,52 Punkten. Die stärkste Verbesserung im Vergleich zu Baseline wurde in Zyklus 11 beschrieben, diese betrug im Mittel 31,37 Punkte (Tabelle 4-127).

Für das Symptom Appetitlosigkeit berichteten die Patienten unter Behandlung mit Avapritinib im Mittel stets eine deutliche Verbesserung der Symptomatik. Die mittlere Verbesserung lag zwischen 16,03 und 31,37 Punkten. Die stärkste Verbesserung im Vergleich zu Baseline wurde in Zyklus 11 erreicht (Tabelle 4-127).

Die berichtete Symptomatik zu Verstopfung zeigte unter der Behandlung mit Avapritinib im Mittel eine geringe bis keine Verbesserung in den 17 Behandlungszyklen im Vergleich zu Baseline. Die mittlere Verbesserung lag zwischen 1,28 (Zyklus 1) und 17,65 Punkten (Zyklus 11). In Zyklus 17 zeigte sich im Mittel keine Veränderung im Vergleich zu Baseline (Tabelle 4-127).

Für das Symptom Diarrhö wurde von den Patienten in allen der 17 Behandlungszyklen im Mittel eine Verbesserung berichtet. Die Mittelwerte der Symptomskala Diarrhö lagen während der Behandlung zwischen 15,15 bis 26,19 Punkten. Die stärkste Verbesserung im Vergleich zu Baseline wurde in Zyklus 17 beschrieben, diese betrug im Mittel 33,33 Punkten (Tabelle 4-127).

Die finanziellen Schwierigkeiten wurden von den Patienten unter Behandlung mit Avapritinib über die Behandlungszyklen betrachtet im Mittel als unverändert bewertet. In einigen Zyklen zeigte sich eine leichte Verbesserung der finanziellen Lage während in anderen Zyklen im Mittel eine Verschlechterung bzw. keine Änderung berichtet wurde (Tabelle 4-127).

### **Zusammenfassung**

Unter der Behandlung mit Avapritinib berichteten die Patienten für die meisten Symptomskalen und Einzelsymptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Diarrhö) in allen 17 Behandlungszyklen im Mittel eine anhaltende Verbesserung der Symptomatik. Lediglich für das Symptom Verstopfung zeigte sich nur eine geringe bis keine Verbesserung durch die Behandlung mit Avapritinib. Die finanziellen Schwierigkeiten der Patienten blieben durch die Behandlung mit Avapritinib unverändert.

### 4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

#### 4.3.2.3.3.1 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – 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 4-128: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |  |
| PATHFINDER<br>(BLU-285-2202)                       | <p>Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie. Der in der Studie verwendete Fragebogen ist im Studienprotokoll der PATHFINDER-Studie abgebildet [5]. Der Fragebogen besteht aus 30 Fragen. Der Fragebogen beinhaltet unter anderem fünf Funktionsskalen zur Bewertung der körperlichen Funktion, Rollenfunktion sowie zur emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion. Zudem beinhaltet der Fragebogen Fragen zum globalen Gesundheitsstatus der Patienten. Die anderen Fragen des EORTC QLQ-C30 werden nicht der Lebensqualität, sondern der Morbidität zugeordnet. Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen Skalen und eine 7-Punkt-Skala mit den Antworten „sehr schlecht“ und „ausgezeichnet“ für den globalen Gesundheitsstatus. Die Ergebnisse der Skalen werden linear in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Ein höherer Score in einer Funktionsskala oder dem globalen Gesundheitsstatus impliziert ein höheres Level an Lebensqualität [13].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der Fragebogen wurde von den Patienten bei jeder Visite bis Zyklus 17 und zum Ende der Behandlung ausgefüllt, wenn das Ende der Behandlung vor oder zum Zeitpunkt von Zyklus 17 liegt [13].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N). Weiterhin wird die Anzahl der Patienten angegeben, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren (N<sup>1</sup>), die Anzahl an Patienten, die eine Bewertung zum jeweiligen Zeitpunkt aufwiesen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Die Analyse umfasst nur Patienten, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunkts vorliegt [13]. Im Dossier werden die Ergebnisse des Fragebogens als Mittelwert mit SD und Median mit Min und Max über die Zeit dargestellt. Weiterhin wird die Veränderung zu Baseline als Mittelwert mit SD und Median mit Min und Max angegeben.</p> |
| EXPLORER<br>(BLU-285-2101)                         | <p>In der EXPLORER-Studie wurde der Endpunkt ebenfalls anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens (Version 3.0) erhoben.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde von den Patienten in Teil II der EXPLORER-Studie an ersten Tag (D1) eines jeden Zyklus von C1 bis C12 ausgefüllt [8].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N). Weiterhin wird die Anzahl der Patienten angegeben, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren (N<sup>1</sup>), die Anzahl an Patienten, die eine Bewertung zum jeweiligen Zeitpunkt aufwiesen (n) und der Anteil n/N in Prozent. Die Analyse umfasst nur Patienten, bei denen eine Baseline-Bewertung des Endpunkts vorliegt [13]. Im Dossier werden die Ergebnisse des Fragebogens als Mittelwert mit SD und Median mit Min und Max über die Zeit</p>   |

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
|   | dargestellt. Weiterhin wird die Veränderung zu Baseline als Mittelwert mit SD und Median mit Min und Max angegeben. |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |

*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.*

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### **PATHFINDER & EXPLORER**

Bei der PATHFINDER und EXPLORER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der Verfo § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter Fragebogen, der von der EORTC Quality of Life Group speziell für die Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt wurde. In der PATHFINDER und der EXPLORER-Studie wurde der EORTC QLQ-C30 durch die Patienten selbst bis zum Ende der Studie beantwortet und unterliegt keiner subjektiven Interpretation. Daher kann die Erhebung des Endpunkts als



valide betrachtet werden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene ist somit insgesamt als niedrig zu bewerten.

*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.*

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### **Prozentuale Veränderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline**

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 23. Juni 2020

| Zeitpunkte   | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                        |                         |                    |                          |
|--|---------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------|
|  | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   | Veränderung zu Baseline |                    |                          |
|  |                           |                    |                        | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]     |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population (N = 40)</b> |                           |                    |                        |                         |                    |                          |
| <b>globaler Gesundheitsstatus</b>                            |                           |                    |                        |                         |                    |                          |
| Baseline   | 34/40<br>(85,0)           | 36,03<br>(23,003)  | 33,33<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                          |
| Zyklus 1, Tag 15   | 32/40<br>(80,0)           | 53,91<br>(21,893)  | 54,17<br>[16,7; 100,0] | 29                      | 15,23<br>(24,907)  | 8,33<br>[-25,0; 83,3]    |
| Zyklus 2, Tag 1  | 33/39<br>(84,6)           | 54,29<br>(21,053)  | 66,67<br>[0,0; 91,7]   | 31                      | 18,55<br>(29,401)  | 16,67<br>[-33,3; 91,7]   |
| Zyklus 3, Tag 1  | 31/36<br>(86,1)           | 56,72<br>(16,725)  | 58,33<br>[25,0; 83,3]  | 30                      | 18,61<br>(30,692)  | 16,67<br>[-66,7; 83,3]   |
| Zyklus 5, Tag 1  | 20/31<br>(64,5)           | 52,50<br>(21,477)  | 54,17<br>[0,0; 83,3]   | 19                      | 17,98<br>(37,911)  | 16,67<br>[-100,0; 83,3]  |
| Zyklus 7, Tag 1  | 16/21<br>(76,2)           | 61,46<br>(16,066)  | 66,67<br>[25,0; 83,3]  | 16                      | 26,04<br>(35,076)  | 33,33<br>[-33,3; 83,3]   |
| Zyklus 9, Tag 1  | 12/17<br>(70,6)           | 56,94<br>(18,746)  | 58,33<br>[25,0; 83,3]  | 12                      | 19,44<br>(34,144)  | 16,67<br>[-58,3; 83,3]   |
| Zyklus 11, Tag 1   | 6/11<br>(54,5)            | 66,67<br>(9,129)   | 66,67<br>[50,0; 75,0]  | 6                       | 25,00<br>(31,623)  | 33,33<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 14, Tag 1   | 4/5<br>(80,0)             | 77,08<br>(12,500)  | 83,33<br>[58,3; 83,3]  | 4                       | 33,33<br>(53,142)  | 45,83<br>[-41,7; 83,3]   |
| Zyklus 17, Tag 1   | 1/5<br>(20,0)             | 66,67<br>(-)       | 66,67<br>[66,7; 66,7]  | 1                       | -33,33<br>(-)      | -33,33<br>[-33,3; -33,3] |

| Zeitpunkte                  | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                          |                         |                    |                        |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|------------------------|
|                             | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]     | Veränderung zu Baseline |                    |                        |
|                             |                           |                    |                          | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   |
| <b>körperliche Funktion</b> |                           |                    |                          |                         |                    |                        |
| Baseline                    | 34/40<br>(85,0)           | 54,71<br>(28,511)  | 53,33<br>[0,0; 100,0]    | -                       |                    |                        |
| Zyklus 1, Tag 15            | 32/40<br>(80,0)           | 65,00<br>(25,569)  | 73,33<br>[0,0; 100,0]    | 29                      | 11,49<br>(18,508)  | 6,67<br>[-20,0; 53,3]  |
| Zyklus 2, Tag 1             | 33/39<br>(84,6)           | 68,28<br>(24,497)  | 73,33<br>[0,0; 100,0]    | 31                      | 12,90<br>(21,147)  | 0,00<br>[-20,0; 66,7]  |
| Zyklus 3, Tag 1             | 31/36<br>(86,1)           | 68,60<br>(20,741)  | 73,33<br>[13,3; 100,0]   | 30                      | 10,89<br>(23,192)  | 3,33<br>[-20,0; 73,3]  |
| Zyklus 5, Tag 1             | 20/31<br>(64,5)           | 75,00<br>(20,044)  | 80,00<br>[40,0; 100,0]   | 19                      | 20,00<br>(27,126)  | 20,00<br>[-26,7; 73,3] |
| Zyklus 7, Tag 1             | 16/21<br>(76,2)           | 73,75<br>(17,122)  | 73,33<br>[40,0; 100,0]   | 16                      | 19,58<br>(28,851)  | 6,67<br>[-40,0; 66,7]  |
| Zyklus 9, Tag 1             | 12/17<br>(70,6)           | 76,67<br>(14,907)  | 76,67<br>[53,3; 100,0]   | 12                      | 22,22<br>(23,326)  | 13,33<br>[0,0; 66,7]   |
| Zyklus 11, Tag 1            | 6/11<br>(54,5)            | 78,89<br>(9,813)   | 76,67<br>[66,7; 93,3]    | 6                       | 32,22<br>(25,444)  | 30,00<br>[-6,7; 60,0]  |
| Zyklus 14, Tag 1            | 4/5<br>(80,0)             | 88,33<br>(8,389)   | 86,67<br>[80,0; 100,0]   | 4                       | 41,67<br>(30,000)  | 50,00<br>[0,0; 66,7]   |
| Zyklus 17, Tag 1            | 1/5<br>(20,0)             | 100,00<br>(-)      | 100,00<br>[100,0; 100,0] | 1                       | 0,00<br>(-)        | 0,00<br>[0,0; 0,0]     |
| <b>Rollenfunktion</b>       |                           |                    |                          |                         |                    |                        |
| Baseline                    | 34/40<br>(85,0)           | 38,24<br>(35,422)  | 41,67<br>[0,0; 100,0]    | -                       |                    |                        |
| Zyklus 1, Tag 15            | 32/40<br>(80,0)           | 50,52<br>(28,863)  | 50,00<br>[0,0; 100,0]    | 29                      | 13,22<br>(20,108)  | 0,00<br>[-16,7; 66,7]  |
| Zyklus 2, Tag 1             | 33/39<br>(84,6)           | 53,03<br>(27,781)  | 50,00<br>[0,0; 100,0]    | 31                      | 14,52<br>(31,839)  | 0,00<br>[-33,3; 100,0] |
| Zyklus 3, Tag 1             | 31/36<br>(86,1)           | 55,38<br>(30,242)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]    | 30                      | 13,89<br>(30,664)  | 8,33<br>[-33,3; 66,7]  |
| Zyklus 5, Tag 1             | 20/31<br>(64,5)           | 53,33<br>(31,344)  | 58,33<br>[0,0; 100,0]    | 19                      | 19,30<br>(35,687)  | 16,67<br>[-66,7; 83,3] |
| Zyklus 7, Tag 1             | 16/21<br>(76,2)           | 59,38<br>(20,156)  | 66,67<br>[33,3; 100,0]   | 16                      | 21,88<br>(37,376)  | 16,67<br>[-33,3; 83,3] |
| Zyklus 9, Tag 1             | 12/17<br>(70,6)           | 62,50<br>(25,746)  | 66,67<br>[16,7; 100,0]   | 12                      | 25,00<br>(30,567)  | 25,00<br>[-33,3; 66,7] |
| Zyklus 11, Tag 1            | 6/11<br>(54,5)            | 77,78<br>(17,213)  | 66,67<br>[66,7; 100,0]   | 6                       | 47,22<br>(35,616)  | 50,00<br>[0,0; 100,0]  |
| Zyklus 14, Tag 1            | 4/5<br>(80,0)             | 79,17<br>(15,957)  | 75,00<br>[66,7; 100,0]   | 4                       | 50,00<br>(33,333)  | 66,67<br>[0,0; 66,7]   |

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

| Zeitpunkte                 | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                          |                         |                    |                         |
|----------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|                            | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]     | Veränderung zu Baseline |                    |                         |
|                            |                           |                    |                          | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]    |
| Zyklus 17, Tag 1           | 1/5<br>(20,0)             | 100,00<br>(-)      | 100,00<br>[100,0; 100,0] | 1                       | 0,00<br>(-)        | 0,00<br>[0,0; 0,0]      |
| <b>emotionale Funktion</b> |                           |                    |                          |                         |                    |                         |
| Baseline                   | 34/40<br>(85,0)           | 59,80<br>(27,407)  | 58,33<br>[8,3; 100,0]    | -                       |                    |                         |
| Zyklus 1, Tag 15           | 32/40<br>(80,0)           | 67,71<br>(24,479)  | 66,67<br>[25,0; 100,0]   | 29                      | 6,90<br>(17,117)   | 8,33<br>[-25,0; 58,3]   |
| Zyklus 2, Tag 1            | 33/39<br>(84,6)           | 72,47<br>(22,388)  | 75,00<br>[25,0; 100,0]   | 31                      | 12,10<br>(22,957)  | 8,33<br>[-25,0; 58,3]   |
| Zyklus 3, Tag 1            | 31/36<br>(86,1)           | 70,43<br>(21,283)  | 75,00<br>[16,7; 100,0]   | 30                      | 8,06<br>(23,518)   | 4,17<br>[-33,3; 58,3]   |
| Zyklus 5, Tag 1            | 20/31<br>(64,5)           | 75,00<br>(25,792)  | 79,17<br>[8,3; 100,0]    | 19                      | 16,67<br>(27,916)  | 8,33<br>[-25,0; 66,7]   |
| Zyklus 7, Tag 1            | 16/21<br>(76,2)           | 79,69<br>(17,994)  | 83,33<br>[41,7; 100,0]   | 16                      | 14,58<br>(22,257)  | 16,67<br>[-16,7; 50,0]  |
| Zyklus 9, Tag 1            | 12/17<br>(70,6)           | 78,47<br>(22,321)  | 83,33<br>[33,3; 100,0]   | 12                      | 11,81<br>(20,554)  | 8,33<br>[-16,7; 50,0]   |
| Zyklus 11, Tag 1           | 6/11<br>(54,5)            | 80,56<br>(17,213)  | 83,33<br>[50,0; 100,0]   | 6                       | 18,06<br>(25,504)  | 16,67<br>[-16,7; 50,0]  |
| Zyklus 14, Tag 1           | 4/5<br>(80,0)             | 100,00<br>(0,000)  | 100,00<br>[100,0; 100,0] | 4                       | 29,17<br>(27,639)  | 25,00<br>[0,0; 66,7]    |
| Zyklus 17, Tag 1           | 1/5<br>(20,0)             | 100,00<br>(-)      | 100,00<br>[100,0; 100,0] | 1                       | 0,00<br>(-)        | 0,00<br>[0,0; 0,0]      |
| <b>kognitive Funktion</b>  |                           |                    |                          |                         |                    |                         |
| Baseline                   | 34/40<br>(85,0)           | 71,08<br>(25,062)  | 66,67<br>[16,7; 100,0]   | -                       |                    |                         |
| Zyklus 1, Tag 15           | 32/40<br>(80,0)           | 72,40<br>(22,643)  | 75,00<br>[16,7; 100,0]   | 29                      | 0,57<br>(12,185)   | 0,00<br>[-16,7; 33,3]   |
| Zyklus 2, Tag 1            | 33/39<br>(84,6)           | 73,74<br>(19,996)  | 83,33<br>[33,3; 100,0]   | 31                      | 2,69<br>(19,292)   | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 3, Tag 1            | 31/36<br>(86,1)           | 77,42<br>(20,434)  | 83,33<br>[16,7; 100,0]   | 30                      | 5,00<br>(20,599)   | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 5, Tag 1            | 20/31<br>(64,5)           | 70,83<br>(25,291)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]    | 19                      | 0,00<br>(20,787)   | 0,00<br>[-50,0; 33,3]   |
| Zyklus 7, Tag 1            | 16/21<br>(76,2)           | 78,13<br>(13,220)  | 75,00<br>[66,7; 100,0]   | 16                      | 5,21<br>(22,541)   | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 9, Tag 1            | 12/17<br>(70,6)           | 69,44<br>(18,577)  | 66,67<br>[33,3; 100,0]   | 12                      | -5,56<br>(22,845)  | -16,67<br>[-33,3; 33,3] |
| Zyklus 11, Tag 1           | 6/11<br>(54,5)            | 80,56<br>(16,387)  | 75,00<br>[66,7; 100,0]   | 6                       | 2,78<br>(12,546)   | 0,00<br>[-16,7; 16,7]   |

| Zeitpunkte   | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                          |                         |                    |                          |
|--|---------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------|
|  | n/N <sup>1</sup> a<br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]     | Veränderung zu Baseline |                    |                          |
|  |                           |                    |                          | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]     |
| Zyklus 14, Tag 1   | 4/5<br>(80,0)             | 79,17<br>(15,957)  | 75,00<br>[66,7; 100,0]   | 4                       | 8,33<br>(9,623)    | 8,33<br>[0,0; 16,7]      |
| Zyklus 17, Tag 1   | 1/5<br>(20,0)             | 83,33<br>(-)       | 83,33<br>[83,3; 83,3]    | 1                       | -16,67<br>(-)      | -16,67<br>[-16,7; -16,7] |
| <b>soziale Funktion</b>  |                           |                    |                          |                         |                    |                          |
| Baseline   | 34/40<br>(85,0)           | 49,02<br>(33,065)  | 33,33<br>[0,0; 100,0]    | -                       |                    |                          |
| Zyklus 1, Tag 15   | 32/40<br>(80,0)           | 62,50<br>(29,022)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]    | 29                      | 14,94<br>(25,333)  | 16,67<br>[-16,7; 66,7]   |
| Zyklus 2, Tag 1  | 33/39<br>(84,6)           | 63,64<br>(28,703)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]    | 31                      | 15,59<br>(34,943)  | 16,67<br>[-33,3; 100,0]  |
| Zyklus 3, Tag 1  | 31/36<br>(86,1)           | 58,06<br>(30,084)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]    | 30                      | 6,67<br>(28,230)   | 0,00<br>[-50,0; 83,3]    |
| Zyklus 5, Tag 1  | 20/31<br>(64,5)           | 60,00<br>(25,592)  | 58,33<br>[16,7; 100,0]   | 19                      | 17,54<br>(32,619)  | 33,33<br>[-50,0; 66,7]   |
| Zyklus 7, Tag 1  | 16/21<br>(76,2)           | 66,67<br>(21,943)  | 66,67<br>[33,3; 100,0]   | 16                      | 26,04<br>(30,410)  | 33,33<br>[-33,3; 66,7]   |
| Zyklus 9, Tag 1  | 12/17<br>(70,6)           | 65,28<br>(25,084)  | 66,67<br>[16,7; 100,0]   | 12                      | 23,61<br>(27,023)  | 25,00<br>[-33,3; 66,7]   |
| Zyklus 11, Tag 1   | 6/11<br>(54,5)            | 75,00<br>(22,973)  | 75,00<br>[50,0; 100,0]   | 6                       | 41,67<br>(39,087)  | 41,67<br>[0,0; 100,0]    |
| Zyklus 14, Tag 1   | 4/5<br>(80,0)             | 91,67<br>(9,623)   | 91,67<br>[83,3; 100,0]   | 4                       | 58,33<br>(51,819)  | 75,00<br>[-16,7; 100,0]  |
| Zyklus 17, Tag 1   | 1/5<br>(20,0)             | 100,00<br>(-)      | 100,00<br>[100,0; 100,0] | 1                       | 0,00<br>(-)        | 0,00<br>[0,0; 0,0]       |
| a: N <sup>1</sup> entspricht der Anzahl an Patienten aus der Safety-Population, die zum jeweiligen Zyklus unter<br>Behandlung waren.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 35.2.11.1, 35.2.11.2 und 35.2.11.1a<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                           |                    |                          |                         |                    |                          |

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale Veränderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 20. April 2021

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                        |                         |                    |                         |
|--|---------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|  | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   | Veränderung zu Baseline |                    |                         |
|  |                           |                    |                        | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]    |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population (N = 67)</b> |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| <b>globaler Gesundheitsstatus</b>                            |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline   | 60/67<br>(89,6)           | 38,19<br>(24,322)  | 33,33<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                         |
| Zyklus 1, Tag 15   | 56/67<br>(83,6)           | 53,57<br>(20,588)  | 58,33<br>[16,7; 100,0] | 52                      | 13,14<br>(22,284)  | 8,33<br>[-25,0; 83,3]   |
| Zyklus 2, Tag 1  | 57/65<br>(87,7)           | 53,51<br>(21,359)  | 50,00<br>[0,0; 91,7]   | 54                      | 13,58<br>(24,884)  | 8,33<br>[-33,3; 91,7]   |
| Zyklus 3, Tag 1  | 52/63<br>(82,5)           | 58,17<br>(17,030)  | 58,33<br>[25,0; 83,3]  | 50                      | 16,83<br>(28,447)  | 12,50<br>[-66,7; 83,3]  |
| Zyklus 5, Tag 1  | 43/59<br>(72,9)           | 50,97<br>(20,103)  | 50,00<br>[0,0; 83,3]   | 40                      | 11,46<br>(31,841)  | 16,67<br>[-100,0; 83,3] |
| Zyklus 7, Tag 1  | 36/48<br>(75,0)           | 58,56<br>(17,307)  | 62,50<br>[16,7; 83,3]  | 33                      | 17,93<br>(29,692)  | 25,00<br>[-33,3; 83,3]  |
| Zyklus 9, Tag 1  | 28/39<br>(71,8)           | 52,98<br>(19,539)  | 54,17<br>[0,0; 83,3]   | 25                      | 15,33<br>(26,969)  | 8,33<br>[-58,3; 83,3]   |
| Zyklus 11, Tag 1   | 21/31<br>(67,7)           | 55,56<br>(19,064)  | 58,33<br>[16,7; 83,3]  | 17                      | 19,12<br>(29,867)  | 16,67<br>[-33,3; 75,0]  |
| Zyklus 14, Tag 1   | 18/27<br>(66,7)           | 68,06<br>(14,921)  | 70,83<br>[41,7; 83,3]  | 16                      | 32,29<br>(35,208)  | 45,83<br>[-41,7; 83,3]  |
| Zyklus 17, Tag 1   | 11/20<br>(55,0)           | 59,85<br>(18,936)  | 66,67<br>[8,3; 75,0]   | 10                      | 25,00<br>(34,471)  | 29,17<br>[-33,3; 66,7]  |
| <b>körperliche Funktion</b>                                  |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline   | 60/67<br>(89,6)           | 55,44<br>(26,933)  | 60,00<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                         |
| Zyklus 1, Tag 15   | 56/67<br>(83,6)           | 65,71<br>(24,402)  | 73,33<br>[0,0; 100,0]  | 52                      | 8,85<br>(15,605)   | 6,67<br>[-20,0; 53,3]   |
| Zyklus 2, Tag 1  | 57/65<br>(87,7)           | 63,51<br>(27,663)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 54                      | 6,79<br>(19,746)   | 0,00<br>[-33,3; 66,7]   |
| Zyklus 3, Tag 1  | 52/63<br>(82,5)           | 68,97<br>(22,361)  | 73,33<br>[13,3; 100,0] | 50                      | 7,73<br>(20,968)   | 0,00<br>[-26,7; 73,3]   |
| Zyklus 5, Tag 1  | 43/59<br>(72,9)           | 67,13<br>(24,317)  | 66,67<br>[13,3; 100,0] | 40                      | 9,67<br>(26,147)   | 6,67<br>[-33,3; 73,3]   |
| Zyklus 7, Tag 1  | 36/48<br>(75,0)           | 68,89<br>(18,856)  | 70,00<br>[26,7; 100,0] | 33                      | 11,31<br>(26,640)  | 6,67<br>[-40,0; 66,7]   |
| Zyklus 9, Tag 1  | 28/39<br>(71,8)           | 68,81<br>(18,508)  | 73,33<br>[26,7; 100,0] | 25                      | 11,73<br>(24,212)  | 6,67<br>[-40,0; 66,7]   |

| Datenschnitt               | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                        |                         |                    |                        |
|----------------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|------------------------|
|                            | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   | Veränderung zu Baseline |                    |                        |
|                            |                           |                    |                        | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   |
| Zyklus 11, Tag 1           | 21/31<br>(67,7)           | 71,75<br>(21,282)  | 73,33<br>[20,0; 100,0] | 17                      | 18,04<br>(27,261)  | 20,00<br>[-33,3; 60,0] |
| Zyklus 14, Tag 1           | 18/27<br>(66,7)           | 77,78<br>(16,803)  | 80,00<br>[33,3; 100,0] | 16                      | 23,75<br>(30,789)  | 20,00<br>[-20,0; 66,7] |
| Zyklus 17, Tag 1           | 11/20<br>(55,0)           | 75,15<br>(21,724)  | 86,67<br>[33,3; 100,0] | 10                      | 16,00<br>(29,681)  | 3,33<br>[-26,7; 60,0]  |
| <b>Rollenfunktion</b>      |                           |                    |                        |                         |                    |                        |
| Baseline                   | 60/67<br>(89,6)           | 45,56<br>(32,888)  | 50,00<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                        |
| Zyklus 1, Tag 15           | 56/67<br>(83,6)           | 53,87<br>(30,317)  | 58,33<br>[0,0; 100,0]  | 52                      | 7,37<br>(20,982)   | 0,00<br>[-33,3; 66,7]  |
| Zyklus 2, Tag 1            | 57/65<br>(87,7)           | 55,26<br>(28,722)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 54                      | 8,33<br>(29,273)   | 0,00<br>[-66,7; 100,0] |
| Zyklus 3, Tag 1            | 52/63<br>(82,5)           | 62,18<br>(30,270)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 50                      | 11,00<br>(28,692)  | 0,00<br>[-50,0; 66,7]  |
| Zyklus 5, Tag 1            | 43/59<br>(72,9)           | 48,84<br>(29,185)  | 50,00<br>[0,0; 100,0]  | 40                      | 6,25<br>(36,532)   | 0,00<br>[-66,7; 83,3]  |
| Zyklus 7, Tag 1            | 36/48<br>(75,0)           | 58,80<br>(22,708)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 33                      | 13,13<br>(35,541)  | 0,00<br>[-50,0; 83,3]  |
| Zyklus 9, Tag 1            | 28/39<br>(71,8)           | 53,57<br>(29,171)  | 58,33<br>[0,0; 100,0]  | 25                      | 10,67<br>(35,316)  | 16,67<br>[-66,7; 66,7] |
| Zyklus 11, Tag 1           | 21/31<br>(67,7)           | 58,73<br>(31,894)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 17                      | 18,63<br>(39,914)  | 0,00<br>[-33,3; 100,0] |
| Zyklus 14, Tag 1           | 18/27<br>(66,7)           | 65,74<br>(23,201)  | 66,67<br>[16,7; 100,0] | 16                      | 29,17<br>(36,260)  | 16,67<br>[-33,3; 83,3] |
| Zyklus 17, Tag 1           | 11/20<br>(55,0)           | 66,67<br>(29,814)  | 66,67<br>[16,7; 100,0] | 10                      | 21,67<br>(41,611)  | 16,67<br>[-50,0; 83,3] |
| <b>emotionale Funktion</b> |                           |                    |                        |                         |                    |                        |
| Baseline                   | 60/67<br>(89,6)           | 61,53<br>(27,235)  | 58,33<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                        |
| Zyklus 1, Tag 15           | 56/67<br>(83,6)           | 68,45<br>(23,980)  | 66,67<br>[25,0; 100,0] | 52                      | 5,61<br>(20,057)   | 0,00<br>[-50,0; 66,7]  |
| Zyklus 2, Tag 1            | 57/65<br>(87,7)           | 71,05<br>(23,681)  | 75,00<br>[25,0; 100,0] | 54                      | 7,41<br>(23,938)   | 4,17<br>[-58,3; 66,7]  |
| Zyklus 3, Tag 1            | 52/63<br>(82,5)           | 72,12<br>(20,670)  | 70,83<br>[16,7; 100,0] | 50                      | 7,67<br>(21,746)   | 4,17<br>[-33,3; 58,3]  |
| Zyklus 5, Tag 1            | 43/59<br>(72,9)           | 67,83<br>(26,700)  | 66,67<br>[8,3; 100,0]  | 40                      | 9,79<br>(25,240)   | 8,33<br>[-41,7; 66,7]  |
| Zyklus 7, Tag 1            | 36/48<br>(75,0)           | 69,44<br>(23,060)  | 75,00<br>[16,7; 100,0] | 33                      | 7,32<br>(22,122)   | 8,33<br>[-41,7; 50,0]  |

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

| Datenschnitt              | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                        |                         |                    |                         |
|---------------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|                           | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   | Veränderung zu Baseline |                    |                         |
|                           |                           |                    |                        | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]    |
| Zyklus 9, Tag 1           | 28/39<br>(71,8)           | 69,35<br>(25,464)  | 70,83<br>[16,7; 100,0] | 25                      | 7,67<br>(21,371)   | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 11, Tag 1          | 21/31<br>(67,7)           | 68,65<br>(23,703)  | 75,00<br>[25,0; 100,0] | 17                      | 10,78<br>(19,712)  | 8,33<br>[-25,0; 50,0]   |
| Zyklus 14, Tag 1          | 18/27<br>(66,7)           | 81,02<br>(21,160)  | 87,50<br>[33,3; 100,0] | 16                      | 21,88<br>(24,509)  | 25,00<br>[-16,7; 66,7]  |
| Zyklus 17, Tag 1          | 11/20<br>(55,0)           | 68,94<br>(18,292)  | 66,67<br>[50,0; 100,0] | 10                      | 17,50<br>(23,717)  | 8,33<br>[-8,3; 50,0]    |
| <b>kognitive Funktion</b> |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline                  | 60/67<br>(89,6)           | 73,33<br>(25,710)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                         |
| Zyklus 1, Tag 15          | 56/67<br>(83,6)           | 77,08<br>(24,322)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]  | 52                      | 1,28<br>(13,943)   | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 2, Tag 1           | 57/65<br>(87,7)           | 71,93<br>(23,179)  | 83,33<br>[16,7; 100,0] | 54                      | -0,93<br>(19,538)  | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 3, Tag 1           | 52/63<br>(82,5)           | 75,00<br>(23,914)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]  | 50                      | 0,33<br>(19,775)   | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 5, Tag 1           | 43/59<br>(72,9)           | 70,54<br>(27,177)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]  | 40                      | -0,83<br>(20,307)  | 0,00<br>[-50,0; 50,0]   |
| Zyklus 7, Tag 1           | 36/48<br>(75,0)           | 68,98<br>(24,929)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 33                      | 0,51<br>(22,238)   | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 9, Tag 1           | 28/39<br>(71,8)           | 63,10<br>(26,198)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 25                      | -6,00<br>(23,511)  | -16,67<br>[-50,0; 50,0] |
| Zyklus 11, Tag 1          | 21/31<br>(67,7)           | 63,49<br>(31,455)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 17                      | -2,94<br>(21,437)  | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 14, Tag 1          | 18/27<br>(66,7)           | 65,74<br>(29,413)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 16                      | -1,04<br>(22,335)  | 0,00<br>[-50,0; 50,0]   |
| Zyklus 17, Tag 1          | 11/20<br>(55,0)           | 65,15<br>(25,226)  | 66,67<br>[16,7; 100,0] | 10                      | -1,67<br>(21,445)  | -8,33<br>[-33,3; 33,3]  |
| <b>soziale Funktion</b>   |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline                  | 60/67<br>(89,6)           | 51,67<br>(31,548)  | 50,00<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                         |
| Zyklus 1, Tag 15          | 56/67<br>(83,6)           | 65,48<br>(29,449)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 52                      | 12,50<br>(27,192)  | 16,67<br>[-50,0; 66,7]  |
| Zyklus 2, Tag 1           | 57/65<br>(87,7)           | 66,37<br>(27,547)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 54                      | 13,27<br>(30,779)  | 8,33<br>[-33,3; 100,0]  |
| Zyklus 3, Tag 1           | 52/63<br>(82,5)           | 65,71<br>(28,662)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 50                      | 10,33<br>(24,947)  | 0,00<br>[-50,0; 83,3]   |
| Zyklus 5, Tag 1           | 43/59<br>(72,9)           | 60,85<br>(24,636)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 40                      | 12,50<br>(31,294)  | 16,67<br>[-50,0; 66,7]  |

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

| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                        |                         |                    |                         |
|--|---------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|  | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   | Veränderung zu Baseline |                    |                         |
|  |                           |                    |                        | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]    |
| Zyklus 7, Tag 1  | 36/48<br>(75,0)           | 63,89<br>(25,666)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 33                      | 18,18<br>(31,832)  | 16,67<br>[-50,0; 66,7]  |
| Zyklus 9, Tag 1  | 28/39<br>(71,8)           | 65,48<br>(26,808)  | 66,67<br>[16,7; 100,0] | 25                      | 18,00<br>(24,495)  | 16,67<br>[-33,3; 66,7]  |
| Zyklus 11, Tag 1   | 21/31<br>(67,7)           | 64,29<br>(29,947)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 17                      | 18,63<br>(36,268)  | 16,67<br>[-33,3; 100,0] |
| Zyklus 14, Tag 1   | 18/27<br>(66,7)           | 75,00<br>(22,324)  | 83,33<br>[33,3; 100,0] | 16                      | 34,38<br>(34,140)  | 33,33<br>[-16,7; 100,0] |
| Zyklus 17, Tag 1   | 11/20<br>(55,0)           | 72,73<br>(22,697)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 10                      | 21,67<br>(33,380)  | 33,33<br>[-33,3; 66,7]  |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population (N = 12)</b> |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| <b>globaler Gesundheitsstatus</b>                          |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline   | 10/10<br>(100)            | 44,17<br>(26,946)  | 45,83<br>[0,0; 83,3]   | -                       |                    |                         |
| Zyklus 2, Tag 1  | 9/10<br>(90,0)            | 72,22<br>(15,590)  | 75,00<br>[41,7; 91,7]  | 9                       | 25,00<br>(31,180)  | 16,67<br>[-8,3; 66,7]   |
| Zyklus 3, Tag 1  | 8/9<br>(88,9)             | 71,88<br>(11,732)  | 70,83<br>[50,0; 83,3]  | 8                       | 25,00<br>(31,497)  | 37,50<br>[-16,7; 66,7]  |
| Zyklus 4, Tag 1  | 9/9<br>(100)              | 67,59<br>(21,427)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 9                       | 24,07<br>(40,062)  | 41,67<br>[-33,3; 66,7]  |
| Zyklus 5, Tag 1  | 7/8<br>(87,5)             | 75,00<br>(19,837)  | 66,67<br>[50,0; 100,0] | 7                       | 30,95<br>(29,936)  | 33,33<br>[-16,7; 66,7]  |
| Zyklus 6, Tag 1  | 8/8<br>(100)              | 69,79<br>(17,216)  | 66,67<br>[50,0; 100,0] | 8                       | 31,25<br>(33,556)  | 41,67<br>[-25,0; 66,7]  |
| Zyklus 7, Tag 1  | 7/8<br>(87,5)             | 63,10<br>(17,252)  | 58,33<br>[50,0; 100,0] | 7                       | 23,81<br>(35,168)  | 33,33<br>[-25,0; 66,7]  |
| Zyklus 8, Tag 1  | 5/7<br>(71,4)             | 58,33<br>(36,324)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 5                       | 25,00<br>(36,324)  | 16,67<br>[-16,7; 66,7]  |
| Zyklus 9, Tag 1  | 5/7<br>(71,4)             | 55,00<br>(36,132)  | 58,33<br>[0,0; 100,0]  | 5                       | 21,67<br>(38,006)  | 0,00<br>[-16,7; 66,7]   |
| Zyklus 10, Tag 1   | 4/7<br>(57,1)             | 50,00<br>(34,021)  | 62,50<br>[0,0; 75,0]   | 4                       | 25,00<br>(32,632)  | 29,17<br>[-16,7; 58,3]  |
| Zyklus 11, Tag 1   | 6/7<br>(85,7)             | 52,78<br>(32,347)  | 50,00<br>[0,0; 100,0]  | 6                       | 25,00<br>(29,814)  | 29,17<br>[-16,7; 58,3]  |
| Zyklus 12, Tag 1   | 5/7<br>(71,4)             | 70,00<br>(39,791)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]  | 5                       | 36,67<br>(31,513)  | 50,00<br>[-16,7; 58,3]  |
| <b>körperliche Funktion</b>                                |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline   | 10/10<br>(100)            | 60,00<br>(28,284)  | 66,67<br>[0,0; 86,7]   | -                       |                    |                         |



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

| Datenschnitt          | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                        |                         |                    |                         |
|-----------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|                       | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   | Veränderung zu Baseline |                    |                         |
|                       |                           |                    |                        | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]    |
| Zyklus 2, Tag 1       | 9/10<br>(90,0)            | 79,26<br>(16,140)  | 80,00<br>[53,3; 100,0] | 9                       | 16,30<br>(23,121)  | 6,67<br>[-6,7; 73,3]    |
| Zyklus 3, Tag 1       | 8/9<br>(88,9)             | 82,50<br>(18,148)  | 90,00<br>[53,3; 100,0] | 8                       | 17,50<br>(15,507)  | 13,33<br>[6,7; 53,3]    |
| Zyklus 4, Tag 1       | 9/9<br>(100)              | 81,48<br>(16,592)  | 86,67<br>[53,3; 100,0] | 9                       | 20,00<br>(22,361)  | 13,33<br>[-6,7; 60,0]   |
| Zyklus 5, Tag 1       | 7/8<br>(87,5)             | 78,10<br>(22,349)  | 86,67<br>[46,7; 100,0] | 7                       | 10,48<br>(15,803)  | 13,33<br>[-13,3; 33,3]  |
| Zyklus 6, Tag 1       | 8/8<br>(100)              | 69,17<br>(28,936)  | 73,33<br>[33,3; 100,0] | 8                       | 10,00<br>(20,778)  | 13,33<br>[-20,0; 40,0]  |
| Zyklus 7, Tag 1       | 7/8<br>(87,5)             | 58,10<br>(29,991)  | 60,00<br>[26,7; 100,0] | 7                       | 2,86<br>(21,725)   | -6,67<br>[-20,0; 33,3]  |
| Zyklus 8, Tag 1       | 5/7<br>(71,4)             | 68,00<br>(31,763)  | 80,00<br>[20,0; 100,0] | 5                       | 17,33<br>(26,499)  | 13,33<br>[-13,3; 53,3]  |
| Zyklus 9, Tag 1       | 5/7<br>(71,4)             | 69,33<br>(35,150)  | 80,00<br>[20,0; 100,0] | 5                       | 18,67<br>(27,244)  | 13,33<br>[-13,3; 46,7]  |
| Zyklus 10, Tag 1      | 4/7<br>(57,1)             | 61,67<br>(35,434)  | 63,33<br>[20,0; 100,0] | 4                       | 10,00<br>(26,943)  | 3,33<br>[-13,3; 46,7]   |
| Zyklus 11, Tag 1      | 6/7<br>(85,7)             | 74,44<br>(33,577)  | 86,67<br>[13,3; 100,0] | 6                       | 17,78<br>(30,012)  | 10,00<br>[-20,0; 60,0]  |
| Zyklus 12, Tag 1      | 5/7<br>(71,4)             | 78,67<br>(36,938)  | 93,33<br>[13,3; 100,0] | 5                       | 10,67<br>(23,851)  | 6,67<br>[-20,0; 46,7]   |
| <b>Rollenfunktion</b> |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline              | 10/10<br>(100)            | 45,00<br>(29,450)  | 50,00<br>[0,0; 83,3]   | -                       |                    |                         |
| Zyklus 2, Tag 1       | 9/10<br>(90,0)            | 81,48<br>(22,737)  | 83,33<br>[33,3; 100,0] | 9                       | 31,48<br>(28,191)  | 33,33<br>[0,0; 83,3]    |
| Zyklus 3, Tag 1       | 8/9<br>(88,9)             | 72,92<br>(23,465)  | 75,00<br>[33,3; 100,0] | 8                       | 20,83<br>(31,810)  | 8,33<br>[-16,7; 66,7]   |
| Zyklus 4, Tag 1       | 9/9<br>(100)              | 72,22<br>(26,352)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 9                       | 25,93<br>(47,222)  | 33,33<br>[-33,3; 100,0] |
| Zyklus 5, Tag 1       | 7/8<br>(87,5)             | 61,90<br>(36,911)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 7                       | 16,67<br>(34,694)  | 0,00<br>[-33,3; 66,7]   |
| Zyklus 6, Tag 1       | 8/8<br>(100)              | 58,33<br>(34,503)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 8                       | 14,58<br>(30,129)  | 8,33<br>[-33,3; 66,7]   |
| Zyklus 7, Tag 1       | 7/8<br>(87,5)             | 61,90<br>(31,497)  | 66,67<br>[16,7; 100,0] | 7                       | 16,67<br>(30,429)  | 16,67<br>[-33,3; 66,7]  |
| Zyklus 8, Tag 1       | 5/7<br>(71,4)             | 70,00<br>(41,500)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]  | 5                       | 20,00<br>(13,944)  | 16,67<br>[0,0; 33,3]    |

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

| Datenschnitt               | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                        |                         |                    |                         |
|----------------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|                            | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   | Veränderung zu Baseline |                    |                         |
|                            |                           |                    |                        | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]    |
| Zyklus 9, Tag 1            | 5/7<br>(71,4)             | 70,00<br>(41,500)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]  | 5                       | 20,00<br>(13,944)  | 16,67<br>[0,0; 33,3]    |
| Zyklus 10, Tag 1           | 4/7<br>(57,1)             | 62,50<br>(47,871)  | 75,00<br>[0,0; 100,0]  | 4                       | 29,17<br>(28,464)  | 25,00<br>[0,0; 66,7]    |
| Zyklus 11, Tag 1           | 6/7<br>(85,7)             | 69,44<br>(40,023)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]  | 6                       | 33,33<br>(27,889)  | 25,00<br>[0,0; 66,7]    |
| Zyklus 12, Tag 1           | 5/7<br>(71,4)             | 66,67<br>(40,825)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 5                       | 30,00<br>(24,721)  | 33,33<br>[0,0; 66,7]    |
| <b>emotionale Funktion</b> |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline                   | 10/10<br>(100)            | 71,67<br>(25,215)  | 75,00<br>[25,0; 100,0] | -                       |                    |                         |
| Zyklus 2, Tag 1            | 9/10<br>(90,0)            | 77,78<br>(19,983)  | 75,00<br>[41,7; 100,0] | 9                       | 8,33<br>(26,680)   | 0,00<br>[-25,0; 58,3]   |
| Zyklus 3, Tag 1            | 8/9<br>(88,9)             | 82,64<br>(16,180)  | 80,56<br>[58,3; 100,0] | 8                       | 14,93<br>(20,517)  | 8,33<br>[-8,3; 52,8]    |
| Zyklus 4, Tag 1            | 9/9<br>(100)              | 85,19<br>(16,017)  | 83,33<br>[58,3; 100,0] | 9                       | 14,81<br>(21,960)  | 8,33<br>[-16,7; 58,3]   |
| Zyklus 5, Tag 1            | 7/8<br>(87,5)             | 80,95<br>(18,456)  | 75,00<br>[58,3; 100,0] | 7                       | 1,19<br>(21,207)   | 0,00<br>[-33,3; 25,0]   |
| Zyklus 6, Tag 1            | 8/8<br>(100)              | 81,25<br>(23,884)  | 91,67<br>[41,7; 100,0] | 8                       | 8,33<br>(34,215)   | 4,17<br>[-33,3; 75,0]   |
| Zyklus 7, Tag 1            | 7/8<br>(87,5)             | 71,43<br>(23,987)  | 75,00<br>[25,0; 100,0] | 7                       | 2,38<br>(42,414)   | 0,00<br>[-66,7; 66,7]   |
| Zyklus 8, Tag 1            | 5/7<br>(71,4)             | 71,67<br>(25,413)  | 75,00<br>[41,7; 100,0] | 5                       | 3,33<br>(40,225)   | 16,67<br>[-50,0; 50,0]  |
| Zyklus 9, Tag 1            | 5/7<br>(71,4)             | 63,33<br>(28,013)  | 66,67<br>[25,0; 100,0] | 5                       | -5,00<br>(42,736)  | -8,33<br>[-50,0; 50,0]  |
| Zyklus 10, Tag 1           | 4/7<br>(57,1)             | 66,67<br>(34,021)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 4                       | -6,25<br>(53,305)  | -20,83<br>[-50,0; 66,7] |
| Zyklus 11, Tag 1           | 6/7<br>(85,7)             | 75,00<br>(25,820)  | 79,17<br>[41,7; 100,0] | 6                       | 6,94<br>(40,626)   | 12,50<br>[-41,7; 66,7]  |
| Zyklus 12, Tag 1           | 5/7<br>(71,4)             | 65,00<br>(38,370)  | 66,67<br>[8,3; 100,0]  | 5                       | -11,67<br>(45,108) | 0,00<br>[-83,3; 25,0]   |
| <b>kognitive Funktion</b>  |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline                   | 10/10<br>(100)            | 73,33<br>(16,102)  | 75,00<br>[50,0; 100,0] | -                       |                    |                         |
| Zyklus 2, Tag 1            | 9/10<br>(90,0)            | 85,19<br>(17,568)  | 83,33<br>[50,0; 100,0] | 9                       | 12,96<br>(23,241)  | 16,67<br>[-16,7; 50,0]  |
| Zyklus 3, Tag 1            | 8/9<br>(88,9)             | 87,50<br>(11,785)  | 83,33<br>[66,7; 100,0] | 8                       | 14,58<br>(18,767)  | 8,33<br>[0,0; 50,0]     |

| Datenschnitt            | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                        |                         |                    |                         |
|-------------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|                         | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   | Veränderung zu Baseline |                    |                         |
|                         |                           |                    |                        | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]    |
| Zyklus 4, Tag 1         | 9/9<br>(100)              | 85,19<br>(15,466)  | 83,33<br>[66,7; 100,0] | 9                       | 11,11<br>(20,412)  | 0,00<br>[-16,7; 50,0]   |
| Zyklus 5, Tag 1         | 7/8<br>(87,5)             | 73,81<br>(21,207)  | 66,67<br>[50,0; 100,0] | 7                       | -2,38<br>(17,817)  | 0,00<br>[-33,3; 16,7]   |
| Zyklus 6, Tag 1         | 8/8<br>(100)              | 87,50<br>(11,785)  | 83,33<br>[66,7; 100,0] | 8                       | 14,58<br>(16,517)  | 16,67<br>[0,0; 50,0]    |
| Zyklus 7, Tag 1         | 7/8<br>(87,5)             | 73,81<br>(18,898)  | 66,67<br>[50,0; 100,0] | 7                       | 0,00<br>(27,217)   | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 8, Tag 1         | 5/7<br>(71,4)             | 86,67<br>(13,944)  | 83,33<br>[66,7; 100,0] | 5                       | 10,00<br>(25,276)  | 0,00<br>[-16,7; 50,0]   |
| Zyklus 9, Tag 1         | 5/7<br>(71,4)             | 80,00<br>(13,944)  | 83,33<br>[66,7; 100,0] | 5                       | 3,33<br>(27,386)   | 0,00<br>[-16,7; 50,0]   |
| Zyklus 10, Tag 1        | 4/7<br>(57,1)             | 79,17<br>(31,549)  | 91,67<br>[33,3; 100,0] | 4                       | 8,33<br>(44,096)   | 16,67<br>[-50,0; 50,0]  |
| Zyklus 11, Tag 1        | 6/7<br>(85,7)             | 80,56<br>(19,484)  | 83,33<br>[50,0; 100,0] | 6                       | 8,33<br>(25,276)   | 8,33<br>[-33,3; 33,3]   |
| Zyklus 12, Tag 1        | 5/7<br>(71,4)             | 73,33<br>(34,561)  | 83,33<br>[16,7; 100,0] | 5                       | -3,33<br>(38,006)  | 0,00<br>[-66,7; 33,3]   |
| <b>soziale Funktion</b> |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline                | 10/10<br>(100)            | 56,67<br>(32,584)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                         |
| Zyklus 2, Tag 1         | 9/10<br>(90,0)            | 74,07<br>(31,304)  | 83,33<br>[33,3; 100,0] | 9                       | 22,22<br>(36,324)  | 33,33<br>[-33,3; 66,7]  |
| Zyklus 3, Tag 1         | 8/9<br>(88,9)             | 72,92<br>(23,465)  | 75,00<br>[33,3; 100,0] | 8                       | 20,83<br>(26,352)  | 25,00<br>[-16,7; 66,7]  |
| Zyklus 4, Tag 1         | 9/9<br>(100)              | 75,93<br>(22,222)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 9                       | 18,52<br>(28,191)  | 0,00<br>[-16,7; 66,7]   |
| Zyklus 5, Tag 1         | 7/8<br>(87,5)             | 73,81<br>(23,288)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 7                       | 16,67<br>(28,868)  | 0,00<br>[-16,7; 66,7]   |
| Zyklus 6, Tag 1         | 8/8<br>(100)              | 68,75<br>(24,296)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 8                       | 16,67<br>(47,975)  | 16,67<br>[-50,0; 66,7]  |
| Zyklus 7, Tag 1         | 7/8<br>(87,5)             | 66,67<br>(25,459)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 7                       | 11,90<br>(34,311)  | 0,00<br>[-33,3; 66,7]   |
| Zyklus 8, Tag 1         | 5/7<br>(71,4)             | 66,67<br>(23,570)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 5                       | 3,33<br>(44,721)   | 0,00<br>[-66,7; 50,0]   |
| Zyklus 9, Tag 1         | 5/7<br>(71,4)             | 70,00<br>(27,386)  | 83,33<br>[33,3; 100,0] | 5                       | 6,67<br>(50,827)   | 16,67<br>[-66,7; 66,7]  |
| Zyklus 10, Tag 1        | 4/7<br>(57,1)             | 62,50<br>(43,833)  | 75,00<br>[0,0; 100,0]  | 4                       | 8,33<br>(78,764)   | 33,33<br>[-100,0; 66,7] |

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

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                        |                         |                    |                         |
|---|---------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|   | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   | Veränderung zu Baseline |                    |                         |
|   |                           |                    |                        | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]    |
| Zyklus 11, Tag 1  | 6/7<br>(85,7)             | 69,44<br>(32,347)  | 75,00<br>[16,7; 100,0] | 6                       | 22,22<br>(55,444)  | 33,33<br>[-83,3; 66,7]  |
| Zyklus 12, Tag 1  | 5/7<br>(71,4)             | 70,00<br>(34,157)  | 66,67<br>[16,7; 100,0] | 5                       | 16,67<br>(62,361)  | 33,33<br>[-83,3; 66,7]  |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety Population (N = 79)</b> |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| <b>globaler Gesundheitsstatus</b>   |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline  | 70/77<br>(90,9)           | 39,05<br>(24,596)  | 33,33<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                         |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup>   | 56/67<br>(83,6)           | 53,57<br>(20,588)  | 58,33<br>[16,7; 100,0] | 52                      | 13,14<br>(22,284)  | 8,33<br>[-25,0; 83,3]   |
| Zyklus 2, Tag 1   | 66/75<br>(88,0)           | 56,06<br>(21,560)  | 62,50<br>[0,0; 91,7]   | 63                      | 15,21<br>(25,904)  | 8,33<br>[-33,3; 91,7]   |
| Zyklus 3, Tag 1   | 60/72<br>(83,3)           | 60,00<br>(17,002)  | 66,67<br>[25,0; 83,3]  | 58                      | 17,96<br>(28,732)  | 16,67<br>[-66,7; 83,3]  |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 67,59<br>(21,427)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 9                       | 24,07<br>(40,062)  | 41,67<br>[-33,3; 66,7]  |
| Zyklus 5, Tag 1   | 50/67<br>(74,6)           | 54,33<br>(21,576)  | 50,00<br>[0,0; 100,0]  | 47                      | 14,36<br>(32,026)  | 16,67<br>[-100,0; 83,3] |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 69,79<br>(17,216)  | 66,67<br>[50,0; 100,0] | 8                       | 31,25<br>(33,556)  | 41,67<br>[-25,0; 66,7]  |
| Zyklus 7, Tag 1   | 43/56<br>(76,8)           | 59,30<br>(17,176)  | 58,33<br>[16,7; 100,0] | 40                      | 18,96<br>(30,311)  | 25,00<br>[-33,3; 83,3]  |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 58,33<br>(36,324)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 5                       | 25,00<br>(36,324)  | 16,67<br>[-16,7; 66,7]  |
| Zyklus 9; Tag 1   | 33/46<br>(71,7)           | 53,28<br>(22,042)  | 58,33<br>[0,0; 100,0]  | 30                      | 16,39<br>(28,406)  | 8,33<br>[-58,3; 83,3]   |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup>   | 4/41<br>(9,8)             | 50,00<br>(34,021)  | 62,50<br>[0,0; 75,0]   | 4                       | 25,00<br>(32,632)  | 29,17<br>[-16,7; 58,3]  |
| Zyklus 11, Tag 1  | 27/38<br>(71,1)           | 54,94<br>(21,958)  | 58,33<br>[0,0; 100,0]  | 23                      | 20,65<br>(29,288)  | 16,67<br>[-33,3; 75,0]  |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup>   | 5/38<br>(13,2)            | 70,00<br>(39,791)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]  | 5                       | 36,67<br>(31,513)  | 50,00<br>[-16,7; 58,3]  |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup>   | 18/34<br>(52,9)           | 68,06<br>(14,921)  | 70,83<br>[41,7; 83,3]  | 16                      | 32,29<br>(35,208)  | 45,83<br>[-41,7; 83,3]  |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup>   | 11/25<br>(44,0)           | 59,85<br>(18,936)  | 66,67<br>[8,3; 75,0]   | 10                      | 25,00<br>(34,471)  | 29,17<br>[-33,3; 66,7]  |
| <b>körperliche Funktion</b>   |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline  | 70/77<br>(90,9)           | 56,10<br>(26,967)  | 60,00<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                         |

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                        |                         |                    |                         |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|                               | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   | Veränderung zu Baseline |                    |                         |
|                               |                           |                    |                        | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]    |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup> | 56/67<br>(83,6)           | 65,71<br>(24,402)  | 73,33<br>[0,0; 100,0]  | 52                      | 8,85<br>(15,605)   | 6,67<br>[-20,0; 53,3]   |
| Zyklus 2, Tag 1               | 66/75<br>(88,0)           | 65,66<br>(26,852)  | 73,33<br>[0,0; 100,0]  | 63                      | 8,15<br>(20,336)   | 0,00<br>[-33,3; 73,3]   |
| Zyklus 3, Tag 1               | 60/72<br>(83,3)           | 70,78<br>(22,199)  | 73,33<br>[13,3; 100,0] | 58                      | 9,08<br>(20,470)   | 6,67<br>[-26,7; 73,3]   |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 81,48<br>(16,592)  | 86,67<br>[53,3; 100,0] | 9                       | 20,00<br>(22,361)  | 13,33<br>[-6,7; 60,0]   |
| Zyklus 5, Tag 1               | 50/67<br>(74,6)           | 68,67<br>(24,141)  | 70,00<br>[13,3; 100,0] | 47                      | 9,79<br>(24,744)   | 13,33<br>[-33,3; 73,3]  |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 69,17<br>(28,936)  | 73,33<br>[33,3; 100,0] | 8                       | 10,00<br>(20,778)  | 13,33<br>[-20,0; 40,0]  |
| Zyklus 7, Tag 1               | 43/56<br>(76,8)           | 67,13<br>(21,001)  | 66,67<br>[26,7; 100,0] | 40                      | 9,83<br>(25,797)   | 6,67<br>[-40,0; 66,7]   |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 68,00<br>(31,763)  | 80,00<br>[20,0; 100,0] | 5                       | 17,33<br>(26,499)  | 13,33<br>[-13,3; 53,3]  |
| Zyklus 9; Tag 1               | 33/46<br>(71,7)           | 68,89<br>(21,060)  | 73,33<br>[20,0; 100,0] | 30                      | 12,89<br>(24,381)  | 6,67<br>[-40,0; 66,7]   |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup> | 4/41<br>(9,8)             | 61,67<br>(35,434)  | 63,33<br>[20,0; 100,0] | 4                       | 10,00<br>(26,943)  | 3,33<br>[-13,3; 46,7]   |
| Zyklus 11, Tag 1              | 27/38<br>(71,1)           | 72,35<br>(23,801)  | 80,00<br>[13,3; 100,0] | 23                      | 17,97<br>(27,298)  | 13,33<br>[-33,3; 60,0]  |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup> | 5/38<br>(13,2)            | 78,67<br>(36,938)  | 93,33<br>[13,3; 100,0] | 5                       | 10,67<br>(23,851)  | 6,67<br>[-20,0; 46,7]   |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 18/34<br>(52,9)           | 77,78<br>(16,803)  | 80,00<br>[33,3; 100,0] | 16                      | 23,75<br>(30,789)  | 20,00<br>[-20,0; 66,7]  |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 11/25<br>(44,0)           | 75,15<br>(21,724)  | 86,67<br>[33,3; 100,0] | 10                      | 16,00<br>(29,681)  | 3,33<br>[-26,7; 60,0]   |
| <b>Rollenfunktion</b>         |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline                      | 70/77<br>(90,9)           | 45,48<br>(32,218)  | 50,00<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                         |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup> | 56/67<br>(83,6)           | 53,87<br>(30,317)  | 58,33<br>[0,0; 100,0]  | 52                      | 7,37<br>(20,982)   | 0,00<br>[-33,3; 66,7]   |
| Zyklus 2, Tag 1               | 66/75<br>(88,0)           | 58,84<br>(29,267)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 63                      | 11,64<br>(30,029)  | 0,00<br>[-66,7; 100,0]  |
| Zyklus 3, Tag 1               | 60/72<br>(83,3)           | 63,61<br>(29,511)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 58                      | 12,36<br>(29,046)  | 0,00<br>[-50,0; 66,7]   |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 72,22<br>(26,352)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 9                       | 25,93<br>(47,222)  | 33,33<br>[-33,3; 100,0] |

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

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                        |                         |                    |                         |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|                               | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   | Veränderung zu Baseline |                    |                         |
|                               |                           |                    |                        | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]    |
| Zyklus 5, Tag 1               | 50/67<br>(74,6)           | 50,67<br>(30,297)  | 50,00<br>[0,0; 100,0]  | 47                      | 7,80<br>(36,091)   | 0,00<br>[-66,7; 83,3]   |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 58,33<br>(34,503)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 8                       | 14,58<br>(30,129)  | 8,33<br>[-33,3; 66,7]   |
| Zyklus 7, Tag 1               | 43/56<br>(76,8)           | 59,30<br>(23,933)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 40                      | 13,75<br>(34,362)  | 16,67<br>[-50,0; 83,3]  |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 70,00<br>(41,500)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]  | 5                       | 20,00<br>(13,944)  | 16,67<br>[0,0; 33,3]    |
| Zyklus 9; Tag 1               | 33/46<br>(71,7)           | 56,06<br>(31,130)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 30                      | 12,22<br>(32,734)  | 16,67<br>[-66,7; 66,7]  |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup> | 4/41<br>(9,8)             | 62,50<br>(47,871)  | 75,00<br>[0,0; 100,0]  | 4                       | 29,17<br>(28,464)  | 25,00<br>[0,0; 66,7]    |
| Zyklus 11, Tag 1              | 27/38<br>(71,1)           | 61,11<br>(33,333)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 23                      | 22,46<br>(37,135)  | 16,67<br>[-33,3; 100,0] |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup> | 5/38<br>(13,2)            | 66,67<br>(40,825)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 5                       | 30,00<br>(24,721)  | 33,33<br>[0,0; 66,7]    |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 18/34<br>(52,9)           | 65,74<br>(23,201)  | 66,67<br>[16,7; 100,0] | 16                      | 29,17<br>(36,260)  | 16,67<br>[-33,3; 83,3]  |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 11/25<br>(44,0)           | 66,67<br>(29,814)  | 66,67<br>[16,7; 100,0] | 10                      | 21,67<br>(41,611)  | 16,67<br>[-50,0; 83,3]  |
| <b>emotionale Funktion</b>    |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline                      | 70/77<br>(90,9)           | 62,98<br>(27,017)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                         |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup> | 56/67<br>(83,6)           | 68,45<br>(23,980)  | 66,67<br>[25,0; 100,0] | 52                      | 5,61<br>(20,057)   | 0,00<br>[-50,0; 66,7]   |
| Zyklus 2, Tag 1               | 66/75<br>(88,0)           | 71,97<br>(23,188)  | 75,00<br>[25,0; 100,0] | 63                      | 7,54<br>(24,120)   | 0,00<br>[-58,3; 66,7]   |
| Zyklus 3, Tag 1               | 60/72<br>(83,3)           | 73,52<br>(20,332)  | 75,00<br>[16,7; 100,0] | 58                      | 8,67<br>(21,555)   | 8,33<br>[-33,3; 58,3]   |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 85,19<br>(16,017)  | 83,33<br>[58,3; 100,0] | 9                       | 14,81<br>(21,960)  | 8,33<br>[-16,7; 58,3]   |
| Zyklus 5, Tag 1               | 50/67<br>(74,6)           | 69,67<br>(25,960)  | 70,83<br>[8,3; 100,0]  | 47                      | 8,51<br>(24,665)   | 8,33<br>[-41,7; 66,7]   |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 81,25<br>(23,884)  | 91,67<br>[41,7; 100,0] | 8                       | 8,33<br>(34,215)   | 4,17<br>[-33,3; 75,0]   |
| Zyklus 7, Tag 1               | 43/56<br>(76,8)           | 69,77<br>(22,932)  | 75,00<br>[16,7; 100,0] | 40                      | 6,46<br>(26,114)   | 8,33<br>[-66,7; 66,7]   |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 71,67<br>(25,413)  | 75,00<br>[41,7; 100,0] | 5                       | 3,33<br>(40,225)   | 16,67<br>[-50,0; 50,0]  |

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

| Datenschnitt                  | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                        |                         |                    |                         |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|                               | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   | Veränderung zu Baseline |                    |                         |
|                               |                           |                    |                        | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]    |
| Zyklus 9; Tag 1               | 33/46<br>(71,7)           | 68,43<br>(25,495)  | 66,67<br>[16,7; 100,0] | 30                      | 5,56<br>(25,553)   | 0,00<br>[-50,0; 50,0]   |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup> | 4/41<br>(9,8)             | 66,67<br>(34,021)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 4                       | -6,25<br>(53,305)  | -20,83<br>[-50,0; 66,7] |
| Zyklus 11, Tag 1              | 27/38<br>(71,1)           | 70,06<br>(23,825)  | 75,00<br>[25,0; 100,0] | 23                      | 9,78<br>(25,704)   | 8,33<br>[-41,7; 66,7]   |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup> | 5/38<br>(13,2)            | 65,00<br>(38,370)  | 66,67<br>[8,3; 100,0]  | 5                       | -11,67<br>(45,108) | 0,00<br>[-83,3; 25,0]   |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup> | 18/34<br>(52,9)           | 81,02<br>(21,160)  | 87,50<br>[33,3; 100,0] | 16                      | 21,88<br>(24,509)  | 25,00<br>[-16,7; 66,7]  |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup> | 11/25<br>(44,0)           | 68,94<br>(18,292)  | 66,67<br>[50,0; 100,0] | 10                      | 17,50<br>(23,717)  | 8,33<br>[-8,3; 50,0]    |
| <b>kognitive Funktion</b>     |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline                      | 70/77<br>(90,9)           | 73,33<br>(24,475)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                         |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup> | 56/67<br>(83,6)           | 77,08<br>(24,322)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]  | 52                      | 1,28<br>(13,943)   | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 2, Tag 1               | 66/75<br>(88,0)           | 73,74<br>(22,845)  | 83,33<br>[16,7; 100,0] | 63                      | 1,06<br>(20,494)   | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 3, Tag 1               | 60/72<br>(83,3)           | 76,67<br>(23,004)  | 83,33<br>[0,0; 100,0]  | 58                      | 2,30<br>(20,099)   | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 85,19<br>(15,466)  | 83,33<br>[66,7; 100,0] | 9                       | 11,11<br>(20,412)  | 0,00<br>[-16,7; 50,0]   |
| Zyklus 5, Tag 1               | 50/67<br>(74,6)           | 71,00<br>(26,257)  | 75,00<br>[0,0; 100,0]  | 47                      | -1,06<br>(19,783)  | 0,00<br>[-50,0; 50,0]   |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 87,50<br>(11,785)  | 83,33<br>[66,7; 100,0] | 8                       | 14,58<br>(16,517)  | 16,67<br>[0,0; 50,0]    |
| Zyklus 7, Tag 1               | 43/56<br>(76,8)           | 69,77<br>(23,920)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 40                      | 0,42<br>(22,798)   | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 86,67<br>(13,944)  | 83,33<br>[66,7; 100,0] | 5                       | 10,00<br>(25,276)  | 0,00<br>[-16,7; 50,0]   |
| Zyklus 9; Tag 1               | 33/46<br>(71,7)           | 65,66<br>(25,324)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 30                      | -4,44<br>(23,947)  | -16,67<br>[-50,0; 50,0] |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup> | 4/41<br>(9,8)             | 79,17<br>(31,549)  | 91,67<br>[33,3; 100,0] | 4                       | 8,33<br>(44,096)   | 16,67<br>[-50,0; 50,0]  |
| Zyklus 11, Tag 1              | 27/38<br>(71,1)           | 67,28<br>(29,772)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 23                      | 0,00<br>(22,473)   | 0,00<br>[-33,3; 50,0]   |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup> | 5/38<br>(13,2)            | 73,33<br>(34,561)  | 83,33<br>[16,7; 100,0] | 5                       | -3,33<br>(38,006)  | 0,00<br>[-66,7; 33,3]   |

| Datenschnitt  | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                        |                         |                    |                         |
|---|---------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
|   | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]   | Veränderung zu Baseline |                    |                         |
|   |                           |                    |                        | n                       | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max]    |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup>   | 18/34<br>(52,9)           | 65,74<br>(29,413)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 16                      | -1,04<br>(22,335)  | 0,00<br>[-50,0; 50,0]   |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup>   | 11/25<br>(44,0)           | 65,15<br>(25,226)  | 66,67<br>[16,7; 100,0] | 10                      | -1,67<br>(21,445)  | -8,33<br>[-33,3; 33,3]  |
| <b>soziale Funktion</b>   |                           |                    |                        |                         |                    |                         |
| Baseline  | 70/77<br>(90,9)           | 52,38<br>(31,506)  | 50,00<br>[0,0; 100,0]  | -                       |                    |                         |
| Zyklus 1, Tag 15 <sup>b</sup>   | 56/67<br>(83,6)           | 65,48<br>(29,449)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 52                      | 12,50<br>(27,192)  | 16,67<br>[-50,0; 66,7]  |
| Zyklus 2, Tag 1   | 66/75<br>(88,0)           | 67,42<br>(27,955)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 63                      | 14,55<br>(31,465)  | 16,67<br>[-33,3; 100,0] |
| Zyklus 3, Tag 1   | 60/72<br>(83,3)           | 66,67<br>(27,956)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 58                      | 11,78<br>(25,172)  | 0,00<br>[-50,0; 83,3]   |
| Zyklus 4, Tag 1 <sup>c</sup>  | 9/70<br>(12,9)            | 75,93<br>(22,222)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 9                       | 18,52<br>(28,191)  | 0,00<br>[-16,7; 66,7]   |
| Zyklus 5, Tag 1   | 50/67<br>(74,6)           | 62,67<br>(24,643)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 47                      | 13,12<br>(30,680)  | 16,67<br>[-50,0; 66,7]  |
| Zyklus 6, Tag 1 <sup>c</sup>  | 8/59<br>(13,6)            | 68,75<br>(24,296)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 8                       | 16,67<br>(47,975)  | 16,67<br>[-50,0; 66,7]  |
| Zyklus 7, Tag 1   | 43/56<br>(76,8)           | 64,34<br>(25,350)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 40                      | 17,08<br>(31,911)  | 16,67<br>[-50,0; 66,7]  |
| Zyklus 8, Tag 1 <sup>c</sup>  | 5/48<br>(10,4)            | 66,67<br>(23,570)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 5                       | 3,33<br>(44,721)   | 0,00<br>[-66,7; 50,0]   |
| Zyklus 9; Tag 1   | 33/46<br>(71,7)           | 66,16<br>(26,512)  | 66,67<br>[16,7; 100,0] | 30                      | 16,11<br>(29,518)  | 16,67<br>[-66,7; 66,7]  |
| Zyklus 10, Tag 1 <sup>c</sup>   | 4/41<br>(9,8)             | 62,50<br>(43,833)  | 75,00<br>[0,0; 100,0]  | 4                       | 8,33<br>(78,764)   | 33,33<br>[-100,0; 66,7] |
| Zyklus 11, Tag 1  | 27/38<br>(71,1)           | 65,43<br>(29,931)  | 66,67<br>[0,0; 100,0]  | 23                      | 19,57<br>(40,717)  | 16,67<br>[-83,3; 100,0] |
| Zyklus 12, Tag 1 <sup>c</sup>   | 5/38<br>(13,2)            | 70,00<br>(34,157)  | 66,67<br>[16,7; 100,0] | 5                       | 16,67<br>(62,361)  | 33,33<br>[-83,3; 66,7]  |
| Zyklus 14, Tag 1 <sup>b</sup>   | 18/34<br>(52,9)           | 75,00<br>(22,324)  | 83,33<br>[33,3; 100,0] | 16                      | 34,38<br>(34,140)  | 33,33<br>[-16,7; 100,0] |
| Zyklus 17, Tag 1 <sup>b</sup>   | 11/25<br>(44,0)           | 72,73<br>(22,697)  | 66,67<br>[33,3; 100,0] | 10                      | 21,67<br>(33,380)  | 33,33<br>[-33,3; 66,7]  |
| <p>a: N<sup>1</sup> entspricht der Anzahl an Patienten aus der Safety-Population, die zum jeweiligen Zyklus unter Behandlung waren.</p> <p>b: Für Zyklus 1, Tag 15, Zyklus 14 Tag 1 und Zyklus 17 Tag 1 liegen ausschließlich Daten der PATHFINDER-Studie (N = 67) vor.</p> <p>c: Für Zyklus 4 Tag 1, Zyklus 6 Tag 1, Zyklus 8 Tag 1, Zyklus 10 Tag 1 und Zyklus 12 Tag 1 liegen ausschließlich Daten der EXPLORER-Studie (N = 10) vor.</p> |                           |                    |                        |                         |                    |                         |



| Datenschnitt   | Avapritinib (200 mg/Tag)  |                    |                      |                         |                    |
|--|---------------------------|--------------------|----------------------|-------------------------|--------------------|
|  | n/N <sup>1 a</sup><br>(%) | Mittelwert<br>(SD) | Median<br>[Min; Max] | Veränderung zu Baseline |                    |
|  |                           |                    |                      | n                       | Mittelwert<br>(SD) |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [14]: Tabelle 35.2.11.1, 35.2.11.2 und 35.2.11.1a<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert, |                           |                    |                      |                         |                    |

Die Rücklaufquoten sind für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte des Instrumentes EORTC QLQ-C30 dargestellt. Die Rücklaufquote liegt für die Erhebung zu Baseline für alle Funktionsskalen sowie die Erhebung des globalen Gesundheitsstatus bei 89,6 %. Im weiteren Verlauf liegt die Rücklaufquote bis zu Zyklus 9 Tag 1 jederzeit oberhalb von 71 %. Von Zyklus 11 Tag 1 bis zu Zyklus 17 Tag 1 sinkt die Rücklaufquote auf 55,0 % (Tabelle 4-131).

Ein höherer Score in einer Funktionsskala oder dem globalen Gesundheitsstatus (Skala: 1 - 100) impliziert ein höheres Level an Lebensqualität. Der globale Gesundheitsstatus zeigte laut Bewertung durch die Patienten unter der Behandlung mit Avapritinib über alle 17 Behandlungszyklen eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline. Die mittlere Verbesserung lag zwischen 11,46 und 32,29 Punkten. Die stärkste Verbesserung im Vergleich zu Baseline wurde in Zyklus 14 erreicht (Tabelle 4-131).

Sowohl für die körperliche Funktion, die Rollenfunktion, die emotionale Funktion als auch für die soziale Funktion zeigten sich laut der Bewertung der Patienten unter Behandlung mit Avapritinib ein Trend in Richtung Verbesserung der Funktionen in allen Domänen. Die körperliche Funktion wurde im Mittel zwischen 6,79 und 23,75 Punkten besser als zu Baseline bewertet, wobei die größte Verbesserung in Zyklus 14 aufgetreten ist. Die Mittelwerte der Rollenfunktion lagen während der Behandlung zwischen 48,84 bis 66,67 Punkten. Die stärkste Verbesserung im Vergleich zu Baseline wurde in Zyklus 14 beschrieben, diese betrug im Mittel 29,71 Punkte. Die emotionale Funktion hat sich innerhalb der 17 Behandlungszyklen im Mittel zwischen 5,61 und 21,88 Punkten verbessert. Die stärkste Verbesserung im Vergleich zu Baseline wurde in Zyklus 14 erreicht. Für die soziale Funktion zeigte sich eine mittlere Verbesserung zwischen 10,33 und 34,38 Punkten im Vergleich zu Baseline, wobei die stärkste Verbesserung in Zyklus 14 auftrat (Tabelle 4-131).

Für die kognitive Funktion wurde unter Behandlung mit Avapritinib innerhalb der 17 Behandlungszyklen teils eine geringfügige Verbesserung um bis zu 1,28 Punkte aber auch eine Verschlechterung um bis zu 6,00 Punkte beobachtet (Tabelle 4-131).

### Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt, was sich in einer Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus, der körperlichen Funktion, der Rollenfunktion, der emotionalen Funktion und der sozialen Funktion sowie einer geringfügigen Verbesserung der kognitiven Funktion zeigt.

#### 4.3.2.3.3.4 Sicherheit – weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-132: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Operationalisierung  |
|--|--|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b> |  |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)                          | <p>Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels beim Menschen, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbedingt angesehen wird oder nicht. Ein UE (auch als unerwünschte Erfahrung bezeichnet) kann jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (z. B. ein anormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenhängt, ohne dass eine Beurteilung der Kausalität möglich ist. Ein UE kann 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 gilt jede Dosis, die höher ist als die vorgesehene Dosis [5]. Alle UE werden mit der MedDRA Version 18.1 kodiert. Der Schweregrad wird gemäß der NCI CTCAE Version 5.0, eingestuft [5, 13].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 1: mild, das Ereignis war für den Patienten spürbar, störte ihn jedoch nicht bei täglichen Aktivitäten.</li> <li>• Grad 2: moderat, das Ereignis beeinträchtigte die täglichen Aktivitäten, aber sprach auf eine symptomatische Therapie oder Ruhe an.</li> <li>• Grad 3: schwerwiegend, das Ereignis hat den Patienten, trotz symptomatischer Therapie, erheblich eingeschränkt tägliche Aktivitäten durchzuführen.</li> <li>• Grad 4: lebensbedrohlich, das Ereignis setzte den Patienten, zur Zeit des Ereignisses, einem Todesrisiko aus.</li> <li>• Grad 5: tödlich, das Ereignis führte zum Tod des Patienten.</li> </ul> <p>Ein Patient, bei dem mehrere UE unter demselben PT (SOC) auftreten, wird nur einmal für diesen PT (SOC) nach maximalem Schweregrad gezählt. Fehlende Informationen zur Schwere, Kausalität oder Outcome wurden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ eingestuft [16].</p> <p>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 [5].</p> <p>Die Krankheitsprogression wurde in der PATHFINDER nicht als UE (oder SUE) oder Todesursache gewertet. Stattdessen wurden die UE (oder SUE), die als Komplikationen des Krankheitsverlaufs betrachtet wurden, berichtet. Lagen jedoch keine spezifischen Komplikationen der Krankheitsprogression vor, die die klinischen Beobachtungen erklären, so wurde die Krankheitsprogression als UE, SUE oder Todesursache angegeben [5, 6].</p> <p>Alle intrakraniellen Blutungen sollten als SUE gemeldet werden. Andere wichtige medizinische Ereignisse die als SUE zu melden waren, waren intensive Behandlungen in der Notaufnahme oder zu Hause wegen allergischen Bronchospasmus, Blutanomalien oder Krämpfen, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten, sowie die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder eines Drogenmissbrauchs [6].</p> <p>Ein SUE ist als jegliches Ereignis definiert, dass die folgenden Kriterien erfüllt [5]:</p> |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• lebensbedrohlich <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ein UE ist lebensbedrohlich, wenn bei dem Patienten durch das Ereignis unmittelbar Todesgefahr bestand (d. h. es handelt 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.</li> </ul> </li> <li>• stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern, sollten als SUE betrachtet werden. Krankenhausaufenthalt für elektive Operationen oder klinische Routineverfahren, die nicht auf ein UE zurückzuführen sind (z. B. eine elektive Operation aufgrund einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich nicht verschlechtert hat), müssen nicht als UE oder SUE betrachtet werden. Wenn während des Eingriffs etwas Unerwartetes gemeldet wird, muss dieses Ereignis als UE gemeldet werden, entweder als "schwerwiegend" oder "nicht schwerwiegend" gemäß den üblichen Kriterien.</li> <li>○ Im Allgemeinen bedeutet ein Krankenhausaufenthalt, dass der Patient in einem Krankenhaus untergebracht wurde (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. Wenn Zweifel daran bestehen, ob ein Krankenhausaufenthalt stattgefunden hat oder notwendig war, sollte das UE als schwerwiegend eingestuft werden.</li> </ul> </li> <li>• dauerhafte oder erhebliche Behinderung/Invalidität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ein UE gilt als invalidisierend oder behindernd, wenn die Erfahrung zu einer erheblichen und/oder dauerhaften Beeinträchtigung der Fähigkeit des Patienten, normale Lebensfunktionen auszuführen, führt.</li> </ul> </li> <li>• angeborene Anomalien/Geburtsfehler bei den Nachkommen eines Patienten, der Avapritinib erhalten hat</li> <li>• Sonstiges: Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führten, nicht lebensbedrohlich waren, oder keinen Krankenhausaufenthalt erforderten, könnten 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ intrakranielle Blutungen</li> <li>○ intensive Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause bei allergischem Bronchospasmus</li> <li>○ Blutabnormalitäten oder Krämpfe, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten</li> <li>○ Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch</li> </ul> </li> </ul> <p>UE von besonderem Interesse werden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und der PTs zusammengefasst [13]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kognitive Effekte, bestehend aus vier PTs: kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie und eingeschränktes Erinnerungsvermögen</li> <li>• intrakranielle Blutungen, bestehend aus drei PTs: Hirnblutung, intrakranielle Blutung und subdurales Hämatom</li> </ul> |

| Studie                  | Operationalisierung   |
|-------------------------|---|
|                         | <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE von besonderem Interesse (jegliche kognitive Effekte, jegliche intrakranielle Blutungen und für jedes PT) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem ersten Tag der Einnahme von Avapritinib und dem Datum des ersten Auftretens eines UE von besonderem Interesse. Bei Patienten ohne UE von besonderem Interesse wird die Zeit bis zum ersten Auftreten mindestens nach Datum der letzten Studienmedikation + 30 Tage, Cut-Off Datum, Zeitpunkt des Todes, Datum des Studienendes zensiert [13].</p> <p>Todesfälle (UE CTCAE 5) werden während der aktiven Behandlungsphase und innerhalb von 30 Tagen nach dem letzten Datum der Studienbehandlung nach SOC und PT zusammengefasst [13].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>In der PATHFINDER-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die zwischen der Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftreten [13].</p> <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>In der PATHFINDER-Studie werden folgende Gesamtraten für die Safety-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche UE</li> <li>• nicht schwere UE (CTCAE <math>\leq 2</math>)</li> <li>• schwere UE (CTCAE <math>\geq 3</math>)</li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments führen</li> <li>• UE von besonderem Interesse (kognitive und intrakranielle Blutungen)</li> <li>• nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE <math>\leq 2</math>)</li> <li>• schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE <math>\geq 3</math>)</li> <li>• SUE von besonderem Interesse</li> </ul> <p>Für jegliche UE erfolgt zudem eine Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq 10\%</math>) UE nach SOC und PT. Für schwere UE und SUE erfolgt eine Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq 5\%</math>) UE nach SOC und PT. Für UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten, UE von besonderem Interesse, nicht schwere UE von besonderem Interesse, schwere UE von besonderem Interesse und SUE von besonderem Interesse erfolgt eine Detaildarstellung für alle SOC und PT. Auch hier erfolgt die Darstellung für die Safety-Population.</p> <p>Laut VerfO soll zudem eine zusätzliche Detaildarstellung der UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT erfolgen, wenn Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. In Abhängigkeit der Patientenzahl in den Studienarmen wurde die konservativere Schwelle gewählt, weshalb keine separate Darstellung für dieses Kriterium erfolgt.</p> <p>Auf eine separate Darstellung von erkrankungsbezogenen Ereignissen wird verzichtet, da es bei einer nicht Placebo-kontrollierten Studie, mit einem komplexen Erkrankungsbild wie bei der AdvSM nicht möglich ist zwischen einer Manifestation bzw. Verschlechterung der Erkrankung und Nebenwirkungen ausgelöst durch das zu bewertende Arzneimittel zu unterscheiden.</p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl an Patienten mit einem Ereignis (n) und der Anteil n/N in Prozent.</p> |
| EXPLORER (BLU-285-2101) | Ein UE ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels beim Menschen, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbedingt angesehen wird oder nicht. Ein UE (auch als unerwünschte Erfahrung bezeichnet) kann jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (z. B. ein  |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | <p>anormaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels zusammenhängt, ohne dass eine Beurteilung der Kausalität möglich ist. Ein UE kann 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 gilt jede Dosis, die höher ist als die vorgesehene Dosis [7]. Alle UE werden mit der MedDRA Version 18.1 kodiert. Der Schweregrad wird gemäß der NCI CTCAE Version 4.03, eingestuft [7, 16]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 1: mild, das Ereignis war für den Patienten spürbar, störte ihn jedoch nicht bei täglichen Aktivitäten.</li> <li>• Grad 2: moderat, das Ereignis beeinträchtigte die täglichen Aktivitäten, aber sprach auf eine symptomatische Therapie oder Ruhe an.</li> <li>• Grad 3: schwerwiegend, das Ereignis hat den Patienten, trotz symptomatischer Therapie, erheblich eingeschränkt tägliche Aktivitäten durchzuführen.</li> <li>• Grad 4: lebensbedrohlich, das Ereignis setzte den Patienten, zur Zeit des Ereignisses, einem Todesrisiko aus.</li> <li>• Grad 5: tödlich, das Ereignis führte zum Tod des Patienten.</li> </ul> <p>Ein Patient, bei dem mehrere UE unter demselben PT (SOC) auftreten, wird nur einmal für diesen PT (SOC) nach maximalem Schweregrad gezählt. Fehlende Informationen zur Schwere, Kausalität oder Outcome wurden nicht imputiert, sondern als „fehlend“ eingestuft [16].</p> <p>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 [8].</p> <p>Die Krankheitsprogression wurde in der EXPLORER nicht als UE (oder SUE) oder Todesursache gewertet. Stattdessen wurden die UE (oder SUE), die als Komplikationen des Krankheitsverlaufs betrachtet wurden, berichtet. Lagen jedoch keine spezifischen Komplikationen der Krankheitsprogression vor, die die klinischen Beobachtungen erklären, so wurde die Krankheitsprogression als UE, SUE oder Todesursache angegeben [8].</p> <p>Eine SUE ist als jegliches Ereignis definiert, dass die folgenden Kriterien erfüllt [7]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod</li> <li>• lebensbedrohlich <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ein UE ist lebensbedrohlich, wenn bei dem Patienten durch das Ereignis unmittelbar Todesgefahr bestand (d. h. es handelt 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.</li> </ul> </li> <li>• stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern, sollten als SUE betrachtet werden. Krankenhausaufenthalt für elektive Operationen oder klinische Routineverfahren, die nicht auf ein UE zurückzuführen sind (z. B. eine elektive Operation aufgrund einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich nicht verschlechtert hat), müssen nicht als UE oder SUE betrachtet werden. Wenn während des Eingriffs etwas Unerwartetes gemeldet wird, muss dieses Ereignis als UE gemeldet werden, entweder als "schwerwiegend" oder "nicht schwerwiegend" gemäß den üblichen Kriterien.</li> </ul> </li> </ul> |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Im Allgemeinen bedeutet ein Krankenhausaufenthalt, dass der Patient in einem Krankenhaus untergebracht wurde (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. Wenn Zweifel daran bestehen, ob ein Krankenhausaufenthalt stattgefunden hat oder notwendig war, sollte das UE als schwerwiegend eingestuft werden.</li> <li>• dauerhafte oder erhebliche Behinderung/Invalidität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ein UE gilt als invalidisierend oder behindernd, wenn die Erfahrung zu einer erheblichen und/oder dauerhaften Beeinträchtigung der Fähigkeit des Patienten, normale Lebensfunktionen auszuführen, führt.</li> </ul> </li> <li>• angeborene Anomalien/Geburtsfehler bei den Nachkommen eines Patienten, der Avapritinib erhalten hat</li> <li>• Sonstiges: Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führten, nicht lebensbedrohlich waren, oder keinen Krankenhausaufenthalt erforderten, könnten 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 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ intrakranielle Blutungen</li> <li>○ intensive Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause bei allergischem Bronchospasmus</li> <li>○ Blutabnormalitäten oder Krämpfe, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führten</li> <li>○ Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch</li> </ul> </li> </ul> <p>Alle intrakraniellen Blutungen sollten als SUE gemeldet werden [7].</p> <p>UE von besonderem Interesse werden anhand von Kategorien (kognitive Effekte und intrakranielle Blutungen) und PTs zusammengefasst [16]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kognitive Effekte, bestehend aus vier PTs: kognitive Störung, Verwirrheitszustand, Enzephalopathie und eingeschränktes Erinnerungsvermögen</li> <li>• intrakranielle Blutungen, bestehend aus drei PTs: Hirnblutung, intrakranielle Blutung, und subdurales Hämatom</li> </ul> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE von besonderem Interesse (jegliche kognitive Effekte, jegliche intrakranielle Blutungen und für jedes PT) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem ersten Tag der Einnahme von Avapritinib und dem Datum des ersten Auftretens eines UE von besonderem Interesse. Bei Patienten ohne UE von besonderem Interesse wird die Zeit bis zum ersten Auftreten mindestens nach Datum der letzten Studienmedikation + 30 Tage, Cut-Off Datum, Zeitpunkt des Todes, Datum des Studienendes zensiert [16].</p> <p>Todesfälle (UE CTCAE 5) werden während der aktiven Behandlungsphase und innerhalb von 30 Tagen nach dem letzten Datum der Studienbehandlung nach SOC und PT zusammengefasst [16].</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>In der EXPLORER-Studie sind jegliche UE definiert als UE, die während oder nach der Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auftreten, jegliches Ereignis, das als studienmedikamentenbezogen angesehen wird, unabhängig vom Anfangsdatum des Ereignisses, oder jegliches Ereignis, das bei Studienbeginn vorhanden ist, sich aber in seiner Intensität verschlimmert oder später vom Prüfarzt als studienmedikamentenbezogen angesehen wird [16].</p> |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | <p><u>Ergebnisdarstellung:</u></p> <p>In der EXPLORER-Studie werden folgende Gesamtraten für die Safety-Population dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jegliche UE</li> <li>• nicht schwere UE (CTCAE <math>\leq</math> 2)</li> <li>• schwere UE (CTCAE <math>\geq</math> 3)</li> <li>• SUE</li> <li>• UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments führen</li> <li>• UE von besonderem Interesse (kognitive und intrakranielle Blutungen)</li> <li>• nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE <math>\leq</math> 2)</li> <li>• schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE <math>\geq</math> 3)</li> <li>• SUE von besonderem Interesse</li> </ul> <p>Für jegliche UE erfolgt zudem eine Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq</math> 10 %) UE nach SOC und PT. Für schwere UE und SUE erfolgt eine Detaildarstellung der häufigsten (<math>\geq</math> 5 %) UE nach SOC und PT. Für UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten, UE von besonderem Interesse, nicht schwere UE von besonderem Interesse, schwere UE von besonderem Interesse und SUE von besonderem Interesse erfolgt eine Detaildarstellung für alle SOC und PT. Auch hier erfolgt die Darstellung für die Safety-Population.</p> <p>Laut Verfo soll zudem eine zusätzliche Detaildarstellung der UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT erfolgen, wenn Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. In Abhängigkeit der Patientenzahl in den Studienarmen wurde die konservativere Schwelle gewählt, weshalb keine separate Darstellung für dieses Kriterium erfolgt.</p> <p>Auf eine separate Darstellung von erkrankungsbezogenen Ereignissen wird verzichtet, da es bei einer nicht Placebo-kontrollierten Studie, mit einem komplexen Erkrankungsbild wie bei der AdvSM nicht möglich ist zwischen einer Manifestation bzw. Verschlechterung der Erkrankung und Nebenwirkungen ausgelöst durch das zu bewertende Arzneimittel zu unterscheiden.</p> <p>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population berichtet. Angegeben wird die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), die Anzahl an Patienten mit einem Ereignis (n) und der Anteil n/N in Prozent.</p> |

*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.*

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <b>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b>  |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
| PATHFINDER (BLU-285-2202)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| EXPLORER (BLU-285-2101)   | hoch <sup>a</sup>                     | nein <sup>b</sup>           | nein <sup>b</sup>                   | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| <p>a: Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt.</p> <p>b: Nicht zutreffend, da es sich bei der eingeschlossenen Studie um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

### Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### ***PATHFINDER & EXPLORER***

Bei der PATHFINDER und EXPLORER-Studie handelt es sich um einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studien, die gemäß dem 5. Kapitel der VerFO § 5 Abs. 6 einer Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) entsprechen und gemäß der Kategorisierung als potenziell hoch verzerrt gelten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns können keine Aussagen zur Verblindung der Endpunkterheber oder zum ITT-Prinzip gemacht werden.

Die Sicherheitsdaten wurden in der PATHFINDER und EXPLORER-Studie gemäß der MedDRA (Version 18.1) klassifizierten SOC und PT erhoben. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Studienprotokoll, der Studienbericht, das Nachberechnungsdokument, die Publikation zur Studie, der SAP sowie die Einträge in Datenbanken klinischer Studien stimmen in Bezug auf die berichteten Ergebnisse überein. Die Erhebung des Endpunkts ist somit als valide und das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

*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.*



#### 4.3.2.3.3.4.1.1 Übersicht über unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

##### PATHFINDER

Tabelle 4-134: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER)

|  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                                |
|--|--------------------------|--------------------------------|
|  | N                        | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population</b>                |                          |                                |
| <b>Datenschnitt 23. Juni 2020</b>                                  |                          |                                |
| jegliche UE  | 40                       | 40 (100,0)                     |
| milde UE (CTCAE = 1)   | 40                       | 5 (12,5)                       |
| moderate UE (CTCAE = 2)  | 40                       | 8 (20,0)                       |
| schwere UE (CTCAE = 3)   | 40                       | 20 (50,0)                      |
| lebensbedrohliche UE (CTCAE = 4)                                   | 40                       | 4 (10,0)                       |
| tödliche UE (CTCAE = 5)  | 40                       | 3 (7,5)                        |
| nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2)                                       | 40                       | 13 (32,5)                      |
| schwere UE (CTCAE ≥ 3)   | 40                       | 27 (67,5)                      |
| SUE  | 40                       | 16 (40,0)                      |
| UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten    | 40                       | 6 (15,0)                       |
| jegliche UE von besonderem Interesse                               | 40                       | 7 (17,5)                       |
| milde UE von besonderem Interesse (CTCAE = 1)                      | 40                       | 4 (10,0)                       |
| moderate UE von besonderem Interesse (CTCAE = 2)                   | 40                       | 1 (2,5)                        |
| schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE = 3)                    | 40                       | 1 (2,5)                        |
| lebensbedrohliche UE von besonderem Interesse (CTCAE = 4)          | 40                       | 1 (2,5)                        |
| tödliche UE von besonderem Interesse (CTCAE = 5)                   | 40                       | 0 (0,0)                        |
| nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE ≤ 2) <sup>c</sup> | 40                       | 5 (12,5)                       |
| schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE ≥ 3)                    | 40                       | 2 (5,0)                        |
| SUE von besonderem Interesse                                       | 40                       | 1 (2,5)                        |
| <b>Datenschnitt 20. April 2021</b>                                 |                          |                                |
| jegliche UE  | 67                       | 67 (100,0)                     |
| milde UE (CTCAE = 1)   | 67                       | 5 (7,5)                        |
| moderate UE (CTCAE = 2)  | 67                       | 14 (20,9)                      |
| schwere UE (CTCAE = 3)   | 67                       | 33 (49,3)                      |
| lebensbedrohliche UE (CTCAE = 4)                                   | 67                       | 8 (11,9)                       |
| tödliche UE (CTCAE = 5)  | 67                       | 7 (10,4)                       |
| nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2)                                       | 67                       | 19 (28,4)                      |

|  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                                |
|--|--------------------------|--------------------------------|
|  | N                        | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>schwere UE (CTCAE <math>\geq</math> 3)</b>  | 67                       | 48 (71,6)                      |
| <b>SUE</b>   | 67                       | 27 (40,3)                      |
| <b>UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten</b>   | 67                       | 12 (17,9)                      |
| <b>jegliche UE von besonderem Interesse</b>  | 67                       | 13 (19,4)                      |
| <b>milde UE von besonderem Interesse (CTCAE = 1)</b>   | 67                       | 5 (7,5)                        |
| <b>moderate UE von besonderem Interesse (CTCAE = 2)</b>  | 67                       | 4 (6,0)                        |
| <b>schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE = 3)</b>   | 67                       | 3 (4,5)                        |
| <b>lebensbedrohliche UE von besonderem Interesse (CTCAE = 4)</b>   | 67                       | 1 (1,5)                        |
| <b>tödliche UE von besonderem Interesse (CTCAE = 5)</b>  | 67                       | 0 (0,0)                        |
| <b>nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE <math>\leq</math> 2)<sup>c</sup></b>   | 67                       | 9 (13,4)                       |
| <b>schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE <math>\geq</math> 3)</b>   | 67                       | 4 (6,0)                        |
| <b>SUE von besonderem Interesse</b>  | 67                       | 1 (1,5)                        |
| <p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Wenn bei einem Patienten mehrere Ereignisse desselben Schweregrads oder Outcomes auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro Schweregrad bzw. Outcome gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>c: Trat bei einem Patienten zusätzlich zu einem UE von besonderem Interesse CTCAE <math>\leq</math> 2 ein UE von besonderem Interesse CTCAE <math>\geq</math> 3 auf, wird der Patient unter dem Schweregrad CTCAE <math>\geq</math> 3 gezählt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabellen T35.3.3.1.1 und T35.3.3.1.2.3 und T35.3.3.2.1.2.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |                                |

Bei allen 67 Patienten (100 %) in der Safety-Population mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich, trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Bei 62 Patienten (92,5 %) wurden die UEs als behandlungsbedingt bewertet. Bei 19 Patienten (28,4 %) traten nicht schwere (CTCAE  $\leq$  2) und bei 48 Patienten (71,6 %) schwere UE auf. SUE traten bei 27 von 67 Patienten (40,3 %) auf, wobei die SUEs bei acht Patienten (11,9 %) als behandlungsbedingt bewertet wurden (Tabelle 4-134 und [15]).

Bei zwölf der 67 Patienten (17,9 %) führten UE zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments. Diese wurden bei drei Patienten (4,5 %) als behandlungsbedingt eingestuft. Bei sieben Patienten (10,4 %) führte ein UE zum Tod, wobei die UEs bei keinem Patienten als behandlungsbedingt eingestuft wurden (Tabelle 4-134 und [15]).

UE von besonderem Interesse traten bei 13 Patienten (19,4 %) in Erscheinung. Dabei traten bei neun Patienten (13,4 %) nicht schwere (CTCAE  $\leq$  2) und bei vier Patienten (6,0 %) schwere UE von besonderem Interesse auf. SUE von besonderem Interesse traten bei einem Patienten (1,5 %) auf (Tabelle 4-134 und [15]).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Studiendesign und Studienpopulation) aufgeführt.

**EXPLORER**

Tabelle 4-135: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER)

|  | Avapritinib (200 mg/Tag) |                                |
|--|--------------------------|--------------------------------|
|  | N                        | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population</b>  |                          |                                |
| <b>Datenschnitt 20. April 2021</b>   |                          |                                |
| jegliche UE  | 12                       | 12 (100,0)                     |
| milde UE (CTCAE = 1)   | 12                       | 1 (8,3)                        |
| moderate UE (CTCAE = 2)  | 12                       | 2 (16,7)                       |
| schwere UE (CTCAE = 3)   | 12                       | 6 (50,0)                       |
| lebensbedrohliche UE (CTCAE = 4)   | 12                       | 3 (25,0)                       |
| tödliche UE (CTCAE = 5)  | 12                       | 0 (0,0)                        |
| nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2)   | 12                       | 3 (25,0)                       |
| schwere UE (CTCAE ≥ 3)   | 12                       | 9 (75,0)                       |
| SUE  | 12                       | 5 (41,7)                       |
| UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten  | 12                       | 0 (0,0)                        |
| jegliche UE von besonderem Interesse   | 12                       | 4 (33,3)                       |
| milde UE von besonderem Interesse (CTCAE = 1)  | 12                       | 4 (33,3)                       |
| moderate UE von besonderem Interesse (CTCAE = 2)   | 12                       | 0 (0,0)                        |
| schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE = 3)  | 12                       | 0 (0,0)                        |
| lebensbedrohliche UE von besonderem Interesse (CTCAE = 4)  | 12                       | 0 (0,0)                        |
| tödliche UE von besonderem Interesse (CTCAE = 5)   | 12                       | 0 (0,0)                        |
| nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE ≤ 2) <sup>c</sup>   | 12                       | 4 (33,3)                       |
| schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE ≥ 3)  | 12                       | 0 (0,0)                        |
| SUE von besonderem Interesse   | 12                       | 1 (8,3)                        |
| <p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Wenn bei einem Patienten mehrere Ereignisse desselben Schweregrads oder Outcomes auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro Schweregrad bzw. Outcome gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>c: Trat bei einem Patienten zusätzlich zu einem UE von besonderem Interesse CTCAE ≤ 2 ein UE von besonderem Interesse CTCAE ≥ 3 auf, wird der Patient unter dem Schweregrad CTCAE ≥ 3 gezählt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: T35.3.3.1.1 und T35.3.3.1.2.3 und T35.3.3.2.1.2</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |                                |

**Gepoolte Analyse (EXPLORER & PATHFINDER)**

Tabelle 4-136: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse)

|   | Avapritinib (200 mg/Tag) |                                |
|---|--------------------------|--------------------------------|
|   | N                        | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population</b>  |                          |                                |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>   |                          |                                |
| <b>jegliche UE</b>  | 79                       | 79 (100,0)                     |
| <b>milde UE (CTCAE = 1)</b>   | 79                       | 6 (7,6)                        |
| <b>moderate UE (CTCAE = 2)</b>  | 79                       | 16 (20,3)                      |
| <b>schwere UE (CTCAE = 3)</b>   | 79                       | 39 (49,4)                      |
| <b>lebensbedrohliche UE (CTCAE = 4)</b>   | 79                       | 11 (13,9)                      |
| <b>tödliche UE (CTCAE = 5)<sup>c</sup></b>  | 79                       | 7 (8,9)                        |
| <b>nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2)</b>   | 79                       | 22 (27,8)                      |
| <b>schwere UE (CTCAE ≥ 3)</b>   | 79                       | 57 (72,2)                      |
| <b>SUE</b>  | 79                       | 32 (40,5)                      |
| <b>UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten</b>  | 79                       | 12 (15,0)                      |
| <b>jegliche UE von besonderem Interesse</b>   | 79                       | 17 (21,5)                      |
| <b>milde UE von besonderem Interesse (CTCAE = 1)</b>  | 79                       | 9 (11,4)                       |
| <b>moderate UE von besonderem Interesse (CTCAE = 2)</b>   | 79                       | 4 (5,1)                        |
| <b>schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE = 3)</b>  | 79                       | 3 (3,8)                        |
| <b>lebensbedrohliche UE von besonderem Interesse (CTCAE = 4)</b>  | 79                       | 1 (1,3)                        |
| <b>tödliche UE von besonderem Interesse (CTCAE = 5)</b>   | 79                       | 0 (0,0)                        |
| <b>nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE ≤ 2)<sup>c</sup></b>  | 79                       | 13 (16,5)                      |
| <b>schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE ≥ 3)</b>  | 79                       | 4 (5,1)                        |
| <b>SUE von besonderem Interesse</b>   | 79                       | 2 (2,5)                        |
| <p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Wenn bei einem Patienten mehrere Ereignisse desselben Schweregrads oder Outcomes auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro Schweregrad bzw. Outcome gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>c: Trat bei einem Patienten zusätzlich zu einem UE von besonderem Interesse CTCAE ≤ 2 ein UE von besonderem Interesse CTCAE ≥ 3 auf, wird der Patient unter dem Schweregrad CTCAE ≥ 3 gezählt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabellen T35.3.3.1.1 und T35.3.3.1.2.3 und T35.3.3.2.1.2.<br/>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                          |                                |

#### 4.3.2.3.4.1.2 Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 10\%$ ) UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

##### PATHFINDER

Tabelle 4-137: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 10\%$ ) UE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER)

|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
|   | N                           | Ereignis<br>n (%) <sup>a</sup> |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2201), Safety-Population<sup>b</sup></b>                 |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 23. Juni 2020</b>  |                             |                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>                       | 40                          | 25 (62,5)                      |
| <i>Thrombozytopenie (PT)</i>  | 40                          | 13 (32,5)                      |
| <i>Anämie (PT)</i>  | 40                          | 11 (27,5)                      |
| <i>Neutropenie (PT)</i>   | 40                          | 4 (10,0)                       |
| <b>Herzerkrankungen (SOC)</b>   | 40                          | 7 (17,5)                       |
| <b>Augenerkrankungen (SOC)</b>  | 40                          | 21 (52,5)                      |
| <i>Periorbitalödem (PT)</i>   | 40                          | 9 (22,5)                       |
| <i>Augenlidödem (PT)</i>  | 40                          | 7 (17,5)                       |
| <i>Tränensekretion verstärkt (PT)</i>   | 40                          | 4 (10,0)                       |
| <b>Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>                              | 40                          | 29 (72,5)                      |
| <i>Diarrhoe (PT)</i>  | 40                          | 9 (22,5)                       |
| <i>Übelkeit (PT)</i>  | 40                          | 8 (20,0)                       |
| <i>Erbrechen (PT)</i>   | 40                          | 8 (20,0)                       |
| <i>Obstipation (PT)</i>   | 40                          | 5 (12,5)                       |
| <i>Abdominalschmerz (PT)</i>  | 40                          | 4 (10,0)                       |
| <b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>       | 40                          | 27 (67,5)                      |
| <i>Ödem peripher (PT)</i>   | 40                          | 20 (50,0)                      |
| <i>Gesichtsödem (PT)</i>  | 40                          | 7 (17,5)                       |
| <i>Asthenie (PT)</i>  | 40                          | 4 (10,0)                       |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>                            | 40                          | 19 (47,5)                      |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b> | 40                          | 8 (20,0)                       |
| <b>Untersuchungen (SOC)</b>   | 40                          | 19 (47,5)                      |
| <i>Bilirubin im Blut erhöht (PT)</i>  | 40                          | 6 (15,0)                       |
| <i>Thrombozytenzahl vermindert (PT)</i>   | 40                          | 6 (15,0)                       |
| <i>Kreatinin im Blut erhöht (PT)</i>  | 40                          | 4 (10,0)                       |

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis<br>n (%) <sup>a</sup> |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>   | 40                          | 9 (22,5)                       |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</b>                                  | 40                          | 10 (25,0)                      |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b> | 40                          | 4 (10,0)                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>  | 40                          | 16 (40,0)                      |
| <i>Dysgeusie (PT)</i>  | 40                          | 6 (15,0)                       |
| <i>Kopfschmerz (PT)</i>  | 40                          | 5 (12,5)                       |
| <i>Schwindel (PT)</i>  | 40                          | 4 (10,0)                       |
| <b>psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>   | 40                          | 9 (22,5)                       |
| <b>Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)</b>   | 40                          | 4 (10,0)                       |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>                              | 40                          | 11 (27,5)                      |
| <i>Epistaxis (PT)</i>  | 40                          | 4 (10,0)                       |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>  | 40                          | 12 (30,0)                      |
| <b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>   | 40                          | 8 (20,0)                       |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                             |                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>  | 67                          | 43 (64,2)                      |
| <i>Anämie (PT)</i>   | 67                          | 26 (38,8)                      |
| <i>Thrombozytopenie (PT)</i>   | 67                          | 24 (35,8)                      |
| <i>Neutropenie (PT)</i>  | 67                          | 8 (11,9)                       |
| <b>Herzerkrankungen (SOC)</b>  | 67                          | 10 (14,9)                      |
| <b>Augenerkrankungen (SOC)</b>   | 67                          | 40 (59,7)                      |
| <i>Periorbitalödem (PT)</i>  | 67                          | 19 (28,4)                      |
| <i>Augenlidödem (PT)</i>   | 67                          | 13 (19,4)                      |
| <b>Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>   | 67                          | 49 (73,1)                      |
| <i>Diarrhoe (PT)</i>   | 67                          | 16 (23,9)                      |
| <i>Erbrechen (PT)</i>  | 67                          | 13 (19,4)                      |
| <i>Übelkeit (PT)</i>   | 67                          | 12 (17,9)                      |
| <i>Obstipation (PT)</i>  | 67                          | 10 (14,9)                      |
| <i>Dyspepsie (PT)</i>  | 67                          | 7 (10,4)                       |
| <b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>                            | 67                          | 43 (64,2)                      |
| <i>Ödem peripher (PT)</i>  | 67                          | 28 (41,8)                      |
| <i>Gesichtsödem (PT)</i>   | 67                          | 11 (16,4)                      |
| <i>Asthenie (PT)</i>   | 67                          | 7 (10,4)                       |

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis<br>n (%) <sup>a</sup> |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>   | 67                          | 32 (47,8)                      |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>  | 67                          | 14 (20,9)                      |
| <b>Untersuchungen (SOC)</b>  | 67                          | 40 (59,7)                      |
| <i>Bilirubin im Blut erhöht (PT)</i>   | 67                          | 11 (16,4)                      |
| <i>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)</i>  | 67                          | 8 (11,9)                       |
| <i>Thrombozytenzahl vermindert (PT)</i>  | 67                          | 9 (13,4)                       |
| <i>Gewicht erhöht (PT)</i>   | 67                          | 7 (10,4)                       |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>   | 67                          | 21 (31,3)                      |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)</b>  | 67                          | 21 (31,3)                      |
| <i>Arthralgie (PT)</i>   | 67                          | 7 (10,4)                       |
| <b>gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b>   | 67                          | 8 (11,9)                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>  | 67                          | 32 (47,8)                      |
| <i>Dysgeusie (PT)</i>  | 67                          | 11 (16,4)                      |
| <i>Kopfschmerz (PT)</i>  | 67                          | 10 (14,9)                      |
| <i>kognitive Störung (PT)</i>  | 67                          | 8 (11,9)                       |
| <b>psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>   | 67                          | 12 (17,9)                      |
| <b>Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)</b>   | 67                          | 7 (10,4)                       |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>  | 67                          | 19 (28,4)                      |
| <i>Epistaxis (PT)</i>  | 67                          | 9 (13,4)                       |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>  | 67                          | 29 (43,3)                      |
| <i>Änderungen der Haarfarbe (PT)</i>   | 67                          | 12 (17,9)                      |
| <i>Pruritus (PT)</i>   | 67                          | 9 (13,4)                       |
| <b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>   | 67                          | 13 (19,4)                      |
| <p>a: UE wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Wenn bei einem Patienten mehrere Ereignisse desselben Schweregrads oder Outcomes auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro Schweregrad bzw. Outcome gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T.35.3.3.1.2.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                             |                                |

Bei den Patienten in der Safety-Population traten am häufigsten UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (73,1 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (64,2 %), „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (64,2 %), „Augenerkrankungen“ (59,7 %) und „Untersuchungen“ (59,7 %) auf. Weiterhin traten UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (47,8 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (47,8 %), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (43,3 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (31,3 %), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (31,3 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (28,4 %) und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (20,9 %) auf. Bei weniger als 20 % der Patienten traten UE aus der SOC „Gefäßerkrankungen“ (19,4 %), „psychiatrische Erkrankungen“ (17,9 %), „Herzkrankungen“ (14,9 %), „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (11,9 %) und „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ (10,4 %) auf (Tabelle 4-137).

## EXPLORER

Tabelle 4-138: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 10\%$ ) UE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER)

|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
|   | N                           | Ereignis<br>n (%) <sup>a</sup> |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population<sup>b</sup></b> |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>                           |                             |                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>     | 12                          | 9 (75,0)                       |
| <i>Anämie (PT)</i>  | 12                          | 5 (41,7)                       |
| <i>Thrombozytopenie (PT)</i>                                  | 12                          | 5 (41,7)                       |
| <i>Neutropenie (PT)</i>                                       | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <i>erhöhte Neigung zu Blutergüssen (PT)</i>                   | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)</b>         | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <i>Taubheit (PT)</i>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <b>Augenerkrankungen (SOC)</b>                                | 12                          | 9 (75,0)                       |
| <i>Periorbitalödem (PT)</i>                                   | 12                          | 6 (50,0)                       |
| <b>Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>            | 12                          | 11 (91,7)                      |
| <i>Diarrhoe (PT)</i>  | 12                          | 7 (58,3)                       |
| <i>Übelkeit (PT)</i>  | 12                          | 4 (33,3)                       |
| <i>Erbrechen (PT)</i>   | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <i>Abdominalschmerz (PT)</i>                                  | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <i>Obstipation (PT)</i>                                       | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Aszites (PT)</i>   | 12                          | 3 (25,0)                       |



|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis<br>n (%) <sup>a</sup> |
| <i>Bauch aufgetrieben (PT)</i>   | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Dyspepsie (PT)</i>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>                            | 12                          | 11 (91,7)                      |
| <i>Ödem peripher (PT)</i>  | 12                          | 8 (66,7)                       |
| <i>Ermüdung (PT)</i>   | 12                          | 4 (33,3)                       |
| <i>Schmerz (PT)</i>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>   | 12                          | 7 (58,3)                       |
| <i>Infektion der oberen Atemwege (PT)</i>  | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>                      | 12                          | 6 (50,0)                       |
| <i>Sturz</i>   | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Kontusion (PT)</i>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Lazeration (PT)</i>   | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <b>Untersuchungen (SOC)</b>  | 12                          | 5 (41,7)                       |
| <i>Gewicht erhöht (PT)</i>   | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Kreatinin im Blut erhöht (PT)</i>   | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <i>Herzgeräusch (PT)</i>   | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>   | 12                          | 8 (66,7)                       |
| <i>Hypokaliämie (PT)</i>   | 12                          | 4 (33,3)                       |
| <i>Appetit vermindert (PT)</i>   | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</b>                                  | 12                          | 6 (50,0)                       |
| <i>Arthralgie (PT)</i>   | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <i>Schmerz in einer Extremität (PT)</i>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Rückenschmerzen (PT)</i>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>muskuläre Schwäche (PT)</i>   | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b> | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>  | 12                          | 8 (66,7)                       |
| <i>Schwindelgefühl (PT)</i>  | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <i>Kopfschmerz (PT)</i>  | 12                          | 4 (33,3)                       |
| <i>kognitive Störung (PT)</i>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Hypoästhesie (PT)</i>   | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <b>psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>   | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <i>Schlaflosigkeit (PT)</i>  | 12                          | 3 (25,0)                       |

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis<br>n (%) <sup>a</sup> |
| <b>Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)</b>   | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <i>Dysurie (PT)</i>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>akute Nierenschädigung (PT)</i>   | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)</b>   | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>  | 12                          | 8 (66,7)                       |
| <i>Dyspnoe (PT)</i>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Epistaxis (PT)</i>  | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <i>Pleuraerguss (PT)</i>   | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>  | 12                          | 6 (50,0)                       |
| <i>Erythem (PT)</i>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>   | 12                          | 5 (41,7)                       |
| <i>Hypotonie (PT)</i>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| a: UE wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Wenn bei einem Patienten mehrere Ereignisse desselben Schweregrads oder Outcomes auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro Schweregrad bzw. Outcome gezählt.<br>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T.35.3.3.1.2.1.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                             |                                |

### Gepoolte Analyse (EXPLORER & PATHFINDER)

Tabelle 4-139: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 10\%$ ) UE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse)

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis<br>n (%) <sup>a</sup> |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population<sup>b</sup></b> |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                             |                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>                          | 79                          | 52 (65,8)                      |
| <i>Anämie (PT)</i>   | 79                          | 31 (39,2)                      |
| <i>Thrombozytopenie (PT)</i>   | 79                          | 29 (36,7)                      |
| <i>Neutropenie (PT)</i>  | 79                          | 11 (13,9)                      |
| <b>Herzerkrankungen (SOC)</b>  | 79                          | 11 (13,9)                      |
| <b>Augenerkrankungen (SOC)</b>   | 79                          | 49 (62,0)                      |
| <i>Periorbitalödem (PT)</i>  | 79                          | 25 (31,6)                      |
| <i>Augenlidödem (PT)</i>   | 79                          | 13 (16,5)                      |

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis<br>n (%) <sup>a</sup> |
| <b>Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>   | 79                          | 60 (75,9)                      |
| <i>Diarrhoe (PT)</i>   | 79                          | 23 (29,1)                      |
| <i>Übelkeit (PT)</i>   | 79                          | 16 (20,3)                      |
| <i>Erbrechen (PT)</i>  | 79                          | 16 (20,3)                      |
| <i>Obstipation (PT)</i>  | 79                          | 12 (15,2)                      |
| <i>Abdominalschmerz (PT)</i>   | 79                          | 9 (11,4)                       |
| <i>Dyspepsie (PT)</i>  | 79                          | 9 (11,4)                       |
| <b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>                                | 79                          | 54 (68,4)                      |
| <i>Ödem peripher (PT)</i>  | 79                          | 36 (45,6)                      |
| <i>Ermüdung (PT)</i>   | 79                          | 10 (12,7)                      |
| <i>Gesichtsödem (PT)</i>   | 79                          | 12 (15,2)                      |
| <i>Asthenie (PT)</i>   | 79                          | 8 (10,1)                       |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>   | 79                          | 39 (49,4)                      |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>                          | 79                          | 20 (25,3)                      |
| <b>Untersuchungen (SOC)</b>  | 79                          | 45 (57,0)                      |
| <i>Bilirubin im Blut erhöht (PT)</i>   | 79                          | 12 (15,2)                      |
| <i>Gewicht erhöht (PT)</i>   | 79                          | 9 (11,4)                       |
| <i>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)</i>  | 79                          | 8 (10,1)                       |
| <i>Thrombozytenzahl vermindert (PT)</i>  | 79                          | 10 (12,7)                      |
| <i>Kreatinin im Blut erhöht (PT)</i>   | 79                          | 9 (11,4)                       |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>   | 79                          | 29 (36,7)                      |
| <i>Hypokaliämie (PT)</i>   | 79                          | 8 (10,1)                       |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)</b>                                    | 79                          | 27 (34,2)                      |
| <i>Arthralgie (PT)</i>   | 79                          | 10 (12,7)                      |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen<br/>(einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b> | 79                          | 11 (13,9)                      |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>  | 79                          | 40 (50,6)                      |
| <i>Kopfschmerz (PT)</i>  | 79                          | 14 (17,7)                      |
| <i>Dysgeusie (PT)</i>  | 79                          | 12 (15,2)                      |
| <i>Schwindelgefühl (PT)</i>  | 79                          | 9 (11,4)                       |
| <i>kognitive Störung (PT)</i>  | 79                          | 10 (12,7)                      |
| <b>psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>   | 79                          | 15 (19,0)                      |
| <b>Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)</b>   | 79                          | 10 (12,7)                      |

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis<br>n (%) <sup>a</sup> |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>  | 79                          | 27 (34,2)                      |
| <i>Epistaxis (PT)</i>  | 79                          | 12 (15,2)                      |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>  | 79                          | 35 (44,3)                      |
| <i>Änderungen der Haarfarbe (PT)</i>   | 79                          | 13 (16,5)                      |
| <i>Pruritus (PT)</i>   | 79                          | 9 (11,4)                       |
| <b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>   | 79                          | 18 (22,8)                      |
| <p>a: UE wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Wenn bei einem Patienten mehrere Ereignisse desselben Schweregrads oder Outcomes auftraten, wurden die Ereignisse nur einmal pro Schweregrad bzw. Outcome gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T.35.3.3.1.2.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                             |                                |

#### 4.3.2.3.3.4.1.3 Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE (CTCAE $\geq 3$ ) nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

##### PATHFINDER

Tabelle 4-140: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE (CTCAE  $\geq 3$ ) nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER)

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population<sup>b</sup></b>                                      |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 23. Juni 2020</b>   |                             |                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>  | 40                          | 16 (40,0)                      |
| <i>Anämie (PT)</i>   | 40                          | 9 (22,5)                       |
| <i>Neutropenie (PT)</i>  | 40                          | 4 (10,0)                       |
| <i>Thrombozytopenie (PT)</i>   | 40                          | 4 (10,0)                       |
| <i>Leukozytose (PT)</i>  | 40                          | 2 (5,0)                        |
| <b>Herzerkrankungen (SOC)</b>  | 40                          | 3 (7,5)                        |
| <i>Herzinsuffizienz (PT)</i>   | 40                          | 2 (5,0)                        |
| <b>Augenerkrankungen (SOC)</b>   | 40                          | 2 (5,0)                        |
| <b>Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>   | 40                          | 6 (15,0)                       |
| <b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>                            | 40                          | 2 (5,0)                        |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>   | 40                          | 5 (12,5)                       |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>                      | 40                          | 2 (5,0)                        |
| <b>Untersuchungen (SOC)</b>  | 40                          | 10 (25,0)                      |
| <i>Thrombozytenzahl vermindert (PT)</i>  | 40                          | 4 (10,0)                       |
| <i>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</i>  | 40                          | 3 (7,5)                        |
| <i>Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</i>  | 40                          | 3 (7,5)                        |
| <i>alkalische Phosphatase im Blut erhöht (PT)</i>  | 40                          | 2 (5,0)                        |
| <b>gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b> | 40                          | 3 (7,5)                        |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>                              | 40                          | 2 (5,0)                        |
| <b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>   | 40                          | 3 (7,5)                        |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                             |                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>  | 67                          | 24 (35,8)                      |
| <i>Anämie (PT)</i>   | 67                          | 13 (19,4)                      |
| <i>Neutropenie (PT)</i>  | 67                          | 7 (10,4)                       |
| <i>Thrombozytopenie (PT)</i>   | 67                          | 8 (11,9)                       |

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>Herzerkrankungen (SOC)</b>  | 67                          | 4 (6,0)                        |
| <b>Augenerkrankungen (SOC)</b>   | 67                          | 5 (7,5)                        |
| <b>Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>   | 67                          | 10 (14,9)                      |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>   | 67                          | 11 (16,4)                      |
| <b>Untersuchungen (SOC)</b>  | 67                          | 17 (25,4)                      |
| <i>Thrombozytenzahl vermindert (PT)</i>  | 67                          | 5 (7,5)                        |
| <i>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</i>  | 67                          | 4 (6,0)                        |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>   | 67                          | 4 (6,0)                        |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>  | 67                          | 4 (6,0)                        |
| <b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>   | 67                          | 4 (6,0)                        |
| a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Systemorganklasse oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal unter dieser Systemorganklasse bzw. diesem PT gezählt.<br>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.1.4.1<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                             |                                |

Die häufigsten schweren UE mit einem CTCAE Grad  $\geq 3$  traten bei 35,8 % der Patienten in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Bei 25,4 % der Patienten traten UE mit einem CTCAE Grad  $\geq 3$  in der SOC „Untersuchungen“, bei 16,4 % in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und bei 14,9 % in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (Tabelle 4-140).

Bei weniger als 10 % der Patienten kamen UE mit einem CTCAE Grad  $\geq 3$  der SOC „Augenerkrankungen“ (7,5 %), „Herzerkrankungen“ (6,0 %), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (6,0 %), „Erkrankungen des Nervensystems“ (6,0 %) und „Gefäßerkrankungen“ (6,0 %) vor (Tabelle 4-140).

**EXPLORER**

Tabelle 4-141: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE (CTCAE  $\geq 3$ ) nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER)

|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
|   | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population<sup>b</sup></b>             |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>                                       |                             |                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>                 | 12                          | 6 (50,0)                       |
| <i>Anämie (PT)</i>  | 12                          | 4 (33,3)                       |
| <i>Thrombozytopenie (PT)</i>  | 12                          | 4 (33,3)                       |
| <i>Neutropenie (PT)</i>   | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>makrozytäre Anämie (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Herzerkrankungen (SOC)</b>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Stauungsinsuffizienz (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>                        | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Kolitis (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>inkarzerierte Nabelhernie (PT)</i>                                     | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Dickdarmperforation (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b> | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Ermüdung (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Schmerz (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>                      | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <i>Abszess (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Divertikulitis (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Infektion lokalisiert (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Osteomyelitis (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Infektion der oberen Atemwege (PT)</i>                                 | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Untersuchungen (SOC)</b>   | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</i>                                     | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Thrombozytenzahl vermindert (PT)</i>                                   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>                        | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Hypokaliämie (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Hyperglykämie (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</b>       | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Arthralgie (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <i>Rückenschmerzen (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>myelodysplastisches Syndrom (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Myoklonus (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>akute Nierenschädigung (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Hypoxie (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Pleuraerguss (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Pulmonale Hypertonie (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Systemorganklasse oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal unter dieser Systemorganklasse bzw. diesem PT gezählt.<br>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.1.4.1<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                             |                                |

### Gepoolte Analyse (EXPLORER & PATHFINDER)

Tabelle 4-142: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) UE (CTCAE  $\geq 3$ ) nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse)

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population<sup>b</sup></b> |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                             |                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>                          | 79                          | 30 (38,0)                      |
| <i>Anämie (PT)</i>   | 79                          | 17 (21,5)                      |
| <i>Thrombozytopenie (PT)</i>   | 79                          | 12 (15,2)                      |
| <i>Neutropenie (PT)</i>  | 79                          | 9 (11,4)                       |
| <b>Herzerkrankungen (SOC)</b>  | 79                          | 5 (6,3)                        |
| <b>Augenerkrankungen (SOC)</b>   | 79                          | 5 (6,3)                        |
| <b>Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>                                 | 79                          | 12 (15,2)                      |
| <b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>          | 79                          | 5 (6,3)                        |



|  | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b> |                                       |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|
|  | <b>N</b>                            | <b>Ereignis<sup>a</sup><br/>n (%)</b> |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>   | 79                                  | 14 (17,7)                             |
| <b>Untersuchungen (SOC)</b>  | 79                                  | 19 (24,1)                             |
| <i>Thrombozytenzahl vermindert (PT)</i>  | 79                                  | 6 (7,6)                               |
| <i>Leukozytenzahl erniedrigt (PT)</i>  | 79                                  | 4 (5,1)                               |
| <i>Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)</i>  | 79                                  | 4 (5,1)                               |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>   | 79                                  | 6 (7,6)                               |
| <i>Hypokaliämie (PT)</i>   | 79                                  | 4 (5,1)                               |
| <b>gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen<br/>(einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b>   | 79                                  | 4 (5,1)                               |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>  | 79                                  | 5 (6,3)                               |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>  | 79                                  | 4 (5,1)                               |
| <b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>   | 79                                  | 4 (5,1)                               |
| <p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Systemorganklasse oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal unter dieser Systemorganklasse bzw. diesem PT gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.1.4.1<br/>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                     |                                       |

#### 4.3.2.3.4.1.4 Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) SUE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

##### PATHFINDER

Tabelle 4-143: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) SUE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER)

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population<sup>b</sup></b>  |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 23. Juni 2020</b>   |                             |                                |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)   | 40                          | 2 (5,0)                        |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)  | 40                          | 5 (12,5)                       |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)  | 40                          | 6 (15,0)                       |
| gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)  | 40                          | 3 (7,5)                        |
| Gefäßerkrankungen (SOC)  | 40                          | 3 (7,5)                        |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                             |                                |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)  | 67                          | 10 (14,9)                      |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)  | 67                          | 13 (19,4)                      |
| a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Systemorganklasse oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal unter dieser Systemorganklasse bzw. diesem PT gezählt.<br>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.1.6.1<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                             |                                |

Es traten ausschließlich SUE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (19,4 %) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (14,9 %) auf (Tabelle 4-143).

**EXPLORER**Tabelle 4-144: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) SUE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER)

|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
|   | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population<sup>b</sup></b>   |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>   |                             |                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Anämie (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>inkarzerierte Nabelhernie (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Dickdarmperforation (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Divertikulitis (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Infektion lokalisiert (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Osteomyelitis (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>   | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Kreuzbeinfraktur (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Fraktur eines Lendenwirbels (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>myelodysplastisches Syndrom (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Myoklonus (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>akute Nierenschädigung (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Pleuraerguss (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>Pneumothorax (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Systemorganklasse oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal unter dieser Systemorganklasse bzw. diesem PT gezählt. |                             |                                |
| b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.   |                             |                                |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.1.6.1   |                             |                                |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.   |                             |                                |

**Gepoolte Analyse (EXPLORER & PATHFINDER)**

Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Detaildarstellung der häufigsten ( $\geq 5\%$ ) SUE nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse)

|   | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b> |                                       |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|
|   | <b>N</b>                            | <b>Ereignis<sup>a</sup><br/>n (%)</b> |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population<sup>b</sup></b>  |                                     |                                       |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>   |                                     |                                       |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>   | 79                                  | 4 (5,1)                               |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>  | 79                                  | 12 (15,2)                             |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>  | 79                                  | 15 (19,0)                             |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>   | 79                                  | 4 (5,1)                               |
| <b>gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b>  | 79                                  | 4 (5,1)                               |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>   | 79                                  | 4 (5,1)                               |
| <p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Systemorganklasse oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal unter dieser Systemorganklasse bzw. diesem PT gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.1.6.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                     |                                       |

#### 4.3.2.3.3.4.1.5 Detaildarstellung der UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

##### PATHFINDER

Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER)

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population<sup>b</sup></b>                                      |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 23. Juni 2020</b>   |                             |                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>  | 40                          | 2 (5,0)                        |
| <i>Anämie (PT)</i>   | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>Hämorrhagische Diathese (PT)</i>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>Thrombozytopenie (PT)</i>   | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>   | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>intra-abdominales Hämatom (PT)</i>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>   | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>nekrotisierende Faszitis (PT)</i>   | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>                      | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>   | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b> | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>akute myeloische Leukämie (PT)</i>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>                              | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>Dyspnoe (PT)</i>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>   | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>hämorrhagischer Schock (PT)</i>   | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                             |                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>Anämie (PT)</i>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>Thrombozytopenie (PT)</i>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>   | 67                          | 2 (3,0)                        |
| <i>erosive Gastritis (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>Intraabdominalblutung (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>Ödem peripher (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>   | 67                          | 2 (3,0)                        |
| <i>Endokarditis (PT)</i>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>nekrotisierende Fasziiitis (PT)</i>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>Untersuchungen (SOC)</b>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>Hämoglobin erniedrigt (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>akute myeloische Leukämie (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>Libido vermindert (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>akute Nierenschädigung (PT)</i>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)</b>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>vorzeitige Menopause (PT)</i>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>Dyspnoe (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>Änderungen der Haarfarbe (PT)</i>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>Hämorrhagischer Schock (PT)</i>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Systemorganklasse oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal unter dieser Systemorganklasse bzw. diesem PT gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.1.11.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                             |                                |

UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten, wurden bei jeweils zwei Patienten (3,0 %) in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ beobachtet. Alle weiteren UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten, traten jeweils nur bei einem Patienten pro SOC auf (Tabelle 4-146).

**EXPLORER**

Für die EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) wurden zum Datenschnitt vom 20. April 2021 keine unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikamentes führten, berichtet.

**Gepoolte Analyse (EXPLORER & PATHFINDER)**

Tabelle 4-147: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments führten nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse)

|  | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b> |                                       |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|
|  | <b>N</b>                            | <b>Ereignis<sup>a</sup><br/>n (%)</b> |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population<sup>b</sup></b>                   |                                     |                                       |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                                     |                                       |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>  | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <i>Anämie (PT)</i>   | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <i>Thrombozytopenie (PT)</i>   | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>   | 79                                  | 2 (2,5)                               |
| <i>erosive Gastritis (PT)</i>  | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <i>Intraabdominalblutung (PT)</i>  | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>                            | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <i>Ödem peripher (PT)</i>  | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>   | 79                                  | 2 (2,5)                               |
| <i>Endokarditis (PT)</i>   | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <i>nekrotisierende Fasziiitis (PT)</i>   | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>                      | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>   | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <b>Untersuchungen (SOC)</b>  | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <i>Hämoglobin erniedrigt (PT)</i>  | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <b>gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)</b> | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <i>akute myeloische Leukämie (PT)</i>  | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>   | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <i>Libido vermindert (PT)</i>  | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>  | 79                                  | 1 (1,3)                               |
| <i>akute Nierenschädigung (PT)</i>   | 79                                  | 1 (1,3)                               |

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)</b>   | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>vorzeitige Menopause (PT)</i>   | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>  | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>Dyspnoe (PT)</i>  | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>  | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>Änderungen der Haarfarbe (PT)</i>   | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>   | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>Hämorrhagischer Schock (PT)</i>   | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Systemorganklasse oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal unter dieser Systemorganklasse bzw. diesem PT gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.1.11.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                             |                                |



#### 4.3.2.3.3.4.1.6 Detaildarstellung der Todesfälle bei Behandlung nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

##### PATHFINDER

Tabelle 4-148: Ergebnisse für die Detaildarstellung der Todesfälle bei Behandlung nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER)

|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
|   | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population<sup>b</sup></b>   |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 23. Juni 2020</b>  |                             |                                |
| <b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>   | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>nekrotisierende Fasziiitis (PT)</i>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>hämorrhagischer Schock (PT)</i>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>   |                             |                                |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>  | 67                          | 2 (3,0)                        |
| <i>erosive Gastritis (PT)</i>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>Intraabdominalblutung (PT)</i>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>  | 67                          | 3 (4,5)                        |
| <i>Endokarditis (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>nekrotisierende Fasziiitis (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>Sepsis (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>akute Nierenschädigung (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>hämorrhagischer Schock (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Systemorganklasse oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal unter dieser Systemorganklasse bzw. diesem PT gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.1.8.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                             |                                |

UE, die zum Tod führten, traten bei drei Patienten (4,5 %) in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Des Weiteren führten bei zwei Patienten (3,0 %) UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zum Tod. UE, die den SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Gefäßerkrankungen“ zugeordnet sind, führten bei jeweils einem Patienten (1,5 %) zum Tod (Tabelle 4-148).

## EXPLORER

Für die EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) wurden zum Datenschnitt vom 20. April 2021 keine Todesfälle bei Behandlung berichtet.

## Gepoolte Analyse (EXPLORER & PATHFINDER)

Tabelle 4-149: Ergebnisse für die Detaildarstellung der Todesfälle bei Behandlung nach SOC und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse)

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population<sup>b</sup></b>   |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                             |                                |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>   | 79                          | 2 (2,5)                        |
| <i>erosive Gastritis (PT)</i>  | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>Intraabdominalblutung (PT)</i>  | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>  | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>Progression einer Erkrankung (PT)</i>   | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>   | 79                          | 3 (3,8)                        |
| <i>Endokarditis (PT)</i>   | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>nekrotisierende Fasziiitis (PT)</i>   | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>Sepsis (PT)</i>   | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</b>  | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>akute Nierenschädigung (PT)</i>   | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <b>Gefäßerkrankungen (SOC)</b>   | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>hämorrhagischer Schock (PT)</i>   | 79                          | 1 (1,3)                        |
| a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Systemorganklasse oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal unter dieser Systemorganklasse bzw. diesem PT gezählt.<br>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.1.8.1<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                             |                                |

#### 4.3.2.3.3.4.2 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.4.2.1 Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad) und PT – weitere Untersuchungen

### PATHFINDER

Tabelle 4-150: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (CTCAE Grad) und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER)

| N   | Avapritinib (200 mg/Tag)       |         |         |         |         |           |
|---|--------------------------------|---------|---------|---------|---------|-----------|
|   | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |         |         |         |         |           |
|   | CTCAE 1                        | CTCAE 2 | CTCAE 3 | CTCAE 4 | CTCAE 5 | Gesamt    |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population<sup>b</sup></b> |                                |         |         |         |         |           |
| <b>Datenschnitt: 23. Juni 2020</b>                              |                                |         |         |         |         |           |
| <b>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)</b>          |                                |         |         |         |         |           |
| 40  | 5 (12,5)                       | 1 (2,5) | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 7 (17,5)  |
| <i>kognitive Störung (PT)</i>                                   |                                |         |         |         |         |           |
| 40  | 1 (2,5)                        | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (5,0)   |
| <i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>                   |                                |         |         |         |         |           |
| 40  | 2 (5,0)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (5,0)   |
| <i>Verwirrheitszustand (PT)</i>                                 |                                |         |         |         |         |           |
| 40  | 1 (2,5)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (2,5)   |
| <i>Delirium (PT)</i>  |                                |         |         |         |         |           |
| 40  | 0 (0,0)                        | 0 (0,0) | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (2,5)   |
| <i>Desorientiertheit (PT)</i>                                   |                                |         |         |         |         |           |
| 40  | 1 (2,5)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (2,5)   |
| <b>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)</b>   |                                |         |         |         |         |           |
| 40  | 0 (0,0)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (2,5)   |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>                                  |                                |         |         |         |         |           |
| 40  | 0 (0,0)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (2,5) | 0 (0,0) | 1 (2,5)   |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>                             |                                |         |         |         |         |           |
| <b>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)</b>          |                                |         |         |         |         |           |
| 67  | 6 (9,0)                        | 4 (6,0) | 3 (4,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 13 (19,4) |
| <i>kognitive Störung (PT)</i>                                   |                                |         |         |         |         |           |
| 67  | 3 (4,5)                        | 3 (4,5) | 2 (3,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 8 (11,9)  |

| N   | Avapritinib (200 mg/Tag)       |         |         |         |         |         |
|---|--------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
|   | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |         |         |         |         |         |
|   | CTCAE 1                        | CTCAE 2 | CTCAE 3 | CTCAE 4 | CTCAE 5 | Gesamt  |
| <i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>   |                                |         |         |         |         |         |
| 67  | 3 (4,5)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (4,5) |
| <i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>  |                                |         |         |         |         |         |
| 67  | 0 (0,0)                        | 1 (1,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,5) |
| <i>Delirium (PT)</i>  |                                |         |         |         |         |         |
| 67  | 0 (0,0)                        | 0 (0,0) | 1 (1,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,5) |
| <i>Desorientiertheit (PT)</i>   |                                |         |         |         |         |         |
| 67  | 1 (1,5)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,5) |
| <b>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)</b>   |                                |         |         |         |         |         |
| 67  | 0 (0,0)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,5) | 0 (0,0) | 1 (1,5) |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>  |                                |         |         |         |         |         |
| 67  | 0 (0,0)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,5) | 0 (0,0) | 1 (1,5) |
| a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Kategorie oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal für den höchsten Grad in dieser Kategorie bzw. diesem PT gezählt.<br>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.2.1.2<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                |         |         |         |         |         |

Bei 13 Patienten (19,4 %) traten UE von besonderem Interesse – kognitive Effekte – auf. Bei acht Patienten (11,9 %) waren das „kognitive Störung“, bei drei Patienten (4,5 %) „Erinnerungsvermögen eingeschränkt“ und bei jeweils einem Patienten (1,5 %) lag ein „Verwirrtheitszustand“, ein „Delirium“ bzw. eine „Desorientiertheit“ vor (Tabelle 4-150).

Bei einem Patienten (1,5 %) trat ein UE von besonderem Interesse – intrakranielle Blutungen – auf. Dabei handelte es sich um ein „subdurales Hämatom“ (Tabelle 4-150).

**EXPLORER**

Tabelle 4-151: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (CTCAE-Grad) und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER)

| N  | Avapritinib (200 mg/Tag)       |         |         |         |         |          |
|--|--------------------------------|---------|---------|---------|---------|----------|
|  | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |         |         |         |         |          |
|  | CTCAE 1                        | CTCAE 2 | CTCAE 3 | CTCAE 4 | CTCAE 5 | Gesamt   |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population<sup>b</sup></b>  |                                |         |         |         |         |          |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                                |         |         |         |         |          |
| <b>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)</b>   |                                |         |         |         |         |          |
| 12   | 3 (25,0)                       | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (25,0) |
| <i>kognitive Störung (PT)</i>  |                                |         |         |         |         |          |
| 12   | 2 (16,7)                       | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (16,7) |
| <i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>  |                                |         |         |         |         |          |
| 12   | 1 (8,3)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (8,3)  |
| <i>Somnolenz (PT)</i>  |                                |         |         |         |         |          |
| 12   | 1 (8,3)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (8,3)  |
| <b>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)</b>  |                                |         |         |         |         |          |
| 12   | 1 (8,3)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (8,3)  |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>   |                                |         |         |         |         |          |
| 12   | 1 (8,3)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (8,3)  |
| <p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Kategorie oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal für den höchsten Grad in dieser Kategorie bzw. diesem PT gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.2.1.2</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                |         |         |         |         |          |

**Gepoolte Analyse (EXPLORER & PATHFINDER)**

Tabelle 4-152: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad (CTCAE Grad) und PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse)

| N  | Avapritinib (200 mg/Tag)       |         |         |         |         |           |
|--|--------------------------------|---------|---------|---------|---------|-----------|
|  | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |         |         |         |         |           |
|  | CTCAE 1                        | CTCAE 2 | CTCAE 3 | CTCAE 4 | CTCAE 5 | Gesamt    |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population<sup>b</sup></b>   |                                |         |         |         |         |           |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                                |         |         |         |         |           |
| <b>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)</b>   |                                |         |         |         |         |           |
| 79   | 9 (11,4)                       | 4 (5,1) | 3 (3,8) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 16 (20,3) |
| <i>kognitive Störung (PT)</i>  |                                |         |         |         |         |           |
| 79   | 5 (6,3)                        | 3 (3,8) | 2 (2,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 10 (12,7) |
| <i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>  |                                |         |         |         |         |           |
| 79   | 4 (5,1)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 4 (5,1)   |
| <i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>   |                                |         |         |         |         |           |
| 79   | 0 (0,0)                        | 1 (1,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,3)   |
| <i>Delirium (PT)</i>   |                                |         |         |         |         |           |
| 79   | 0 (0,0)                        | 0 (0,0) | 1 (1,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,3)   |
| <i>Desorientiertheit (PT)</i>  |                                |         |         |         |         |           |
| 79   | 1 (1,3)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,3)   |
| <i>Somnolenz (PT)</i>  |                                |         |         |         |         |           |
| 79   | 1 (1,3)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,3)   |
| <b>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)</b>  |                                |         |         |         |         |           |
| 79   | 1 (1,3)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,3) | 0 (0,0) | 2 (2,5)   |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>   |                                |         |         |         |         |           |
| 79   | 1 (1,3)                        | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (1,3) | 0 (0,0) | 2 (2,5)   |
| a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Kategorie oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal für den höchsten Grad in dieser Kategorie bzw. diesem PT gezählt. |                                |         |         |         |         |           |
| b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.  |                                |         |         |         |         |           |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.2.1.2  |                                |         |         |         |         |           |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  |                                |         |         |         |         |           |

#### 4.3.2.3.3.4.2.2 Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE ≤ 2) nach PT – weitere Untersuchungen

##### PATHFINDER

Tabelle 4-153: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE ≤ 2) nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER)

|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
|   | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population<sup>b</sup></b>   |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 23. Juni 2020</b>  |                             |                                |
| <b>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)</b>  | 40                          | 6 (15,0)                       |
| <i>kognitive Störung (PT)</i>   | 40                          | 2 (5,0)                        |
| <i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>   | 40                          | 2 (5,0)                        |
| <i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>Desorientiertheit (PT)</i>   | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>   |                             |                                |
| <b>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)</b>  | 67                          | 10 (14,9)                      |
| <i>kognitive Störung (PT)</i>   | 67                          | 6 (9,0)                        |
| <i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>   | 67                          | 3 (4,5)                        |
| <i>Verwirrtheitszustand (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>Desorientiertheit (PT)</i>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten AESI-Kategorie bzw. eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal für diese Kategorie bzw. PT gezählt.<br>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.2.1.1<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                             |                                |

Bei zehn Patienten (14,9 %) traten nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2) von besonderem Interesse – kognitive Effekte – auf. Bei sechs Patienten (9,0 %) waren das „kognitive Störung“, bei drei Patienten (4,5 %) „Erinnerungsvermögen eingeschränkt“ und bei je einen Patienten (1,5 %) lag ein „Verwirrtheitszustand“ bzw. eine „Desorientiertheit“ vor (Tabelle 4-153).

**EXPLORER**

Tabelle 4-154: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE ≤ 2) nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER)

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population<sup>b</sup></b>  |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                             |                                |
| <b>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)</b>   | 12                          | 3 (25,0)                       |
| <i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>kognitive Störung (PT)</i>  | 12                          | 2 (16,7)                       |
| <i>Somnolenz (PT)</i>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <b>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)</b>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten AESI-Kategorie bzw. eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal für diese Kategorie bzw. PT gezählt. |                             |                                |
| b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.  |                             |                                |
| Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.2.1.1  |                             |                                |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  |                             |                                |

**Gepoolte Analyse (EXPLORER & PATHFINDER)**

Tabelle 4-155: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE ≤ 2) nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse)

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population<sup>b</sup></b> |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                             |                                |
| <b>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)</b>                             | 79                          | 13 (16,5)                      |
| <i>kognitive Störung (PT)</i>  | 79                          | 8 (10,1)                       |
| <i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)</i>                                      | 79                          | 4 (5,1)                        |
| <i>Verwirrheitszustand (PT)</i>  | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>Somnolenz (PT)</i>  | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>Desorientiertheit (PT)</i>  | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <b>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)</b>                      | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>   | 79                          | 1 (1,3)                        |



|  | <b>Avapritinib<br/>(200 mg/Tag)</b> |                                       |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|
|  | <b>N</b>                            | <b>Ereignis<sup>a</sup><br/>n (%)</b> |
| <p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten AESI-Kategorie bzw. eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal für diese Kategorie bzw. PT gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.2.1.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                     |                                       |

#### 4.3.2.3.3.4.2.3 Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE $\geq$ 3) nach PT – weitere Untersuchungen

##### PATHFINDER

Tabelle 4-156: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE  $\geq$  3) nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER)

|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
|   | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population<sup>b</sup></b>   |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 23. Juni 2020</b>  |                             |                                |
| <b>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)</b>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>Delirium (PT)</i>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)</b>   | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>   |                             |                                |
| <b>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)</b>  | 67                          | 3 (4,5)                        |
| <i>kognitive Störung (PT)</i>   | 67                          | 2 (3,0)                        |
| <i>Delirium (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <b>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)</b>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Kategorie oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal in dieser Kategorie bzw. diesem PT gezählt.<br>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.2.1.2<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                             |                                |

Bei drei Patienten (4,5 %) traten schwere UE von besonderem Interesse – kognitive Effekte – (CTCAE  $\geq$  3) auf. Bei zwei Patienten (3,0 %) waren das „kognitive Störung“ und bei einem Patienten (1,5 %) lag ein „Delirium“ vor (Tabelle 4-156).

Bei einem Patienten (1,5 %) trat ein schweres UE von besonderem Interesse – intrakranielle Blutungen – (CTCAE  $\geq$  3) auf. Dabei handelte es sich um ein „subdurales Hämatom“ (Tabelle 4-156).

**EXPLORER**

Für die EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) wurden zum Datenschnitt vom 20. April 2021 keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (CTCAE  $\geq$  3) berichtet.

**Gepoolte Analyse (EXPLORER & PATHFINDER)**

Tabelle 4-157: Ergebnisse für die Detaildarstellung der UE von besonderem Interesse (CTCAE  $\geq$  3) nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse)

|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
|   | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population<sup>b</sup></b>  |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>   |                             |                                |
| <b>UE von besonderem Interesse (kognitive Effekte)</b>  | 79                          | 3 (3,8)                        |
| <i>kognitive Störung (PT)</i>   | 79                          | 2 (2,5)                        |
| <i>Delirium (PT)</i>  | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <b>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)</b>   | 79                          | 1 (1,3)                        |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>  | 79                          | 1 (1,3)                        |
| a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Kategorie oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal in dieser Kategorie bzw. diesem PT gezählt.<br>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.2.1.2<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                             |                                |

#### 4.3.2.3.3.4.2.4 Detaildarstellung der SUE von besonderem Interesse nach PT – weitere Untersuchungen

##### PATHFINDER

Tabelle 4-158: Ergebnisse für die Detaildarstellung der SUE von besonderem Interesse nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PATHFINDER)

|   | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|---|-----------------------------|--------------------------------|
|   | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>PATHFINDER (BLU-285-2202), Safety-Population<sup>b</sup></b>   |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 23. Juni 2020</b>  |                             |                                |
| <b>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)</b>   | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>  | 40                          | 1 (2,5)                        |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>   |                             |                                |
| <b>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)</b>   | 67                          | 1 (1,5)                        |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>  | 67                          | 1 (1,5)                        |
| a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Kategorie oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal in dieser Kategorie bzw. diesem PT gezählt.<br>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.<br>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.2.2.1<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                             |                                |

SUE von besonderem Interesse – kognitive Effekte – traten nicht auf (Tabelle 4-158).

Bei einem Patienten (1,5 %) trat ein SUE von besonderem Interesse – intrakranielle Blutungen – auf. Dabei handelte es sich um ein „subdurales Hämatom“ (Tabelle 4-158).

**EXPLORER**

Tabelle 4-159: Ergebnisse für die Detaildarstellung der SUE von besonderem Interesse nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (EXPLORER)

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>EXPLORER (BLU-285-2101), Safety-Population<sup>b</sup></b>  |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                             |                                |
| <b>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)</b>  | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>   | 12                          | 1 (8,3)                        |
| <p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Kategorie oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal in dieser Kategorie bzw. diesem PT gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.2.2.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                             |                                |

**Gepoolte Analyse (EXPLORER & PATHFINDER)**

Tabelle 4-160: Ergebnisse für die Detaildarstellung der SUE von besonderem Interesse nach PT in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepoolte Analyse)

|  | Avapritinib<br>(200 mg/Tag) |                                |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
|  | N                           | Ereignis <sup>a</sup><br>n (%) |
| <b>gepoolte Analyse (EXPLORER &amp; PATHFINDER), Safety-Population<sup>b</sup></b>   |                             |                                |
| <b>Datenschnitt: 20. April 2021</b>  |                             |                                |
| <b>UE von besonderem Interesse (intrakranielle Blutungen)</b>  | 79                          | 2 (2,5)                        |
| <i>subdurales Hämatom (PT)</i>   | 79                          | 2 (2,5)                        |
| <p>a: Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA 18.1 kodiert. Tritt bei einem Patienten mehr als ein Ereignis innerhalb einer bestimmten Kategorie oder eines PT auf, wird dieser Patient nur einmal in dieser Kategorie bzw. diesem PT gezählt.</p> <p>b: Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Avapritinib erhalten haben.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen [14, 15]: Tabelle T35.3.3.2.2.1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                             |                                |

#### 4.3.2.3.3.5 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.***

Gemäß Anlage II.1 des fünften Kapitels der VefO des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards) ist für Orphan Drugs (Abschnitt 1.3) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig.

Darüber hinaus ist die Durchführung von Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Patienten zum Datenschnitt vom 20. April 2021 in der EXPLORER-Studie (N = 12), der PATHFINDER-Studie (N = 67) und der Studie BLU-285-2405 (N = 73) nicht aussagekräftig und Subgruppenanalysen werden deshalb nicht dargestellt.

**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).

Tabelle 4-161: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

| Studie  | Quelle                                 |
|---|--|
| <b>PATHFINDER</b><br>(BLU-285-2202)                                     | Studienprotokoll [5]                   |
|   | Statistischer Analyseplan [13]         |
|   | Studienbericht [6]                     |
|   | Statistische Nachberechnungen [14, 15] |
|   | Registereinträge [57, 58]              |
|   | Publikationen zur Studie [55]          |
| <b>EXPLORER</b><br>(BLU-285-2101)                                       | Studienprotokoll [7]                   |
|   | Statistischer Analyseplan [16]         |
|   | Studienbericht [8]                     |
|   | Statistische Nachberechnungen [14, 15] |
|   | Registereinträge [59, 60]              |
|   | Publikationen zur Studie [56]          |
| <b>BLU-285-2405</b>   | Studienprotokoll [9]                   |
|   | Statistischer Analyseplan [17]         |
|   | Studienbericht [10]                    |
|   | Statistische Nachberechnungen [11]     |
|   | Registereinträge [61, 62]              |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |

## 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.*

Am 26. Oktober 2018 (EU/3/18/2074) erklärte die Europäische Kommission Avapritinib zur Behandlung der Mastozytose zu einem Orphan Drug [3]. Der Orphan Drug Status wurde vor Einreichung des Dossiers erneut bestätigt [4]. Basierend auf dem Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen von Avapritinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, 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 medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib in der oben genannten Indikation auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie PATHFINDER und eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs bewertet. Der PS-adjustierte indirekte Vergleich vergleicht eine Behandlung mit Avapritinib (Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie) mit einer Behandlung mit BAT (Daten der retrospektiven Studie, BLU-285-2405). Ergänzend werden Ergebnisse der EXPLORER-Studie und gepoolte Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studien dargestellt.

#### **Evidenzstufe**

Die PATHFINDER-Studie, die EXPLORER-Studie und die Studie BLU-285-2405 entsprechen gemäß dem 5. Kapitel der VerfO § 5 Abs. 6 Studien mit dem Evidenzgrad IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien).

#### **Studienqualität und Verzerrungspotential**

Für die Herleitung des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib wurden die Studiendokumente der PATHFINDER-Studie [6, 14, 15] und die Studiendokumente des PS-adjustierten Vergleichs [10, 11] herangezogen. Ergänzend wurden die Studiendokumente der EXPLORER-Studie [8, 14, 15] sowie die gepoolten Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studien dargestellt [14, 15]. Die Methodik der Studien entsprechen den internationalen Standards der GCP. Die Studien wurden anhand des TREND-Statements (PATHFINDER-Studie und EXPLORER-Studie) und des STROBE-Statements (Studie BLU-285-2405) in Bezug auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität hin bewertet.

Das Verzerrungspotential wurde anhand der Cochrane-Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist sowohl das Verzerrungspotential der PATHFINDER-Studie als auch das Verzerrungspotential der EXPLORER-Studie als hoch zu bewerten. Das Verzerrungspotential der Studie BLU-285-2405 ist aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ebenfalls als hoch zu bewerten.



**Validität der Endpunkte**

Für die PATHFINDER- und die EXPLORER-Studie werden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit dargestellt. In der Studie BLU-285-2405 werden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität dargestellt. Daten zur Nutzendimension Sicherheit liegen nicht vor (siehe Abschnitt 4.2.5.2). 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 als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert [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 PATHFINDER (BLU-285-2102) sowie des PS-adjustierten indirekten Vergleichs (BLU-285-2405) abgeleitet. Ergänzend werden im Dossier Ergebnisse der EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) und gepoolte Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studien präsentiert. Da es sich bei AdvSM um eine sehr seltene Krankheit 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 PATHFINDER-Studie und eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs werden in Tabelle 4-162 zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt eingeschätzt. Die zur Zusatznutzenableitung herangezogenen Ergebnisse der PATHFINDER-Studie beruhen auf einem Datenschnitt vom 20. April 2021. Die zur Zusatznutzenableitung herangezogenen Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs beruhen auf dem Datenschnitt vom 20. April 2021 der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie (Avapritinib-Kohorte) und auf dem Datenschnitt vom 04. Oktober 2021 der BLU-285-2405-Studie (BAT-Kohorte). Um den Anforderungen der VerFO zu entsprechen, werden die Ergebnisse laut Anwendungsgebiet von Avapritinib nur für Patienten mit vorheriger systemischer Therapie dargestellt, die mit einer Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib behandelt wurden.

Tabelle 4-162: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avapritinib

| Studie   | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)  | Ausmaß des<br>Zusatznutzens   |
|--|---|---|
| <b>PATHFINDER: Datenschnitt vom 20. April 2021</b> |   |   |
| <b>Nutzendimension Mortalität</b>                  |   |   |
| <b>Gesamtüberleben (OS) <sup>a</sup></b>           |   |   |
| PATHFINDER   | <p><b>Gesamt:</b><br/>n/N (%): 11/67 (16,4)<br/>mediane Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 12,0 Monate [8,1; 14,6]<br/>medianes OS [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.]</p> <p><b>ASM:</b><br/>n/N (%): 0/14 (0,0)<br/>mediane Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 8,0 Monate [6,1; 10,6]<br/>medianes OS [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.]</p> <p><b>SM-AHN:</b><br/>n/N (%): 8/41 (19,5)<br/>mediane Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 13,4 Monate [9,2; 17,8]<br/>medianes OS [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.]</p> <p><b>MCL:</b><br/>n/N (%): 3/12 (25,0)<br/>mediane Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 14,3 Monate [5,4; 17,0]<br/>medianes OS [95 %-KI]: n. e. [13,5; n. e.]</p> | <p><b>nicht<br/>quantifizierbar,<br/>aber im Ausmaß<br/>mindestens<br/>beträchtlich</b></p> |

| Studie                                       | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)  |  | Ausmaß des<br>Zusatznutzens  |
|--|---|--|--|
| PS-adjustierter<br>indirekter<br>Vergleich   | <b>Avapritinib-Arm</b><br><b>Gesamt:</b><br>n/N (%): 13/77 (16,9)<br>mediane Nachbeobachtungszeit<br>[95 %-KI]:<br>11,2 [7,5; 15,4]<br>medianes OS<br>[95 %-KI]:<br>n. e. [n. e.; n. e.]  | <b>BAT-Arm</b><br><b>Gesamt:</b><br>n/N (%): 44/66 (66,7)<br>mittlere Nachbeobachtungszeit<br>[95 %-KI]:<br>72,7 Monate [32,8; 109,5]<br>medianes OS<br>[95 %-KI]:<br>17,2 Monate [14,6; 36,5] |  |
|  | <b>Avapritinib vs. BAT</b><br><b>Gesamt:</b><br>HR [95 %-KI]: 0,37 [0,18; 0,75]<br>p-Wert: 0,006  |  |  |
| <b>Nutzendimension Morbidität</b>            |   |  |  |
| <b>Ansprechen</b>                            |   |  |  |
| <b>Gesamtansprechrates (ORR)<sup>b</sup></b> |   |  |  |
| PATHFINDER                                   | <b>Gesamt:</b><br>n/N (%): 28/47 (59,6)<br>[95 %-KI]: [44,3; 73,6]<br><b>ASM:</b><br>n/N (%): 5/8 (62,5)<br>[95 %-KI]: [24,5; 91,5]<br><b>SM-AHN:</b><br>n/N (%): 19/29 (65,5)<br>[95 %-KI]: [45,7; 82,1]<br><b>MCL:</b><br>n/N (%): 4/10 (40,0)<br>[95 %-KI]: [12,2; 73,8]   |  | <b>nicht<br/>quantifizierbar,<br/>aber im Ausmaß<br/>mindestens<br/>beträchtlich</b> |
| <b>Dauer des Ansprechens (DOR)</b>           |   |  |  |
| PATHFINDER                                   | <b>Gesamt:</b><br>n/N (%): 2/28 (7,1)<br>mediane DOR [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.]<br><b>ASM:</b><br>n/N (%): 0/5 (0,0)<br>mediane DOR [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.]<br><b>SM-AHN:</b><br>n/N (%): 2/19 (10,5)<br>mediane DOR [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.]<br><b>MCL:</b><br>n/N (%): 0/4 (0,0)<br>mediane DOR [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.] |  | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b>   |

| Studie   | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)  |   | Ausmaß des<br>Zusatznutzens  |
|--|---|---|--|
| <b>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</b>                   |   |   |  |
| PATHFINDER   | <p><b>Gesamt:</b><br/>N = 28<br/>mediante TTR [95 %-KI]: 1,94 Monate [0,5; 12,2]</p> <p><b>ASM:</b><br/>N = 5<br/>mediante TTR [95 %-KI]: 2,30 Monate [1,8; 5,5]</p> <p><b>SM-AHN:</b><br/>N = 19<br/>mediante TTR [95 %-KI]: 1,94 Monate [0,5; 5,5]</p> <p><b>MCL:</b><br/>N = 4<br/>mediante TTR [95 %-KI]: 3,60 Monate [1,7; 12,2]</p>   |   | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b>   |
| <b>Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>b</sup></b> |   |   |  |
| PATHFINDER   | <p><b>Gesamt:</b><br/>n/N (%): 12/47 (25,5)<br/>mediante Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 14,3 Monate [10,9; 17,6]<br/>medianes PFS [95 %-KI]: n. e. [17,5; n. e.]</p> <p><b>ASM:</b><br/>n/N (%): 0/8 (0,0)<br/>mediante Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 8,4 Monate [6,6; 16,6]<br/>medianes PFS [95 %-KI]: n. e. [n. e.; n. e.]</p> <p><b>SM-AHN:</b><br/>n/N (%): 9/29 (31,0)<br/>mediante Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 17,6 Monate [12,1; 20,1]<br/>medianes PFS [95 %-KI]: n. e. [17,4; n. e.]</p> <p><b>MCL:</b><br/>n/N (%): 3/10 (30,0)<br/>mediante Nachbeobachtungszeit [95 %-KI]: 14,3 Monate [10,6; 16,6]<br/>medianes PFS [95 %-KI]: n. e. [10,5; n. e.]</p> |   | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b>   |
| <b>Dauer der Behandlung (DOT)</b>                      |   |   |  |
| PS-adjustierter<br>indirekter<br>Vergleich             | <p><b>Avapritinib-Arm</b></p> <p><b>Gesamt:</b><br/>Anzahl der abgebrochenen<br/>Therapielinien, n/N (%):<br/>31/78 (39,7)<br/>Anzahl der zensierten<br/>Therapielinien, n/N (%):<br/>47/78 (60,3)<br/>DOT (Monate)<br/>Median [95 %-KI]:<br/>43,3 [10,5; 43,3]</p>   | <p><b>BAT-Arm</b></p> <p><b>Gesamt:</b><br/>Anzahl der abgebrochenen<br/>Therapielinien, n/N (%):<br/>79/89 (88,8)<br/>Anzahl der zensierten<br/>Therapielinien, n/N (%):<br/>10/89 (11,2)<br/>DOT (Monate)<br/>Median [95 %-KI]:<br/>5,4 [3,7; 12,3]</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar,<br/>aber im Ausmaß<br/>mindestens<br/>beträchtlich</b> |

| Studie  | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)  |   | Ausmaß des<br>Zusatznutzens  |
|---|---|---|--|
|   | <b>Avapritinib vs. BAT</b><br><b>Gesamt:</b><br>HR [95 %-KI]: 0,36 [0,22; 0,57]<br>p-Wert: < <b>0,001</b>   |   |  |
| <b>Krankheitsspezifische Symptomatik</b>  |   |   |  |
| <b>Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark <sup>a,c</sup></b>                                     |   |   |  |
| <b>Prozentuale Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark über die Zeit im Vergleich zu Baseline</b> |   |   |  |
| PATHFINDER  | N = 67<br>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD) in %:<br>Zyklus 3, Tag 1 (n = 51): -62,4 (38,45)<br>Zyklus 7, Tag 1 (n = 38): -74,7 (29,80)<br>Zyklus 11, Tag 1 (n = 26): -76,7 (23,21)<br>Zyklus 17, Tag 1 (n = 13): -87,5 (19,79)           |   | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b>   |
| <b>Bestes Ansprechen - Mastzellen im Knochenmark</b>  |   |   |  |
| PATHFINDER  | N = 67<br>Patienten mit neoplastischen Mastzellen zu Baseline<br>n: 65<br>Patienten mit vollständiger Beseitigung (komplette Remission)<br>n (%): 38 (58,5)<br>Patienten mit einer Reduktion $\geq$ 50 % gegenüber Baseline<br>n (%): 54 (83,1) |   | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b>   |
| <b>Veränderung der Serum-Tryptase-Werte <sup>a,c</sup></b>  |   |   |  |
| <b>Prozentuale Veränderung der Serum-Tryptase-Werte über die Zeit im Vergleich zu Baseline</b>                  |   |   |  |
| PATHFINDER  | N = 67<br>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD) in %:<br>Zyklus 3, Tag 1 (n = 53): -71,8 (38,37)<br>Zyklus 7, Tag 1 (n = 41): -76,6 (35,00)<br>Zyklus 11, Tag 1 (n = 29): -77,2 (26,35)<br>Zyklus 17, Tag 1 (n = 13): -93,6 (5,65)            |   |  |
| PS-adjustierter<br>indirekter<br>Vergleich  | <b>Avapritinib-Arm</b><br><b>Gesamt:</b><br>prozentuale Reduktion (%)<br>Mittelwert (SD):<br>-85,4 (19,3)<br>Median (Min; Max):<br>-92,5 (-99,2; -7,8)  | <b>BAT-Arm</b><br><b>Gesamt:</b><br>prozentuale Reduktion (%)<br>Mittelwert (SD):<br>-20,2 (67,2)<br>Median (Min; Max):<br>-36,3 (-95,0; 358,4) | <b>nicht<br/>quantifizierbar,<br/>aber im Ausmaß<br/>mindestens<br/>beträchtlich</b> |
|   | <b>Avapritinib vs. BAT</b><br><b>Gesamt:</b><br>mittlere Veränderung [95 %-KI]: -70,46 [-85,64; -55,27]<br>p-Wert: < <b>0,001</b>   |   |  |

| Studie  | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)  |  | Ausmaß des<br>Zusatznutzens      |
|---|---|--|----------------------------------|
|   | <b>Avapritinib-Arm<br/>Gesamt:</b><br>Zeit bis zur maximalen<br>Reduktion (Monate)<br>Mittelwert (SD):<br>7,0 (6,5)<br>Median (Min; Max):<br>5,5 (0,5; 32,2)  | <b>BAT-Arm<br/>Gesamt:</b><br>Zeit bis zur maximalen<br>Reduktion (Monate)<br>Mittelwert (SD):<br>8,9 (18,6)<br>Median (Min; Max):<br>3,7 (0,1; 115,4) |                                  |
| <b>Bestes Ansprechen – Serum-Tryptase-Werte</b>   |   |  |                                  |
| PATHFINDER  | N = 67<br>Patienten mit Serum-Tryptase zu Baseline<br>n: 67<br>Patienten, die Serum-Tryptase < 20 ng/ml erreichten<br>(komplette Remission):<br>n (%): 34 (50,7)<br>Patienten mit einer Reduktion ≥ 50 % gegenüber Baseline<br>n (%): 59 (88,1) |  | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Veränderung der KIT-D816V-Mutationslast <sup>a,c</sup></b>   |   |  |                                  |
| <b>Prozentuale Veränderung der KIT-D816V-Mutationslast im Blut über die Zeit im Vergleich zu Baseline</b> |   |  |                                  |
| PATHFINDER  | N = 67<br>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD) in %:<br>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -51,5 (28,72)<br>Zyklus 7, Tag 1 (n = 40): -58,9 (33,36)<br>Zyklus 11, Tag 1 (n = 28): -55,3 (34,52)<br>Zyklus 17, Tag 1 (n = 12): -64,4 (34,07)           |  | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Bestes Ansprechen – KIT-D816V-Mutationslast</b>  |   |  |                                  |
| PATHFINDER  | N = 67<br>Patienten mit einer Bewertung der Mutationslast im Blut<br>n: 67<br>Patienten, die eine Mutationslast < 0,17 % erreichten<br>n (%): 13 (19,4)<br>Patienten mit einer Reduktion ≥ 50 % gegenüber Baseline<br>n (%): 46 (68,7)          |  | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Veränderungen des Milz- und Lebervolumens <sup>a,c</sup></b>   |   |  |                                  |
| <b>Prozentuale Veränderung des Milzvolumens über die Zeit im Vergleich zu Baseline</b>                    |   |  |                                  |
| PATHFINDER  | N = 67<br>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD) in ml:<br>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -25,53 (30,24)<br>Zyklus 7, Tag 1 (n = 36): -29,62 (28,68)<br>Zyklus 11, Tag 1 (n = 26): -36,31 (34,85)<br>Zyklus 17, Tag 1 (n = 13): -54,56 (19,92)      |  | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |

| Studie   | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)   | Ausmaß des<br>Zusatznutzens      |
|--|--|----------------------------------|
| <b>Prozentuale Veränderung des Lebertolumens über die Zeit im Vergleich zu Baseline</b>                                      |  |                                  |
| PATHFINDER   | N = 67<br>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD) in ml:<br>Zyklus 3, Tag 1 (n = 51): -13,64 (10,16)<br>Zyklus 7, Tag 1 (n = 36): -19,34 (13,45)<br>Zyklus 11, Tag 1 (n = 26): -23,55 (11,07)<br>Zyklus 17, Tag 1 (n = 13): -32,52 (9,91)  | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Bestes Ansprechen – Milzvolumen</b>   |  |                                  |
| PATHFINDER   | N = 67<br>Patienten mit tastbarer Milz zu Baseline:<br>n: 34<br>Patienten mit tastbarer Milz zu Baseline,<br>die keine tastbare Milz mehr haben<br>n (%): 23 (67,6)  | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF <sup>a,c</sup></b>  |  |                                  |
| <b>Prozentuale Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß AdvSM-SAF über die Zeit im Vergleich zu Baseline</b> |  |                                  |
| <b>TSS</b>   |  |                                  |
| PATHFINDER   | N = 67<br>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):<br>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -5,22 (9,748)<br>Zyklus 7, Tag 1 (n = 51): -5,92 (10,703)<br>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): -6,07 (11,113)<br>Zyklus 17, Tag 1 (n = 31): -6,15 (12,992)<br>Zyklus 18, Tag 1 (n = 29): -6,35 (12,657) | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Haut-Domäne</b>   |  |                                  |
| PATHFINDER   | N = 67<br>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):<br>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -2,50 (5,573)<br>Zyklus 7, Tag 1 (n = 51): -3,15 (5,773)<br>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): -2,95 (5,854)<br>Zyklus 17, Tag 1 (n = 31): -3,00 (6,860)<br>Zyklus 18, Tag 1 (n = 29): -2,83 (6,729)     | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Gastrointestinale Domäne</b>  |  |                                  |
| PATHFINDER   | N = 67<br>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):<br>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -2,21 (4,718)<br>Zyklus 7, Tag 1 (n = 51): -2,17 (4,859)<br>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): -2,55 (5,309)<br>Zyklus 17, Tag 1 (n = 31): -2,21 (6,242)<br>Zyklus 18, Tag 1 (n = 29): -2,39 (6,077)     | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |



| Studie                            | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)  | Ausmaß des<br>Zusatznutzens      |
|-----------------------------------|---|----------------------------------|
| <b>Erschöpfung</b>                |   |                                  |
| PATHFINDER                        | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -0,51 (2,319)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 51): -0,59 (2,732)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): -0,57 (3,013)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 31): -0,94 (3,295)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 29): -1,12 (3,240)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Flecken auf der Haut</b>       |   |                                  |
| PATHFINDER                        | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -0,66 (2,093)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 51): -0,90 (2,025)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): -0,80 (1,963)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 31): -0,69 (2,344)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 29): -0,75 (2,416)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Juckreiz</b>                   |   |                                  |
| PATHFINDER                        | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -1,14 (2,532)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 51): -1,35 (2,678)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): -1,25 (2,605)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 31): -1,13 (2,869)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 29): -0,93 (2,685)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Rötung/Hitzegefühl (Flush)</b> |   |                                  |
| PATHFINDER                        | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -0,70 (2,246)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 51): -0,91 (2,369)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): -0,89 (2,470)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 31): -1,18 (2,498)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 29): -1,15 (2,497)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Bauchschmerzen</b>             |   |                                  |
| PATHFINDER                        | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -1,22 (2,477)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 51): -1,09 (2,610)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): -1,40 (2,577)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 31): -1,15 (2,870)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 29): -1,14 (0,29)</p>  | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |

| Studie                            | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)  | Ausmaß des<br>Zusatznutzens      |
|-----------------------------------|---|----------------------------------|
| <b>Übelkeit</b>                   |   |                                  |
| PATHFINDER                        | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -0,55 (1,770)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 51): -0,63 (1,836)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): -0,70 (1,877)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 31): -0,86 (2,204)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 29): -0,87 (2,282)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Anzahl des Erbrechens</b>      |   |                                  |
| PATHFINDER                        | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): 0,09 (0,612)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 51): 0,57 (3,515)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): 0,77 (3,797)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 31): 1,11 (4,510)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 29): 1,14 (4,642)</p>      | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Schwere des Erbrechens</b>     |   |                                  |
| PATHFINDER                        | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): 0,15 (0,921)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 51): 0,09 (0,890)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): 0,26 (1,074)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 31): 0,45 (1,405)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 29): 0,42 (1,336)</p>      | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Anzahl Durchfall</b>           |   |                                  |
| PATHFINDER                        | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -0,43 (1,731)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 51): -0,58 (1,605)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): -0,37 (2,889)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 31): -0,69 (1,970)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 29): -0,81 (1,935)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Schweregrad des Durchfalls</b> |   |                                  |
| PATHFINDER                        | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 59): -0,59 (1,599)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 51): -0,55 (1,438)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 44): -0,71 (1,962)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 31): -0,64 (1,846)</p> <p>Zyklus 18, Tag 1 (n = 29): -0,79 (1,767)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |

| Studie  | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)  | Ausmaß des<br>Zusatznutzens      |
|---|---|----------------------------------|
| <b>Schwere der Erkrankung gemäß PGIS <sup>a</sup></b>   |   |                                  |
| <b>Prozentuale Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIS über die Zeit im Vergleich zu Baseline</b> |   |                                  |
| PATHFINDER  | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -1,0 (1,23)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): -1,4 (1,34)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): -1,8 (1,56)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): -2,2 (1,23)</p>                 | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 <sup>a</sup></b>   |   |                                  |
| <b>Prozentuale Veränderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline</b>   |   |                                  |
| <b>Fatigue</b>  |   |                                  |
| PATHFINDER  | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -9,33 (26,213)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): -18,86 (34,859)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): -21,57 (33,900)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): -22,22 (31,860)</p>  | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Übelkeit und Erbrechen</b>   |   |                                  |
| PATHFINDER  | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -4,67 (27,570)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): -10,10 (25,324)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): -9,80 (22,866)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): -26,67 (23,831)</p>   | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Schmerz</b>  |   |                                  |
| PATHFINDER  | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -18,33 (29,786)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): -17,68 (37,946)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): -19,61 (37,377)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): -25,00 (38,690)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Dyspnoe</b>  |   |                                  |
| PATHFINDER  | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -14,67 (35,096)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): -15,15 (35,445)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): -15,69 (42,684)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): -33,33 (27,217)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |

| Studie                             | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)  | Ausmaß des<br>Zusatznutzens      |
|------------------------------------|---|----------------------------------|
| <b>Schlaflosigkeit</b>             |   |                                  |
| PATHFINDER                         | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -17,33 (39,406)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): -20,20 (40,773)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): -31,37 (54,608)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): -16,67 (28,328)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Appetitlosigkeit</b>            |   |                                  |
| PATHFINDER                         | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -22,00 (42,915)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): -30,30 (33,710)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): -31,37 (39,914)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): -30,00 (42,889)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Verstopfung</b>                 |   |                                  |
| PATHFINDER                         | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -4,67 (32,304)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): -12,12 (30,977)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): -17,65 (29,149)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): 0,00 (15,713)</p>    | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Diarrhö</b>                     |   |                                  |
| PATHFINDER                         | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -17,33 (40,541)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): -15,15 (35,445)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): -15,69 (31,441)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): -33,33 (38,490)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Finanzielle Schwierigkeiten</b> |   |                                  |
| PATHFINDER                         | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): -3,33 (22,588)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): -7,07 (27,332)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): 0,00 (33,333)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): -16,67 (32,394)</p>     | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |

| Studie   | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)  | Ausmaß des<br>Zusatznutzens      |
|--|---|----------------------------------|
| <b>Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |   |                                  |
| <b>Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30<sup>a</sup></b>  |   |                                  |
| <b>Prozentuale Veränderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline</b> |   |                                  |
| <b>Globaler Gesundheitszustand</b>   |   |                                  |
| PATHFINDER   | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): 16,83 (28,447)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): 17,93 (29,692)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): 19,12 (29,867)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): 25,00 (34,471)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Körperliche Funktion</b>  |   |                                  |
| PATHFINDER   | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): 7,73 (20,968)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): 11,31 (26,640)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): 18,04 (27,261)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): 16,00 (29,681)</p>  | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Rollenfunktion</b>  |   |                                  |
| PATHFINDER   | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): 11,00 (28,692)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): 13,13 (35,541)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): 18,63 (39,914)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): 21,67 (41,611)</p> | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Emotionale Funktion</b>   |   |                                  |
| PATHFINDER   | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): 7,67 (21,746)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): 7,32 (22,122)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): 10,78 (19,712)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): 17,50 (23,717)</p>   | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Kognitive Funktion</b>  |   |                                  |
| PATHFINDER   | <p>N = 67</p> <p>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):</p> <p>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): 0,33 (19,775)</p> <p>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): 0,51 (22,238)</p> <p>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): -2,94 (21,437)</p> <p>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): -1,67 (21,445)</p>   | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |

| Studie   | Ergebnisse Avapritinib<br>(200 mg Avapritinib/Tag)  | Ausmaß des<br>Zusatznutzens      |
|--|---|----------------------------------|
| <b>Soziale Funktion</b>  |   |                                  |
| PATHFINDER   | N = 67<br>Mittelwert Veränderung zu Baseline (SD):<br>Zyklus 3, Tag 1 (n = 50): 10,33 (24,947)<br>Zyklus 7, Tag 1 (n = 33): 18,18 (31,832)<br>Zyklus 11, Tag 1 (n = 17): 18,63 (36,268)<br>Zyklus 17, Tag 1 (n = 10): 21,67 (33,380)  | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| <b>Nutzendimension Sicherheit</b>  |   |                                  |
| <b>Unerwünschte Ereignisse <sup>a</sup></b>  |   |                                  |
| PATHFINDER   | N = 67<br>jegliche UE:<br>n (%): 67 (100,0)<br>nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2):<br>n (%): 19 (28,4)<br>schwere UE (CTCAE ≥ 3):<br>n (%): 48 (71,6)<br>SUE:<br>n (%): 27 (40,3)<br>UE, die zum Tod führten:<br>n (%): 7 (10,4)<br>UE, die zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments<br>führten:<br>n (%): 12 (17,9)<br>UE von besonderem Interesse:<br>n (%): 13 (19,4)<br>nicht schwere UE (CTCAE ≤ 2) von besonderem Interesse:<br>n (%): 9 (13,4)<br>schwere UE (CTCAE ≥ 3) von besonderem Interesse:<br>n (%): 4 (6,0)<br>SUE von besonderem Interesse:<br>n (%): 1 (1,5) | <b>nicht<br/>quantifizierbar</b> |
| a: Das Analyseset ist die Safety-Population.<br>b: Das Analyseset ist die RAC-RE-Population.<br>c: Die Ergebnisdarstellung erfolgt bis zum letzten noch aussagekräftigen Zeitpunkt.<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |                                  |

## **Mortalität**

### *Gesamtüberleben (OS)*

Das OS wurde in der PATHFINDER-Studie für 67 Patienten der Safety-Population untersucht. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 56 von 67 Patienten (83,6 %) am Leben. Das mediane OS war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten noch nicht erreicht. Bei Betrachtung der einzelnen Subtypen der AdvSM (ASM, SM-AHN, MCL) wurde das mediane OS ebenfalls noch nicht erreicht. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von acht Monaten waren alle ASM-Patienten am Leben. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,4 bzw. 14,3 Monaten waren 80,5 % der Patienten mit dem Subtyp SM-AHN und 75,0 % der Patienten mit dem Subtyp MCL am Leben (siehe Tabelle 4-162). Der Anteil an Patienten mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten beträgt laut der Kaplan-Meier-Analyse für AdvSM-Patienten 86,9 % [95 %-KI: 78,4; 95,5], für ASM 100,0 % [95 %-KI: 100,0; 100,0], für SM-AHN 84,0 % [95 %-KI: 72,1; 95,9] und für MCL 81,5 % [95 %-KI: 58,1; 100,0] [15]. Angesichts der in der Literatur beschriebenen sehr schlechten Prognose der Patienten mit MCL, die sich insbesondere durch eine deutlich verkürzte Überlebenszeit zeigt [29, 30], deuten diese Befunde trotz der noch relativ kurzen Nachbeobachtungszeit und recht kleinen Fallzahl auf eine vielversprechende Wirksamkeit von Avapritinib auch bei dieser Entität hin. Dies gilt insbesondere bei Berücksichtigung der Tatsache, dass die Patienten vor Behandlung mit Avapritinib schon eine vorherige systemische Therapie erhalten hatten.

Im PS-adjustierten indirekten Vergleich wurden das OS für 77 Patienten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie (Avapritinib-Arm) mit 66 Patienten der BLU-285-2405-Studie (BAT-Arm) verglichen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,2 Monaten war das mediane OS bei Patienten im Avapritinib-Arm noch nicht erreicht. 13 von 77 Patienten (16,9 %) waren verstorben. Das mediane OS in der BLU-285-2405-Studie bei Patienten im BAT-Arm beträgt 17,2 Monate [95 %-KI: 14,6; 36,5] bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72,7 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt waren im BAT-Arm 44 von 66 Patienten (66,7 %) verstorben. Das Risiko, unter einer Behandlung mit Avapritinib zu versterben, ist im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT signifikant um 63 % reduziert (HR [95 %-KI, p-Wert]: 0,37 [0,18; 0,75], 0,006) (siehe Tabelle 4-162).

Ergänzend zum PS-adjustierten indirekten Vergleich wurde in einer Publikation von Pilkington et al. 2021 ein unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC)-Behandlungsvergleich durchgeführt, um die Wirksamkeit von Avapritinib gegenüber Midostaurin bei Patienten mit AdvSM zu vergleichen. In den Vergleich gingen die einarmigen Zulassungsstudien von Avapritinib (PATHFINDER und EXPLORER) sowie die Zulassungsstudien D2201 (NCT00782067) und A2213 (NCT00233454) zu Midostaurin ein. Das Risiko, unter Behandlung mit Avapritinib (Anfangsdosis 200 mg) zu versterben, war um 41 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,59 [0,27 - 1,32]). Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie hatten sogar ein bis zu 61% reduziertes Risiko im Vergleich zu Midostaurin an AdvSM zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,19 - 0,80]) [63]. Die Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs.

### Fazit Gesamtüberleben (OS)

Mortalität ist per Definition [12, 20] und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-Nutzen-V als patientenrelevant zu betrachten.

Mit Avapritinib steht eine innovative Therapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit AdvSM nach zumindest einer systemischen Therapie zur Verfügung, die das mediane OS der Patienten signifikant verlängern kann. Da eine Behandlung mit Avapritinib sowohl im PS-adjustierten indirekten Vergleich zu BAT als auch im ergänzend dargestellten MAIC-Behandlungsvergleich mit Midostaurin eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht, die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine Quantifizierung nicht ermöglichen, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß** auf Basis der indirekten Vergleiche **mindestens beträchtlich** ist.

### **Morbidität**

#### *Ansprechen*

Die ORR wurde in der PATHFINDER-Studie für 47 Patienten der RAC-RE-Population untersucht. Insgesamt zeigten 28 von 47 AdvSM-Patienten (59,6%) ein Gesamtansprechen [95 %-KI: 44,3; 73,6]. Bei Betrachtung der einzelnen Subtypen der AdvSM (ASM, SM-AHN, MCL) erreichten fünf von acht ASM-Patienten (62,5 %), 19 von 29 SM-AHN-Patienten (65,5 %) und vier von zehn MCL-Patienten (40,0 %) ein Gesamtansprechen (siehe Tabelle 4-162).

Basierend auf der Beurteilung der DOR durch das RAC anhand der mIWG-Kriterien (RAC-RE-Population) wurden 26 von 28 Patienten mit AdvSM (92,9 %), zensiert. Somit zeigten fast alle Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ein Ansprechen. Die mediane DOR wurde noch nicht erreicht. Die zwei Patienten (7,1 %) bei denen ein Ereignis auftrat, wurden beide dem Subtyp SM-AHN zugeordnet (siehe Tabelle 4-162).

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der PATHFINDER-Studie am 20. April 2021 belief sich die mediane TTR auf 1,94 Monate (Spanne = 0,5 - 12,2). Für ASM-Patienten betrug die mediane TTR 2,30 Monate (Spanne = 1,8 - 5,5), für SM-AHN-Patienten 1,94 Monate (Spanne = 0,5 - 5,5) und für MCL-Patienten 3,60 Monate (Spanne = 1,7 - 12,2) (siehe Tabelle 4-162).

In meist kleinen, retrospektiven Studien mit Arzneimitteln, die ohne Zulassung in Deutschland eingesetzt werden, zeigten die Patienten mit AdvSM unter Behandlung mit Interferon- $\alpha$  [64] und Cladribin [65] keine vollständige Remission. Ein partielles Ansprechen erreichten circa ein Drittel der Patienten (insgesamt 13 analysierte SM-Patienten unter Interferon- $\alpha$  [64] und 9 analysierte AdvSM-Patienten unter Cladribin [65]), wobei dieses Ansprechen oft nur von kurzer Dauer war.



Aus dem MAIC-Behandlungsvergleich von Pilkington et al. 2021 konnten für die Analyse keine Ergebnisse der Studie A2213 herangezogen werden, da das ORR nicht anhand der IWG-Kriterien erhoben wurde. Bei Patienten unter Behandlung mit Avapritinib (200 mg) lag die adjustierte ORR anhand IWG-Kriterien bei 61,52 %. Unter Midostaurin konnte hingegen nur eine ORR von 35,96 % der Patienten erreicht werden (OR [95 %-KI]: 2,85 [1,96 - 4,15]). Bei Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie konnte mit Avapritinib eine adjustierte ORR von 69,40 % erreicht werden. Im Vergleich dazu lag die ORR unter Therapie mit Midostaurin bei nur 35,96 % (OR [95 %-KI]: 4,04 [2,96 - 5,52]). Damit ist die Wahrscheinlichkeit, ein bestes Ansprechen (CR, PR, CI) zu erreichen, unter Behandlung mit Avapritinib höher als unter Behandlung mit Midostaurin. Der Anteil an Patienten mit einem kompletten Ansprechen unter Behandlung mit Avapritinib (10,60 %, adjustiert) nach einer vorherigen Therapie war ebenfalls höher als unter Behandlung mit Midostaurin (1,12 %) (OR [95 %-KI]: 10,44 [0,96; 113,57] [63]).

### Fazit Ansprechen

Die AdvSM ist durch pathologische Anhäufungen von neoplastischen Mastzellen in verschiedenen Geweben gekennzeichnet, was zu schweren Symptomen (ausgelöst durch infiltrationsbedingte Organschäden und durch Mastzell-Mediatoren) führt und mit einer schlechten Lebensqualität der Patienten sowie einer kurzen Lebenserwartung von wenigen Monaten oder Jahren verbunden ist. Mit Avapritinib steht nun eine zielgerichtete und wirksame Therapie für Patienten nach zumindest einer vorherigen systemischen Therapie zur Verfügung. Das Ansprechen auf eine Therapie mit Avapritinib stellt ein wichtiges Therapieziel dar und ermöglicht es, anhand valider Kriterien (mIWG-Kriterien) den Erfolg der Behandlung zu messen. In einer Post-hoc-Analyse mit gepoolten Daten aus der EXPLORER (Datenschnitt: 27. Mai 2020) und PATHFINDER-Studie (Datenschnitt: 23. Juni 2020) konnte gezeigt werden, dass ein Ansprechen auf die Therapie mit Avapritinib bewertet anhand sogenannter PPR-Kriterien mit einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens assoziiert ist [26] und damit einen frühen prognostischen Faktor für die Lebenserwartung der Patienten darstellt. Eine Studie zu Midostaurin konnte zeigen, dass das mediane OS bei Patienten, die ein Ansprechen zeigten, signifikant länger war als bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprachen [27]. Das Ansprechen ist somit mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik, dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten, sowie insbesondere einer Verlängerung der Lebenserwartung assoziiert und somit als patientenrelevant zu bewerten.

Zusammenfassend konnte unter Behandlung mit Avapritinib bei einem Großteil der Patienten (59,6%) innerhalb weniger Monate ein langanhaltendes Gesamtansprechen erreicht werden. In einem MAIC-Behandlungsvergleich von Avapritinib mit Midostaurin konnte sowohl bei Patienten, die mit 200 mg Avapritinib behandelt wurden, als auch bei Patienten, die nach vorheriger systemischer Therapie mit Avapritinib behandelt wurden, eine deutlich höhere ORR im Vergleich zur Behandlung mit Midostaurin gezeigt werden. Dies ist nach aktuellem Kenntnisstand darauf zurückzuführen, dass Avapritinib KIT-D816V mit einer sehr hohen Rezeptor-Spezifität binden kann. Bei Patienten mit vorheriger Therapie konnte zudem ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit einer kompletten Remission beobachtet werden.

Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse auf das Anwendungsgebiet von Avapritinib übertragbar sind. Basierend auf dem MAIC-indirekten Vergleich kann somit ein beträchtlicher Vorteil zu Gunsten von Avapritinib bezüglich der ORR angenommen werden. Da aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie eine Quantifizierung nicht möglich ist, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß** auf Basis des indirekten Vergleichs **mindestens beträchtlich** ist.

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Zum Zeitpunkt der Analyse zeigten 12 von 47 Patienten (25,5 %) eine Progression bzw. waren verstorben. Die Ergebnisse zeigen, dass nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,3 Monaten das mediane PFS nicht erreicht wurde. Bei Betrachtung der einzelnen Subtypen der AdvSM (ASM, SM-AHN, MCL) wird ersichtlich, dass keiner der acht ASM-Patienten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,4 Monaten eine Progression aufwies bzw. verstorben war. Hingegen zeigten neun von 29 Patienten (31,0 %) mit SM-AHN und drei von zehn Patienten (30,0 %) mit MCL nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,6 Monaten bzw. 14,3 Monaten eine Progression bzw. waren verstorben (siehe Tabelle 4-162). Der Anteil an Patienten mit einer geschätzten progressionsfreien Zeit von zwölf Monaten beträgt laut der Kaplan-Meier-Analyse für AdvSM-Patienten 77,5 % [95 %-KI: 65,0; 89,9], für ASM 100,0 % [95 %-KI: 100,0; 100,0], für SM-AHN 75,2 % [95 %-KI: 59,3; 91,2] und für MCL 68,6 % [95 %-KI: 38,9; 99,3] [15]. Analog zum OS zeigt sich angesichts der in der Literatur beschriebenen schlechten Prognose von MCL-Patienten, trotz der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit und der recht kleinen Fallzahl, eine vielversprechende Wirksamkeit von Avapritinib nach vorheriger systemischer Therapie auch bei dieser Entität.

#### *Fazit Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Wird die AdvSM nicht wirksam behandelt, so führt die Progression der Erkrankung aufgrund der schwerwiegenden Symptomatik innerhalb von wenigen Monaten bis Jahren zum Tod der Patienten [29, 30]. Da die Progression und somit das Versagen einer Therapie weitere Folgetherapien auslöst, stellt das Verhindern der Progression ein wichtiges Therapieziel dar. Demnach ist die Stabilisierung der krankheitsspezifischen Symptomatik sowie der Erhalt der Lebensqualität und insbesondere die Lebensverlängerung, gemessen anhand valider Kriterien (PFS anhand der mIWG-Kriterien), von unmittelbarem Nutzen für den Patienten und deshalb als patientenrelevant zu erachten.

Unter Behandlung von Avapritinib konnte gezeigt werden, dass nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,3 Monaten für die Gesamtpopulation, sowie von 8,4 Monaten für ASM-Patienten, 17,6 Monaten für SM-AHN und 14,3 Monaten für MCL-Patienten, das mediane PFS noch nicht erreicht wurde. Zwölf Patienten der Gesamtpopulation, davon kein ASM-Patient, neun SM-AHN Patienten und drei MCL-Patienten hatten eine Progression bzw. waren verstorben. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich zu diesem Endpunkt wird, trotz der Verlängerung der progressionsfreien Zeit unter Behandlung mit Avapritinib ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

#### *Dauer der Behandlung (DOT)*

Im PS-adjustierten indirekten Vergleich wurde die DOT für 78 Patienten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie (Avapritinib-Arm, 78 Therapielinien) mit 60 Patienten der BLU-285-2405-Studie (BAT-Arm, 89 Therapielinien) verglichen. Bei Patienten im Avapritinib-Arm, kam es bei 31 von 78 Therapielinien (39,7 %) zum Abbruch der Behandlung, während es im BAT-Arm bei 79 von 89 Therapielinien (88,8 %) zum Abbruch der Behandlung kam. Die mediane DOT in der BLU-285-2405-Studie betrug in der Avapritinib-Kohorte 43,3 Monate [95 %-KI: 10,5; 43,3] im Vergleich zu 5,4 Monaten [95 %-KI: 3,7; 12,3] in der BAT-Kohorte. Das Risiko, unter einer Behandlung mit Avapritinib die Therapie abubrechen, ist somit im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT signifikant um 64 % reduziert (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,36 [0,22; 0,57], <0,001) (siehe Tabelle 4-162).

#### *Fazit Dauer der Behandlung (DOT)*

Die DOT korreliert invers zu einer möglichen Progression der AdvSM bzw. einem Therapieversagen, welches wiederum mit weiteren Folgetherapien assoziiert ist. Neben Midostaurin stehen in Deutschland derzeit jedoch keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Ohne eine wirksame Therapie kommt es bei Patienten mit AdvSM zu einer deutlichen Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomatik, der Lebensqualität und insbesondere zu einer Verkürzung der Lebenserwartung auf wenigen Monaten bis Jahre [29, 30]. Das Andauern der Therapie und damit die Stabilisierung der krankheitsspezifischen Symptomatik und der Erhalt der Lebensqualität der Patienten, sowie insbesondere die Lebensverlängerung, hat einen unmittelbaren Nutzen für den Patienten und ist somit als patientenrelevant zu bewerten.

Unter Therapie mit Avapritinib kam es im Vergleich zur Therapie mit BAT signifikant seltener zu Therapieabbrüchen, weshalb die DOT beträchtlich erhöht war. Da die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine Quantifizierung nicht ermöglichen, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß auf** Basis des indirekten Vergleichs **mindestens beträchtlich** ist.

### *Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark*

#### Prozentuale Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark über die Zeit im Vergleich zu Baseline

Unter Behandlung mit Avapritinib konnte anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -87,5 % gezeigt werden, dass der Anteil an Mastzellen im Knochenmark, bis Zyklus 17 abnimmt. Nach Zyklus 17 konnte aufgrund der geringen Patientenzahlen keine aussagekräftige Aussage zum Anteil der Mastzellen im Knochenmark mehr getroffen werden (siehe Tabelle 4-162).

#### Bestes Ansprechen

Von den 65 Patienten der PATHFINDER-Studie mit neoplastischen Mastzellen zu Baseline, erreichten 38 Patienten (58,5 %) eine vollständige Beseitigung neoplastischer Mastzellaggregate und damit eine komplette Remission. Zudem erreichten 54 Patienten (83,1 %) eine  $\geq 50$  % Reduktion der neoplastischen Mastzellen gegenüber Baseline (siehe Tabelle 4-162).

### *Fazit Veränderung des Anteils der Mastzellen im Knochenmark*

Eine pathologische Anhäufung von meist spindelförmigen Mastzellen im Knochenmark, der Haut und anderen Organen ist charakteristisch für die SM [2]. Eine Verhinderung von weiteren Organschäden durch Reduktion der Mastzellen im Knochenmark ist das Therapieziel bei Patienten mit AdvSM [32]. 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, weshalb der Endpunkt als patientenrelevant zu bewerten ist. Weiterhin konnte in einer Studie mit Midostaurin bei Patienten mit AdvSM gezeigt werden, dass ein Rückgang der Mastzelllast im Knochenmark um 50 % oder mehr im Vergleich zu weniger als 50 % mit einem längeren OS assoziiert ist [27].

Die Mastzelllast im Knochenmark blieb durch die vor Zulassung von Avapritinib verfügbaren nicht TKI-basierten zytoreduktiven Arzneimittel häufig unverändert [32]. In einer Studie zu Midostaurin konnte bei 41 von 72 Patienten (57 %), bei denen ein Ansprechen festgestellt werden konnte, die Mastzelllast im Knochenmark um 50 % oder mehr reduziert werden. Die beste prozentuale Veränderung der Mastzelllast im Knochenmark lag im Median bei -59 %. Die Dauer der Abnahme der Mastzelllast korrelierte mit dem OS [27]. Unter Behandlung mit Avapritinib konnte hingegen bei mehr als 80 % der Patienten eine mindestens 50%ige Reduktion der Mastzellaggregate im Vergleich zu Baseline und bei ca. 60 % der Patienten sogar eine vollständige Beseitigung der Mastzellaggregate beobachtet werden. Hierbei ist zudem zu beachten, dass sich die Auswertung bei Midostaurin nur auf Patienten mit einem Ansprechen bezog, bei Avapritinib hingegen wurden alle Patienten ausgewertet, die eine Bewertung der neoplastischen Mastzelllast zu Baseline aufwiesen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich zu diesem Endpunkt wird, trotz einer starken Reduktion der Mastzelllast bzw. sogar einer vollständigen Beseitigung der Mastzellaggregate, ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

### *Veränderungen der Serum-Tryptase Werte*

#### Prozentuale Veränderung der Serum-Tryptase-Werte über die Zeit im Vergleich zu Baseline

Unter Behandlung mit Avapritinib konnte anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von  $-93,6 \mu\text{g/l}$  (SD = 5,65) zu Zyklus 17 gezeigt werden, dass der Anteil an Serum-Tryptase-Werten über den Studienverlauf stark abnimmt (siehe Tabelle 4-162).

Im PS-adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich bei der prozentualen Reduktion eine statistisch signifikante mittlere Veränderung von  $-70,46\%$  [95 %-KI:  $-85,64$ ;  $-55,27$ ;  $p < 0,001$ ]. Die absolute Reduktion zeigte sich ebenfalls signifikant zu Gunsten von Avapritinib. Die mittlere Zeit bis zur maximalen Reduktion betrug in der BAT-Kohorte 8,9 Monate (SD = 18,6) und in der Avapritinib-Kohorte 7,0 Monate (SD = 6,5) (siehe Tabelle 4-162).

#### Bestes Ansprechen – Serum-Tryptase-Werte

Von den 67 Patienten mit Serum-Tryptase-Werten zu Baseline, erreichten 34 Patienten (50,7 %) einen Serum-Tryptase-Wert von  $< 20 \text{ ng/ml}$  und damit eine komplette Remission. 59 Patienten (88,1 %) erreichten eine  $\geq 50\%$  Reduktion des Serum-Tryptase-Werts gegenüber Baseline (siehe Tabelle 4-162).

#### Fazit Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte

Bei der Tryptase handelt es sich um eine Serinprotease, die hauptsächlich von Mastzellen produziert wird und in den Granula der Mastzellen gespeichert werden kann. Der Serum-Tryptase-Spiegel bei gesunden Personen resultiert aus einer kontinuierlichen Freisetzung des Enzyms aus reifen Gewebsmastzellen. Bei Patienten mit AdvSM kann sich der Serum-Tryptase-Wert jedoch rapide erhöhen und stellt deshalb einen diagnostischen Marker für die Mastzell-Aktivierung dar. Das Serum-Tryptase-Level korreliert mit der Mastzellast [34]. Die Reduktion von Serum-Tryptase-Werten durch eine effektive Behandlung wird als Indikator für einen Behandlungserfolg bewertet und ist mit einer Reduktion der Krankheitslast und einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten verbunden. Jawhar et al. 2017 konnte zudem in einer univariaten Analyse belegen, dass die Reduktion der Serum-Tryptase um  $\geq 50\%$  signifikant mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert ist [35]. Eine valide Erhebung der Serum-Tryptase-Werte bzw. die Reduktion der Werte ist demnach als patientenrelevant zu bewerten.

Nach der Behandlung mit vor der Zulassung von Avapritinib verfügbaren nicht TKI-basierten zytoreduktiven Arzneimitteln konnten erhöhte Serum-Tryptase-Werte festgestellt werden [32]. In einer Studie mit Midostaurin lag die beste prozentuale Veränderung der Serum-Tryptase-Werte im Median bei -58 %, 53 von 89 Patienten (60 %) zeigten einen Rückgang von mehr als 50 % [27]. Unter Behandlung mit Avapritinib zeigten hingegen ca. 90 % der Patienten in der PATHFINDER-Studie eine Reduktion der Serum-Tryptase-Werte um  $\geq 50$  % im Vergleich zu Baseline und etwa 50 % der Patienten konnten sogar eine komplette Remission erreichen. Im PS-adjustierten Vergleich konnte bestätigt werden, dass Avapritinib eine signifikant stärkere Reduktion der Serum-Tryptase-Werte bewirkt und diese Reduktion schneller erreicht werden kann als unter Behandlung mit BAT. Da aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie eine Quantifizierung nicht möglich ist, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß** auf Basis des indirekten Vergleichs **mindestens beträchtlich** ist

#### *Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast*

##### Prozentuale Veränderung der KIT-D816V-Mutationslast im Blut über die Zeit im Vergleich zu Baseline

Unter Behandlung mit Avapritinib konnte anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -64,4 % (SD = 34,07) zu Zyklus 17 gezeigt werden, dass der Anteil an KIT-D816V-Mutationslast im Blut über den Studienverlauf abnimmt (siehe Tabelle 4-162).

##### Bestes Ansprechen – KIT-D816V-Mutationslast

Von den 67 Patienten mit einer Bewertung des Mutationslast im Blut, erreichten 13 Patienten (19,4 %) eine Mutationslast  $< 0,17$  % (Nachweisgrenze) und 46 Patienten (68,7 %) erreichten eine Reduktion der Mutationslast  $\geq 50$  % im Vergleich zu Baseline (siehe Tabelle 4-162).

##### Fazit Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast

Die KIT-D816V-Mutationslast ist bei 80 - 95 % (davon  $> 95$  % KIT-D816V) der SM-Patienten nachweisbar [2]. Der quantitative Nachweis durch eine PCR hat sich als diagnostisches Kriterium in der SM etabliert [36]. Jawhar et al. konnten in einer multivarianten Analyse zeigen, dass eine Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast innerhalb von sechs Monaten um 25 % unter Therapie mit Midostaurin ein Marker für ein verlängertes OS ist [35]. Die Reduktion der KIT-D816-Mutationslast stellt einen messbaren Indikator des Behandlungserfolgs dar, der mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik, dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten und einer Verlängerung der Lebenserwartung assoziiert ist. Dieser Indikator ist als patientenrelevant zu bewerten.

Unter Behandlung mit Avapritinib wird eine tiefe molekulare Reaktion ausgelöst, die einen neuen Maßstab für das Ansprechen bei AdvSM zeigt. Im Vergleich zu Midostaurin, wo ungefähr 40 % der Patienten (11 von 28 Patienten) keine konsistente Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast erreichten [35], führte eine Behandlung mit Avapritinib bei fast 70 % der Patienten zu einer Reduktion der KIT-D816V-Mutationslast im Vergleich zu Baseline um mindestens 50 % und bei 20 % der Patienten sogar zu einer vollständigen Reduktion der Mutationslast unter die Nachweisgrenze.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich zu diesem Endpunkt wird, trotz einer starken Reduktion der Mutationslast bzw. sogar einer vollständigen Reduktion der Mutationslast ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

#### *Veränderungen des Milz- und Lebervolumens*

##### Prozentuale Veränderung des Milzvolumens über die Zeit im Vergleich zu Baseline

Die Patienten zeigten unter Behandlung mit Avapritinib eine Abnahme des Milzvolumens. Die mittlere Veränderung in Zyklus 17 im Vergleich zu Baseline betrug -54,56 ml (SD = 19,92) (siehe Tabelle 4-162).

##### Prozentuale Veränderung des Lebervolumens über die Zeit im Vergleich zu Baseline

Unter Behandlung mit Avapritinib konnte eine Reduktion des Lebervolumens über den Studienverlauf gezeigt werden mit einer mittleren Veränderung in Zyklus 17 im Vergleich zu Baseline von -32,52 ml (SD = 9,91) (siehe Tabelle 4-162).

##### Bestes Ansprechen – Milzvolumen

Von den 34 Patienten mit einer tastbaren Milz, erreichten 23 Patienten (67,6 %) eine Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35$  % im Vergleich zu Baseline (siehe Tabelle 4-162).

#### *Fazit Veränderungen des Milz- und Lebervolumens*

Kompakte spindelzellige Mastzell-Infiltrate sind charakteristisch für die AdvSM. Die Mastzell-Infiltrate können zu einer Vergrößerung der Milz (Splénomegalie) sowie der Leber (Hepatomegalie) führen. Die pathologische Veränderung in der Leber kann bei den Patienten zu einer Erhöhung der Leberwerte (alkalische Phosphatase, Bilirubin), einer Leberfunktionsstörung und Aszites führen. Durch die Splénomegalie kann ein Hypersplenismus ausgelöst werden [2]. Aus diesem Grund stellt die Reduktion des Leber- und/oder Milzvolumens einen messbaren Erfolg der Behandlung dar und ist auch nach Expertenmeinung mit einer Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik und dem Erhalt der Lebensqualität der Patienten verbunden und somit als patientenrelevant zu bewerten.

Unter Behandlung mit Avapritinib konnte bei den Patienten eine deutliche Volumenverkleinerung der Milz und Leber beobachtet werden. Bei fast 70 % der Patienten mit einer tastbaren Milz zu Baseline, konnte eine Reduktion des Milzvolumens um  $\geq 35$  % im Vergleich zu Baseline erreicht werden. Im Vergleich dazu konnten in einer Publikation zur Midostaurin nur 10 von 39 Patienten (26 %), die bei Studienbeginn eine Splénomegalie aufwiesen und bei denen mindestens eine Untersuchung nach Studienbeginn durchgeführt wurde, eine Abnahme von mindestens 35 % im Vergleich zu Baseline vorweisen [27].

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich zu diesem Endpunkt wird, trotz der starken Reduktion des Milz- und Lebervolumens ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

*Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF*Prozentuale Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemäß AdvSM-SAF über die Zeit im Vergleich zu Baseline

Patienten unter Behandlung mit Avapritinib berichteten für alle Einzelsymptome, abgesehen von Erbrechen und der Schwere des Erbrechens von einer Verbesserung der Symptomatik über den Studienverlauf. Für die Einzelsymptome Erbrechen (1,14 Punkten) und Schwere des Erbrechens (0,42 Punkten) berichteten die Patienten eine geringe Verschlechterung zu Zyklus 18 im Vergleich zu Baseline. Zudem zeigte sich für die Patienten eine Verbesserung der Haut-Domäne (-2,83 Punkte; SD = 6,729), der gastrointestinalen Domäne (-2,39 Punkte; SD = 6,077) und des TSS (-6,35 Punkte; SD = 12,657) zu Zyklus 18 (siehe Tabelle 4-162).

Fazit Krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF

Patienten mit AdvSM leiden unter Symptomen, die durch eine Organschädigung oder Organdysfunktion ausgelöst werden. Je nachdem, welche Organe betroffen sind, zeigen sich unterschiedliche Symptome (z.B. Zytopenien, Splenomegalie bzw. Hepatomegalie, Osteosklerose). Bleibt eine wirksame Behandlung der Patienten aus, versterben diese aufgrund der schweren Organschädigungen innerhalb weniger Monate oder Jahre [29, 30]. Zusätzlich treten auch Symptome auf, die durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren hervorgerufen werden und stark die Lebensqualität der Patienten einschränken. Dazu zählen Urtikaria, Pruritus, Übelkeit, Diarrhoe, bis hin zu einem anaphylaktischen Schock oder Kreislaufchock [2]. Eine Verbesserung von krankheitsspezifischen Symptomen, die einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben, sind entscheidend für den Gesundheitszustand des Patienten, weshalb der Endpunkt als patientenrelevant zu bewerten ist. In einem Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2021-B-116) wurde bestätigt, dass die Erhebung von Endpunkten zu den Symptomen Urtikaria, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz und Diarrhoe als patientenrelevant zu bewerten sind [38]. Der AdvSM-SAF-Fragebogen wurde von Blueprint Medicines speziell für Patienten mit AdvSM mitentwickelt und in der EXPLORER-Studie validiert.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass AdvSM-Patienten unter Behandlung mit Avapritinib eine Verbesserung aller Einzelsymptome (bis auf Erbrechen und Schwere des Erbrechens) und insbesondere eine Verbesserung der Haut-Domäne, der gastrointestinalen Domäne und des TSS zu Zyklus 18 zeigten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich zu diesem Endpunkt wird, trotz einer Verbesserung der Symptomatik unter Behandlung mit Avapritinib ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.



### *Schwere der Erkrankung gemäß PGIS*

#### Prozentuale Veränderung der Schwere der Erkrankung gemäß PGIS über die Zeit im Vergleich zu Baseline

Über den Studienverlauf zeigte sich eine Abnahme des PGIS-Scores, wobei anhand einer mittleren Veränderung zu Baseline von -1,5 Punkten (SD = 1,26) zu Zyklus 9 und von -2,2 Punkten zu Zyklus 17 (SD = 1,23) eine Verbesserung der Symptomatik bei den Patienten ersichtlich wird (siehe Tabelle 4-162).

### *Fazit Schwere der Erkrankung gemäß PGIS*

Die AdvSM ist durch pathologische Anhäufungen von neoplastischen Mastzellen in verschiedenen Geweben gekennzeichnet. Dies kann zu schweren Symptomen und Organschäden führen. Zudem treten auch Symptome (Urtikaria, Pruritus, Übelkeit, Diarrhoe, bis hin zu einem anaphylaktischen Schock oder Kreislaufschock) auf, die durch die Freisetzung von Mastzell-Mediatoren hervorgerufen werden und hierdurch stark die Lebensqualität der Patienten einschränken. Bleibt eine wirksame Behandlung der Patienten aus, versterben diese aufgrund der schweren Organschädigungen innerhalb weniger Monate oder Jahre [29, 30]. Eine Verbesserung der Krankheitschwere von Symptomen der AdvSM, ein damit einhergehender Erhalt der Lebensqualität der Patienten und die Verlängerung des Gesamtüberlebens sind als patientenrelevant zu bewerten. Dies wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2021-B-116) bestätigt [38].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Patienten die Schwere der Erkrankung anhand des PGIS als verbessert bewerteten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich zu diesem Endpunkt wird, trotz einer Verbesserung der Symptomatik unter Behandlung mit Avapritinib ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

### *Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30*

#### Prozentuale Veränderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline

Unter der Behandlung mit Avapritinib berichteten die Patienten für die meisten Symptomskalen und Einzelsymptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Diarrhö) in allen 17 Behandlungszyklen im Mittel eine anhaltende Verbesserung der Symptomatik. Lediglich für das Symptom Verstopfung zeigte sich nur eine geringe bis keine Verbesserung durch die Behandlung mit Avapritinib. Die finanziellen Schwierigkeiten wurden von den Patienten unter Behandlung mit Avapritinib über die Behandlungszyklen im Mittel als unverändert bewertet (siehe Tabelle 4-162).

### Fazit Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Krankheitsspezifische Symptome sind vom Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen der Erkrankung. Die Reduktion der schweren Symptomatik von Patienten mit AdvSM ist als patientenrelevant zu betrachten.

Unter der Behandlung mit Avapritinib berichteten die Patienten für die meisten Symptomskalen und Einzelsymptome eine anhaltende Verbesserung der Symptomatik. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich zu diesem Endpunkt wird, trotz einer Verbesserung in einzelnen Symptomskalen unter Behandlung mit Avapritinib ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30*

#### Prozentuale Veränderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 über die Zeit im Vergleich zu Baseline

Patienten unter Behandlung mit Avapritinib berichteten im Mittel über eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus über alle 17 Behandlungszyklen. Hierbei lag die mittlere Verbesserung zwischen 11,46 und 32,29 Punkten. Zudem berichteten die Patienten unter Behandlung mit Avapritinib über alle 17 Behandlungszyklen von einem Trend in Richtung Verbesserung für die körperliche Funktion (zwischen 6,79 und 23,75 Punkten), die Rollenfunktion (zwischen 6,25 bis 29,17 Punkten), die emotionale Funktion (zwischen 5,61 und 21,88 Punkten) wie auch die soziale Funktion (zwischen 10,33 und 34,38 Punkten). Hingegen wurde für die kognitive Funktion unter Behandlung mit Avapritinib innerhalb der 17 Behandlungszyklen eine geringfügige Verbesserung um bis zu 1,28 Punkte, aber auch eine Verschlechterung um bis zu 6,00 Punkte beobachtet (siehe Tabelle 4-162 oder Abschnitt 4.3.2.3.3.3.1).

#### Fazit gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine Verbesserung der eingeschränkten Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant [66].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit Avapritinib zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt, was sich in einer Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus, der körperlichen Funktion, der Rollenfunktion, der emotionalen und der sozialen Funktion zeigt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich zu diesem Endpunkt wird, trotz einer Verbesserung unter Behandlung mit Avapritinib ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

## **Sicherheit**

### *Unerwünschte Ereignisse*

In der PATHFINDER-Studie traten bei allen 67 Patienten (100 %) in der Safety-Population ein unerwünschtes Ereignis auf. Bei 62 Patienten (92,5 %) wurden die UEs als behandlungsbedingt bewertet. Bei 19 Patienten (28,4 %) traten nicht schwere (CTCAE  $\leq$  2) und bei 48 Patienten (71,6 %) schwere UE auf. SUE traten bei 27 von 67 Patienten (40,3 %) auf, wobei die SUEs bei acht Patienten (11,9 %) als behandlungsbedingt bewertet wurden (Tabelle 4-162 und [15]).

Bei zwölf der 67 Patienten (17,9 %) führten UE zum Abbruch der Einnahme des Studienmedikaments. Diese wurden bei drei Patienten (4,5 %) als behandlungsbedingt eingestuft. Bei sieben Patienten (10,4 %) führte ein UE zum Tod, wobei die UEs bei keinem Patienten als behandlungsbedingt eingestuft wurden (Tabelle 4-162 und [15]).

UE von besonderem Interesse traten bei 13 Patienten (19,4 %) in Erscheinung. Dabei traten bei neun Patienten (13,4 %) nicht schwere (CTCAE  $\leq$  2) und bei vier Patienten (6,0 %) schwere UE von besonderem Interesse auf. SUE von besonderem Interesse traten bei einem Patienten (1,5 %) auf (Tabelle 4-162 und [15]).

### Fazit Sicherheit

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. Die Endpunkte zur Nutzendimension Sicherheit wurden gemäß MedDRA Version 18.1 nach SOC und PT klassifiziert.

Im Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird Avapritinib im Allgemeinen gut vertragen und es gab nur wenige Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die Nebenwirkungen sprachen in der Regel auf eine Dosisanpassung an. Auch durch Expertenmeinungen wird bestätigt, dass Avapritinib im Kontext als ein gut verträgliches Medikament einzuordnen ist. Für erfahrenen Ärzte sind die Nebenwirkungen gut handhabbar. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Avapritinib in AdvSM

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei der AdvSM um eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung handelt, die bei unzureichender Therapie zu schweren Symptomen und einer starken Einschränkung der Lebensqualität führt, und mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Mehrere zugelassene TKIs wie z. B. Imatinib und Nilotinib wirken gegen den KIT-Wildtyp, aber nicht gegen die KIT-D816V-Mutation, die bei fast allen Patienten mit AdvSM nachweisbar ist [32]. Vor Zulassung von Avapritinib standen neben Midostaurin keine weiteren zugelassenen Arzneimittel zur Behandlung der AdvSM zur Verfügung [2]. Midostaurin wirkt als Multikinase-Inhibitor nicht selektiv gegen die KIT-D816V-Mutante und Patienten erreichen häufig nur eine partielle und/oder nicht nachhaltige Reaktion auf die Therapie. Daraus ergibt sich ein Bedarf an wirksamen und gut verträglichen KIT-Inhibitoren, die selektiv gegen die KIT-D816V-Mutante gerichtet sind.

Mit Avapritinib steht erstmals eine zielgerichtete und spezifisch wirksame Therapie für AdvSM-Patienten nach zumindest einer vorherigen systemischen Therapie zur Verfügung. In der PATHFINDER-Studie wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Anhand einer Kaplan-Meier-Analyse konnte gezeigt werden, dass der Anteil an Patienten mit einer geschätzten Überlebenszeit von zwölf Monaten 86,9 % unter Behandlung mit Avapritinib beträgt. Mit dem PS-adjustierten indirekten Vergleich konnten die hohen Überlebensraten der PATHFINDER-Studie bestätigt werden: Das Risiko zu versterben war unter Behandlung mit Avapritinib im Vergleich zu BAT um ca. 60 % reduziert. Diese Ergebnisse konnten auch durch den MAIC-Behandlungsvergleich bestätigt werden. Da aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie eine Quantifizierung nicht möglich ist, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß** auf Basis des indirekten Vergleichs **mindestens beträchtlich** ist.

Die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie zeigen, dass ein Großteil der Patienten innerhalb weniger Monate ein langanhaltendes Gesamtansprechen erreicht. In einem indirekten MAIC-Behandlungsvergleich von Avapritinib gegenüber Midostaurin konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit eines besten Ansprechens (CR, PR, CI) sowie das Erreichen einer kompletten Remission unter Behandlung mit Avapritinib beträchtlich erhöht ist. Da aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie eine Quantifizierung nicht möglich ist, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß** auf Basis des indirekten Vergleichs **mindestens beträchtlich** ist.

Unter Therapie mit Avapritinib kam es zudem im Vergleich zur Therapie mit BAT (PS-adjustierter indirekter Vergleich) signifikant seltener zu Therapieabbrüchen, weshalb die Dauer der Behandlung beträchtlich erhöht war. Da die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie aufgrund des einarmigen Studiendesigns eine Quantifizierung nicht ermöglichen, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß** auf Basis des indirekten Vergleichs **mindestens beträchtlich** ist.

Unter Behandlung von Avapritinib konnte das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht werden. Zum Zeitpunkt der Analyse zeigten 12 von 47 Patienten (25,5 %) eine Progression bzw. waren verstorben und 74,5 % der Patienten waren progressionsfrei bzw. sind nicht verstorben. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich zu diesem Endpunkt, wird trotz der Verlängerung der progressionsfreien Zeit unter Behandlung mit Avapritinib ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Die Ergebnisse der PATHFINDER-Studie zeigen, dass es durch die potente und selektive Hemmung von KIT-D816V durch Avapritinib zu einer raschen und tiefgreifenden Reduktion der Mastzelllast, der Serum-Tryptase-Werte, der KIT-D816V-Mutationslast und des Leber- und Milzvolumen kommt. In der AdvSM sind die Reduktion der Serum-Tryptase-Werte um  $\geq 50$  % und der KIT-D816V-Mutationslast um  $\geq 25$  % mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben assoziiert [35]. Bezüglich der Reduktion der Serum-Tryptase Werte konnte im PS-adjustierten Vergleich im Vergleich zu BAT bestätigt werden, dass Avapritinib eine signifikant stärkere Reduktion der Serum-Tryptase-Werte bewirkt und diese Reduktion schneller erreicht werden kann als unter Behandlung mit BAT. Mit der Verbesserung der genannten Endpunkte ist auch eine Verbesserung der Lebensqualität zu beobachten, die anhand des AdvSM-SAF-, des PGIS- und des EORTC-Fragebogens erhoben wurde.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich für die Endpunkte Reduktion der Mastzelllast, KIT-D816V-Mutationslast, Leber- und Milzvolumen, AdvSM-SAF, PGIS und EORTC QLQ-C30 wird, auch bei einer Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität unter Behandlung mit Avapritinib ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet. Für den Endpunkt Reduktion der Serum-Tryptase-Werte wird auf Basis der PATHFINDER-Studie und der Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleichs ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß mindestens beträchtlich** ist.

Im Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird Avapritinib im Allgemeinen gut vertragen und es gab nur wenige Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die Nebenwirkungen sprachen in der Regel auf eine Dosisanpassung an. Auch durch Expertenmeinungen wird bestätigt, dass Avapritinib im Kontext als ein gut verträgliches Medikament einzuordnen ist. Für erfahren Ärzte sind die Nebenwirkungen gut handhabbar. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der PATHFINDER-Studie und fehlender Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Für Patienten mit AdvSM wird basierend auf der Zulassungsstudie PATHFINDER sowie auf Grundlage der vergleichenden Daten des PS-adjustierten indirekten Vergleichs und unterstützend auf Basis des MAIC-Behandlungsvergleichs in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Avapritinib abgeleitet, der in seinem **Ausmaß mindestens beträchtlich** ist.

#### 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 4-163: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen   | Ausmaß des Zusatznutzens   |
|--|--|
| Erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie | Anhaltspunkt für einen <b>nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b> , der in seinem <b>Ausmaß mindestens beträchtlich</b> ist |
| 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.*

Avapritinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Avapritinib ist in der dem Dossier zugrundeliegenden Indikation auf Basis der pivotalen Zulassungsstudie PATHFINDER und eines PS-adjustierten indirekten Vergleichs zu bewerten. Der PS-adjustierte indirekte Vergleich vergleicht eine Behandlung mit Avapritinib (Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studie) mit einer Behandlung mit BAT (Daten der retrospektiven Studie, BLU-285-2405). Ergänzend werden Ergebnisse der EXPLORER-Studie und gepoolte Daten der PATHFINDER- und EXPLORER-Studien präsentiert. Die Darstellung der Ergebnisse der PATHFINDER-Studie, des PS-adjustierten indirekten Vergleichs, der EXPLORER-Studie sowie der gepoolten Analyse (EXPLORER, PATHFINDER) erfolgt im Abschnitt 4.3.2.3.

### **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 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). 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 2006<sup>19</sup>) 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 2006<sup>20</sup>) 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

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> 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: März 2022]. 2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Onkopedia-Leitlinie zur systemischen Mastozytose [Stand: März 2020]. 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). Public Summary of opinion on orphan designation. Avapritinib for the treatment of mastocytosis. 2018.
4. 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.
5. Blueprint Medicines Corporation. Studienprotokoll PATHFINDER (BLU-285-2202): An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis [Stand: 21. April 2020]. 2020.
6. Blueprint Medicines Corporation. Studienbericht PATHFINDER (BLU-285-2202): An open-label, single-arm, Phase 2 study to evaluate efficacy and safety of avapritinib (BLU-285), a selective KIT mutation-targeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced systemic mastocytosis [Stand: 07. Dezember 2020]. 2020.
7. Blueprint Medicines Corporation. Studienprotokoll EXPLORER (BLU-285-2101): A Phase I Study of BLU-285 in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies [Stand: 19. März 2020]. 2020.
8. Blueprint Medicines Corporation. Studienbericht EXPLORER (BLU-285-2101): A Phase I Study of BLU-285 in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies [Stand: 25. November 2020]. 2020.
9. Blueprint Medicines Corporation. Studienprotokoll Studie BLU-285-2405: An External Control, Observational, Retrospective Study Assessing the Effect of Avapritinib Compared with Best Available Therapy for Patients with Advanced Systemic Mastocytosis [Stand: 02. Dezember 2020]. 2020.
10. Blueprint Medicines Corporation. Studienbericht Studie BLU-285-2405: Indirect Treatment Comparison between Avapritinib from Single-Arm Clinical Trials and Best Available Therapy in Real-world Use for Patients with Advanced Systemic Mastocytosis, V1.0, [Stand: 15. Dezember 2021] 2021.

11. Blueprint Medicines Corporation. Statistische Nachberechnungen zur Studie BLU-285-2405: Indirect Treatment Comparison between Avapritinib from Single-Arm Clinical Trials and Best Available Therapy in Real-world Use for Patients with Advanced Systemic Mastocytosis, V1.0, [Stand: 03. Februar 2022]. 2022.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 04. November 2021, in Kraft getreten am 09. Dezember 2021. 2021.
13. Blueprint Medicines Corporation. Statistischer Analyseplan (SAP) PATHFINDER (BLU-285-2202) [Stand: 29. Juni 2020]. 2020.
14. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Statistische Nachberechnungen zu den Studien EXPLORER (Datenschnitt: 27. Mai 2020) und PATHFINDER (Datenschnitt: 23. Juni 2020) und der gepoolten Analyse 2022.
15. Blueprint Medicines (Germany) GmbH. Statistische Nachberechnungen zu den Studien EXPLORER (Datenschnitt: 20. April 2021) und PATHFINDER (Datenschnitt: 20. April 2021) und der gepoolten Analyse. 2022.
16. Blueprint Medicines Corporation. Statistischer Analyseplan (SAP) EXPLORER (BLU-285-2101): Interimprotokoll [Stand: 29. Juni 2020]. 2020.
17. Blueprint Medicines Corporation. Statistischer Analyseplan (SAP) BLU-285-2405 [Stand: 30. April 2021]. 2021.
18. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451.
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. Institut für Qualitäts und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
21. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*. 2004;94(3):361-6.
22. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies. *Internist (Berl)*. 2008;49(6):688-93.

23. Committee for medical Products for Human Use (CHMP). CHMP day 120 list of questions: Overview and list of questions, Avapritinib (Ayvakyt), Question 10 (Page 185). 2021.
24. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47. Epub 2016/11/30.
25. Gotlib J, Pardanani A, Akin C, Reiter A, George T, Hermine O, et al. International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) & European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) consensus response criteria in advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2013;121(13):2393-401. Epub 2013/01/18.
26. Gotlib J, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, et al. Pure Pathologic Response Is Associated with Improved Overall Survival in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis Receiving Avapritinib in the Phase I EXPLORER Study. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):37-8.
27. Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(26):2530-41.
28. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry [Stand Dezember 2018]. 2018.
29. Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, et al. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*. 2019;6(12):e638-e49.
30. Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, et al. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(23):5727-36. Epub 2009/04/14.
31. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
32. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol*. 2019;11:77-92.
33. Valent P, Sperr WR, Sotlar K, Reiter A, Akin C, Gotlib J, et al. The serum tryptase test: an emerging robust biomarker in clinical hematology. *Expert review of hematology*. 2014;7(5):683-90. Epub 08/28.
34. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escibano L, Bellas C, Dirnhofer S, et al. Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;128(2):136-41. Epub 2002/06/18.

35. Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, Horny H-P, Sotlar K, Haferlach T, et al. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood*. 2017;130(2):137-45.
36. 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). Epub 2021/04/04.
37. Blueprint Medicines. BLU-285-2202 (A-1110-0002) Subject Facing Screen Report - eDiary. 2019.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-116, Avapritinib zur Behandlung der fortgeschrittenen systemischen Mastozytose. 2021.
39. Taylor F, Shields A, Li S, Yip C, Padilla B, Green T, et al. Psychometric Evaluation of the Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (AdvSM-SAF) in patients with Advanced Systemic Mastocytosis. *ISPOR Europe 2019*. 2019.
40. 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. Epub 2021/05/19.
41. 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<sup>®</sup>. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1):414.
42. Blueprint Medicines. BLU-285-2202 (A-1110-0002) Screen Report - Slate. 2019.
43. Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN. Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:25.
44. Institut für Qualitäts und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 787. Galcanezumab (Migräne) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
45. Institut für Qualitäts und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1065. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021.
46. Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, et al. Patient Perceptions in Mast Cell Disorders. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2018;38(3):505-25. Epub 2018/07/17.
47. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Statistics in medicine*. 2015;34(28):3661-79. Epub 2015/08/05.

48. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55. Epub 1982/12/01.
49. Lin DY, Wei LJ, Ying Z. Checking the Cox Model with Cumulative Sums of Martingale-Based Residuals. *Biometrika*. 1993;80(3):557-72.
50. Aalen O. Nonparametric Inference for a Family of Counting Processes. *The Annals of Statistics*. 1978;6(4):701-26.
51. Nelson W. Hazard Plotting for Incomplete Failure Data. *Journal of Quality Technology*. 1969;1(1):27-52.
52. Backenroth D. How to choose a time zero for patients in external control arms. *Pharmaceutical Statistics*. 2021;20(4):783-92.
53. Funk MJ, Westreich D, Wiesen C, Stürmer T, Brookhart MA, Davidian M. Doubly robust estimation of causal effects. *American journal of epidemiology*. 2011;173(7):761-7. Epub 2011/03/10.
54. Pan W. On the robust variance estimator in generalised estimating equations. *Biometrika*. 2001;88(3):901-6.
55. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nature medicine*. 2021;27(12):2192-9.
56. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. *Nature medicine*. 2021;27(12):2183-91.
57. ClinicalTrials.gov. NCT03580655: (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. 2022 [Zuletzt aktualisiert 21.12.2020; abgerufen am 27.01.2022]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03580655>.
58. EU Clinical Trials Register. 2017-004836-13: An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Avapritinib (BLU-285), A Selective KIT Mutation-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis. 2022 [Zuletzt aktualisiert 29.12.2018; abgerufen am 27.01.2022]; Abrufbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004836-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004836-13).
59. ClinicalTrials.gov. NCT02561988: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. 2022 [Zuletzt aktualisiert 02.08.2021; abgerufen am 27.01.2022]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02561988?cond=NCT02561988&draw=2&rank=1>.

60. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT02561988: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. 2022 [Zuletzt aktualisiert 10.08.2021; abgerufen am 27.01.2022]; Abrufbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561988>.
61. ClinicalTrials.gov. NCT04695431: Retrospective Study Assessing the Effect of Avapritinib Versus Best Available Therapy in Patients With AdvSM. 2022 [Zuletzt aktualisiert 10.01.2022; abgerufen am 27.01.2022]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04695431>.
62. World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT04695431: Retrospective Study Assessing the Effect of Avapritinib Versus Best Available Therapy in Patients With AdvSM. 2022 [Zuletzt aktualisiert 10.08.2021; abgerufen am 27.01.2022]; Abrufbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04695431>.
63. Pilkington H, Smith S, Roskell N, Iannazzo S. Indirect treatment comparisons of avapritinib versus midostaurin for patients with advanced systemic mastocytosis. Future oncology (London, England). 2022. Epub 2022/02/05.
64. Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, Simon J, Gallais V, Beaudry P, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. Br J Haematol. 2002;119(4):1090-7. Epub 2002/12/11.
65. Helbig G, Kocłęga A, Gawel WB, Włodarczyk M, Rodzaj M, Łabędź A, et al. The Efficacy of Cladribine (2-CdA) in Advanced Systemic Mastocytosis. Indian J Hematol Blood Transfus. 2020;36(4):661-6. Epub 04/15.
66. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (ArzneimittelNutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010 [Zuletzt aktualisiert 28.12.2010; abgerufen am 26.01.2022]; Abrufbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.

**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):

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 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             |

<sup>21</sup> 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**

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Cochrane Central Register of Controlled Trials            |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 21.01.2022  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1991 bis Datum der Suche                                  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | -   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                       | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Avapritinib.mp.   | 22              |
| 2                      | (BLU285 or BLU-285).mp.                                   | 8               |
| 3                      | (KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp. | 2               |
| 4                      | (Ayvakit or Ayvakyt).mp.                                  | 0               |
| 5                      | (70C366 or 70-C366 or C-366 or C366).mp.                  | 14              |
| 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                      | 34              |
| 10                     | remove duplicates from 9                                  | <b>18</b>       |

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions) |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 21.01.2022   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis Datum der Suche   |                 |
| <b>Sprache</b>         | Englisch/Deutsch   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für RCT nach Cochrane 2008 [19].  |                 |
|                        | Filter für RCT nach Wong 2006 [18].  |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Avapritinib.mp.  | 86              |
| 2                      | (BLU285 or BLU-285).mp.  | 21              |
| 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.   | 44              |
| 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   | 141             |
| 10                     | limit 9 to (english or german)   | 131             |
| 11                     | remove duplicates from 10  | 131             |
| 12                     | randomized controlled trial.pt.  | 556317          |
| 13                     | controlled clinical trial.pt.  | 94655           |
| 14                     | randomi#ed.ab.   | 654865          |
| 15                     | placebo.ab.  | 224928          |
| 16                     | clinical trials as topic.sh.   | 198920          |
| 17                     | randomly.ab.   | 374356          |
| 18                     | trial.ti.  | 255048          |
| 19                     | 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18   | 1462594         |
| 20                     | exp animals/ not humans.sh.  | 4945885         |
| 21                     | 19 not 20  | 1347542         |
| 22                     | randomized controlled trial.pt.  | 556317          |
| 23                     | randomi#ed.mp.   | 980500          |
| 24                     | placebo*.mp.   | 246705          |
| 25                     | 22 or 23 or 24   | 1053466         |
| 26                     | 10 and 21  | 14              |
| 27                     | 9 and 25   | 9               |
| 28                     | 26 or 27   | 18              |

|    |                           |    |
|----|---------------------------|----|
| 29 | remove duplicates from 28 | 17 |
|----|---------------------------|----|

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase  |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 21.01.2022  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis Datum der Suche                                  |                 |
| <b>Sprache</b>         | Englisch/Deutsch  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für RCT nach Wong 2006 [18]                        |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                       | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp avapritinib/  | 219             |
| 2                      | Avapritinib.mp.   | 229             |
| 3                      | (BLU285 or BLU-285).mp.                                   | 69              |
| 4                      | (KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp. | 20              |
| 5                      | (Ayvakit or Ayvakyt).mp.                                  | 15              |
| 6                      | (70C366 or 70-C366 or C-366 or C366).mp.                  | 44              |
| 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                 | 308             |
| 11                     | 10 not Medline.cr.  | 285             |
| 12                     | limit 11 to (english or german)                           | 283             |
| 13                     | remove duplicates from 12                                 | 181             |
| 14                     | random*.tw.   | 1745052         |
| 15                     | placebo*.mp.  | 487682          |
| 16                     | double-blind*.tw.   | 226763          |
| 17                     | 14 or 15 or 16  | 2010365         |
| 18                     | 12 and 17   | 38              |
| 19                     | remove duplicates from 18                                 | 25              |

**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**

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Cochrane Central Register of Controlled Trials            |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 21.01.2022  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1991 bis Datum der Suche                                  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | -   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                       | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Avapritinib.mp.   | 22              |
| 2                      | (BLU285 or BLU-285).mp.                                   | 8               |
| 3                      | (KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp. | 2               |
| 4                      | (Ayvakit or Ayvakyt).mp.                                  | 0               |
| 5                      | (70C366 or 70-C366 or C-366 or C366).mp.                  | 14              |
| 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                      | 34              |
| 10                     | remove duplicates from 9                                  | <b>18</b>       |

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions) |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 21.01.2022   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 bis Datum der Suche   |                 |
| <b>Sprache</b>         | Englisch/Deutsch   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | -  |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Avapritinib.mp.  | 86              |
| 2                      | (BLU285 or BLU-285).mp.  | 21              |
| 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.   | 44              |
| 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   | 141             |
| 10                     | limit 9 to (english or german)   | 131             |
| 11                     | remove duplicates from 10  | <b>131</b>      |

|                        |   |                 |
|------------------------|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Embase  |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid  |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 21.01.2022  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis Datum der Suche                                  |                 |
| <b>Sprache</b>         | Englisch/Deutsch  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | -   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                       | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp avapritinib/  | 219             |
| 2                      | Avapritinib.mp.   | 229             |
| 3                      | (BLU285 or BLU-285).mp.                                   | 69              |
| 4                      | (KIT Exon 17 and (KIT adj10 (Selectiv* or Inhibit*))).mp. | 20              |
| 5                      | (Ayvakit or Ayvakyt).mp.                                  | 15              |
| 6                      | (70C366 or 70-C366 or C-366 or C366).mp.                  | 44              |
| 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                 | 308             |
| 11                     | 10 not Medline.cr.  | 285             |
| 12                     | limit 11 to (english or german)                           | 283             |
| 13                     | remove duplicates from 12                                 | <b>181</b>      |

**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:

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356  |
| <b>Treffer</b>                                       | 169   |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <i>ClinicalTrials.gov</i>   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>               |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 21.01.2022  |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | AVAPRITINIB OR (KIT EXON 17) OR (KIT AND EXON AND 17)<br>[Advanced Search, Other Terms] |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>28</b>   |

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <i>EU Clinical Trials Register</i>  |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 21.01.2022  |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | AVAPRITINIB OR (KIT EXON 17) OR (KIT AND EXON AND 17)<br>[SearchTerm]   |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>9</b>  |

|  |  |
|--|--|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i> |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>                                |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 21.01.2022   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | AVAPRITINIB OR (KIT EXON 17) OR (KIT AND EXON AND 17)<br>[ <i>SearchTerm</i> ]                                 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>16</b>  |

**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**

|  |  |
|--|--|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <i>ClinicalTrials.gov</i>  |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>                        |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 21.01.2022   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | AVAPRITINIB OR (KIT EXON 17) OR (KIT AND EXON AND 17)<br>[ <i>Advanced Search, Other Terms</i> ] |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>28</b>  |

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <i>EU Clinical Trials Register</i>  |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 21.01.2022  |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | AVAPRITINIB OR (KIT EXON 17) OR (KIT AND EXON AND 17)<br>[ <i>SearchTerm</i> ]  |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>9</b>  |

|  |  |
|--|--|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i> |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>                                |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 21.01.2022   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | AVAPRITINIB OR (KIT EXON 17) OR (KIT AND EXON AND 17)<br>[ <i>SearchTerm</i> ]                                 |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>16</b>  |



**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**

Nicht zutreffend. In der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet.

**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**

| Nr. | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------|
| 1   | Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, et al. A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. <i>Science translational medicine</i> . 2017;9 (414). Epub 2017/11/03.  | Intervention    |
| 2   | Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. <i>Clin Pharmacol</i> . 2019 Jul 10;11:77-92.   | Publikationstyp |
| 3   | DeAngelo DJ, Reiter A, Radia D, Deininger MW, George TI, Panse J, et al. PATHFINDER: Interim analysis of avapritinib (ava) in patients (pts) with advanced systemic mastocytosis (AdvSM). <i>Cancer Research</i> . 2021;81 (13 SUPPL).  | Publikationstyp |
| 4   | George T, Karner K, Moser K, Rets A, Fredericks M, Lin H-M, et al. Efficacy of Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis: Hematologic and Bone Marrow Responses from the Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Pathfinder Study. <i>Blood</i> . 2021;138 (Supplement 1):2565-7.   | Publikationstyp |
| 5   | Gotlib J, Radia DH, George TI, Robinson WA, Quiery AT, Drummond MW, et al. Pure Pathologic Response Is Associated with Improved Overall Survival in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis Receiving Avapritinib in the Phase I EXPLORER Study. <i>Blood</i> . 2020;136 (Supplement 1):37-8.  | Intervention    |
| 6   | Maurer M, Siebenhaar F, Hartmann K, Reiter A, Radia D, Deininger MW, et al. Avapritinib improves overall symptoms, skin lesions and quality of life in patients with advanced systemic mastocytosis in the PATHFINDER study. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> . 2021;76 (SUPPL 110):22.                  | Publikationstyp |
| 7   | Radia D, DeAngelo D, Deininger M, Reiter A, Sen J, Lin H-M, et al. MPN-395: Efficacy and Safety of $\leq 200$ mg Avapritinib in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis: Pooled Results from the Phase 1 EXPLORER and Interim Phase 2 PATHFINDER Studies. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 2021;21 (Supplement 1):367. | Publikationstyp |
| 8   | Radia D, Drummond M, Gotlib J, George T, Quiery A, Winton E, et al. Avapritinib induces responses in patients with advanced systemic mastocytosis, regardless of prior midostaurin therapy. <i>British Journal of Haematology</i> . 2021;193 (SUPPL 1):58.  | Publikationstyp |
| 9   | Reiter A, DeAngelo DJ, Radia D, Deininger MW, George TI, Panse J, et al. PATHFINDER: Interim analysis of Avapritinib in patients with advanced systemic Mastocytosis (AdvSM). <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2021;44 (SUPPL 2)(61).   | Publikationstyp |
| 10  | Reiter A, Deangelo DJ, Radia D, Deininger MW, George TI, Panse J, et al. Efficacy and safety of avapritinib in patients with advanced systemic mastocytosis: Interim results from the open-label, single-ARM, phase 2 pathfinder study. <i>HemaSphere</i> . 2021;5 (SUPPL 2):56.  | Publikationstyp |

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr.                        | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|----------------------------|--------------------|--|-----------------|
| <i>Clinical Trials.GOV</i> |                    |  |                 |
| 1                          | NCT02693535        | American Society of Clinical Oncology AstraZeneca Bayer Bristol-Myers Squibb Eli Lilly and Company Genentech IMS&DCPBI. 2022 Jan 5. ClinicalTrials.gov: TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693535">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693535</a> | Population      |
| 2                          | NCT04771520        | Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2021 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Avapritinib for the Treatment of CKIT or PDGFRA Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04771520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04771520</a>  | Population      |
| 3                          | NCT02268435        | Asan Medical Center. 2015 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Dovitinib in Combination With Imatinib in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268435</a>  | Population      |
| 4                          | NCT01440959        | Asan Medical Center. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Dovitinib for Imatinib/Sumitinib-failed Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): TKI258. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440959</a>  | Population      |
| 5                          | NCT03609424        | Asan Medical Center. 2021 Jun 24. ClinicalTrials.gov: PDR001 Plus Imatinib for Metastatic or Unresectable GIST. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609424</a>  | Population      |
| 6                          | NCT03862885        | Blueprint Medicines Corporation. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03862885">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03862885</a>  | Population      |
| 7                          | NCT03580655        | Blueprint Medicines Corporation. 2020 Dez 21. 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580655</a>   | Studientyp      |
| 8                          | NCT04825574        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Study for Patients Previously Treated in Avapritinib Clinical Trials. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04825574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04825574</a>  | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|-----------------|
| 9   | NCT04908176        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Drug-drug Interaction Study of Avapritinib and Midazolam. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908176</a>   | Population      |
| 10  | NCT02508532        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Jul 2. ClinicalTrials.gov: (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508532</a>  | Population      |
| 11  | NCT02561988        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Aug 2. ClinicalTrials.gov: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02561988</a>  | Studientyp      |
| 12  | NCT04773782        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Aug 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Avapritinib in Pediatric Patients With Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04773782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04773782</a>  | Population      |
| 13  | NCT04714086        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With AdvSM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714086</a>   | Studientyp      |
| 14  | NCT03731260        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Okt 26. ClinicalTrials.gov: (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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731260</a> | Population      |
| 15  | NCT03465722        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Okt 26. ClinicalTrials.gov: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465722</a>   | Population      |
| 16  | 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04695431">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04695431</a>   | Studientyp      |
| 17  | 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04927260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04927260</a>   | Population      |
| 18  | NCT02606097        | Chang Gung MH. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606097</a>   | Population      |
| 19  | NCT04254939        | CStone Pharmaceuticals Blueprint Medicines Corporation. 2021 Feb 26. ClinicalTrials.gov: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254939</a>  | Population      |
| 20  | 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106024">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106024</a>   | Population      |

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

| Nr.                                | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|------------------------------------|--------------------|---|-----------------|
| 21                                 | NCT01602939        | Hospital Virgen de la Salud. 2016 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602939</a>  | Intervention    |
| 22                                 | 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227746</a>  | Population      |
| 23                                 | NCT03056599        | Presage Biosciences Fred Hutchinson Cancer Research 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599</a>  | Population      |
| 24                                 | NCT01543113        | Rennes University Hospital QIAGEN Gaithersburg I. 2014 Feb 24. ClinicalTrials.gov: cKIT, BRAF/NRAS Mutations in Advanced Melanoma : Clinical Outcome in Response to Tyrosine-kinase Inhibitors - KitMel Project. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543113</a>  | Population      |
| 25                                 | NCT04471961        | University Hospital MSaoM. 2021 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Analyse of Tumour and Constitutional DNA for the Study of the Determinism in Child Neoplasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04471961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04471961</a>   | Population      |
| 26                                 | NCT00483366        | University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Imatinib Mesylate, Gemcitabine, and Capecitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors (Closed to Accrual 12/11/2008). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483366</a>   | Population      |
| 27                                 | NCT03230890        | Wake Forest University Health Sciences Brain State Technologies L. 2021 Nov 24. ClinicalTrials.gov: HIRREM in Military Personnel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230890</a>   | Population      |
| 28                                 | NCT03018574        | Xijing Hospital Soochow University. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Candidate Gene Screening for Attention Deficit/Hyperactive Disorder (ADHD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018574</a>  | Population      |
| <i>EU Clinical Trials Register</i> |                    |   |                 |
| 29                                 | 2020-005751-21     | Blueprint Medicine. 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005751-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005751-21</a>   | Population      |
| 30                                 | 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). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003497-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003497-14</a> | Population      |

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|---|-----------------|
| 31  | 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..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004836-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004836-13</a>                     | Studientyp      |
| 32  | 2018-000588-99     | Blueprint Medicines Corporation. 2019 Mrz 15. ClinicalTrialsRegister.eu: 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..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000588-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000588-99</a>                     | Population      |
| 33  | 2015-001048-12     | GEIS (Grupo Espanol de Investigacion 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.<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001048-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001048-12</a> | Population      |
| 34  | 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).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000797-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000797-35</a>                       | Intervention    |
| 35  | 2009-015514-21     | Novartis Pharma Services. 2010 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: The TEAM Trial (Tasigna Efficacy in Advanced Melanoma): A randomized, phase III, open label, multi-center, two-arm study to compare the efficacy of Tasigna T« versus dacarbazine (DTIC) in the treatm..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015514-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015514-21</a>                           | Population      |
| 36  | 2011-002168-26     | Roche Mg. 2012 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: OPEN LABEL STUDY OF ERLOTINIB (TARCEVA T«) AS SINGLE AGENT FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA WITH ACTIVATING EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (E..<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002168-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002168-26</a>   | Population      |
| 37  | 2013-002073-22     | The Christie NHS Foundation. 2015 Jul 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Trial of PLX3397 in the Treatment of KIT Mutated Advanced Acral and Mucosal Melanoma(PIANO).<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002073-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002073-22</a>   | Population      |

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

| Nr.  | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|--|------------------------|---|-----------------|
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i> |                        |   |                 |
| 38   | NCT04771520            | Anderson Cancer Center. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Avapritinib for the Treatment of CKIT or PDGFRA Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771520</a>                       | Population      |
| 39   | EUCTR2020-005751-21-FR | Blueprint Medicine. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: Clinical Trial Extension Study with Avapritinib for Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005751-21-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005751-21-FR</a>                          | Population      |
| 40   | EUCTR2017-003497-14-FR | Blueprint Medicines Corporation. 2018 Mai 7. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib vs Regorafenib in patients with Gastrointestinal and Solid Tumors. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003497-14-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003497-14-FR</a>                       | Population      |
| 41   | NCT03465722            | Blueprint Medicines Corporation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465722</a>                     | Population      |
| 42   | NCT03862885            | Blueprint Medicines Corporation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862885">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862885</a>                        | Population      |
| 43   | NCT04908176            | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A Drug-drug Interaction Study of Avapritinib and Midazolam. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908176">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908176</a>   | Population      |
| 44   | NCT04825574            | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Study for Patients Previously Treated in Avapritinib Clinical Trials. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04825574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04825574</a>   | Population      |
| 45   | 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. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508532">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508532</a> | Population      |
| 46   | NCT02561988            | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: (EXPLORER) Study of BLU-285 in Patients With Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM) and Relapsed or Refractory Myeloid Malignancies. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561988">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02561988</a> | Studientyp      |
| 47   | NCT04695431            | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Retrospective Study Assessing the Effect of Avapritinib Versus Best Available Therapy in Patients With AdvSM. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04695431">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04695431</a>                        | Studientyp      |
| 48   | NCT04773782            | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Pediatric Patients With Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04773782">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04773782</a>                                 | Population      |

| Nr.  | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien   | Ausschlussgrund |
|--|--------------------|---|-----------------|
| 49   | NCT04714086        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Okt 18. WHO ICTRP: Expanded Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With AdvSM.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714086">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714086</a>                   | Studientyp      |
| 50   | NCT04927260        | Centre LB. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: French Long Term Registry With Longitudinal Follow up of PDGFRA D842V-GIST Patients Treated With Avapritinib.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04927260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04927260</a> | Population      |
| 51   | NCT02606097        | Chang Gung MH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606097">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606097</a>  | Population      |
| 52   | NCT04254939        | CStone P. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254939">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254939</a>  | Population      |
| 53   | NCT01602939        | Hospital Virgen de la Salud. 2016 Sep 5. WHO ICTRP: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602939">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602939</a>                       | Intervention    |
| Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:<br><i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i><br><i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i><br><i>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**

| Nr.                        | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|----------------------------|--------------------|--|-----------------|
| <i>Clinical Trials.GOV</i> |                    |  |                 |
| 1                          | NCT02693535        | American Society of Clinical Oncology AstraZeneca Bayer Bristol-Myers Squibb Eli Lilly and Company Genentech IMS&DCPBISI. 2022 Jan 5. ClinicalTrials.gov: TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693535">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693535</a> | Population      |
| 2                          | NCT04771520        | Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2021 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Avapritinib for the Treatment of CKIT or PDGFRA Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04771520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04771520</a>  | Population      |
| 3                          | NCT02268435        | Asan Medical Center. 2015 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Dovitinib in Combination With Imatinib in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268435</a>  | Population      |
| 4                          | NCT01440959        | Asan Medical Center. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Dovitinib for Imatinib/Sumitinib-failed Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): TKI258. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440959</a>  | Population      |
| 5                          | NCT03609424        | Asan Medical Center. 2021 Jun 24. ClinicalTrials.gov: PDR001 Plus Imatinib for Metastatic or Unresectable GIST. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03609424</a>  | Population      |
| 6                          | NCT03862885        | Blueprint Medicines Corporation. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03862885">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03862885</a>  | Population      |
| 7                          | NCT04825574        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Study for Patients Previously Treated in Avapritinib Clinical Trials. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04825574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04825574</a>  | Population      |
| 8                          | NCT04908176        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Drug-drug Interaction Study of Avapritinib and Midazolam. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908176</a>   | Population      |
| 9                          | NCT02508532        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Jul 2. ClinicalTrials.gov: (NAVIGATOR) Study of BLU-285 in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) and Other Relapsed and Refractory Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508532</a>  | Population      |
| 10                         | NCT04773782        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Aug 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Avapritinib in Pediatric Patients With Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04773782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04773782</a>  | Population      |
| 11                         | NCT04714086        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With AdvSM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04714086</a>   | Studientyp      |

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

| Nr. | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|-----|--------------------|--|-----------------|
| 12  | NCT03731260        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Okt 26. ClinicalTrials.gov: (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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731260</a>     | Population      |
| 13  | NCT03465722        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Okt 26. ClinicalTrials.gov: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465722</a>   | Population      |
| 14  | 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04927260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04927260</a>   | Population      |
| 15  | NCT02606097        | Chang Gung MH. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606097">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606097</a>   | Population      |
| 16  | NCT04254939        | CStone Pharmaceuticals Blueprint Medicines Corporation. 2021 Feb 26. ClinicalTrials.gov: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254939</a>  | Population      |
| 17  | 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106024">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106024</a>   | Population      |
| 18  | NCT01602939        | Hospital Virgen de la Salud. 2016 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602939</a>   | Intervention    |
| 19  | 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227746</a>   | Population      |
| 20  | NCT03056599        | Presage Biosciences Fred Hutchinson Cancer Research 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056599</a> | Population      |
| 21  | NCT01543113        | Rennes University Hospital QIAGEN Gaithersburg I. 2014 Feb 24. ClinicalTrials.gov: cKIT, BRAF/NRAS Mutations in Advanced Melanoma : Clinical Outcome in Response to Tyrosine-kinase Inhibitors - KitMel Project. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543113</a>   | Population      |
| 22  | NCT04471961        | University Hospital MSaoM. 2021 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Analyse of Tumour and Constitutional DNA for the Study of the Determinism in Child Neoplasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04471961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04471961</a>  | Population      |

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

| Nr.                                | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|------------------------------------|--------------------|--|-----------------|
| 23                                 | NCT00483366        | University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Imatinib Mesylate, Gemcitabine, and Capecitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors (Closed to Accrual 12/11/2008). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483366</a>  | Population      |
| 24                                 | NCT03230890        | Wake Forest University Health Sciences Brain State Technologies L. 2021 Nov 24. ClinicalTrials.gov: HIRREM in Military Personnel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230890</a>  | Population      |
| 25                                 | NCT03018574        | Xijing Hospital Soochow University. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Candidate Gene Screening for Attention Deficit/Hyperactive Disorder (ADHD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018574</a>   | Population      |
| <i>EU Clinical Trials Register</i> |                    |  |                 |
| 26                                 | 2020-005751-21     | Blueprint Medicine. 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005751-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005751-21</a>  | Population      |
| 27                                 | 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). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003497-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003497-14</a>                          | Population      |
| 28                                 | 2018-000588-99     | Blueprint Medicines Corporation. 2019 Mrz 15. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000588-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000588-99</a>                     | Population      |
| 29                                 | 2015-001048-12     | GEIS (Grupo Espanol de Investigacion 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001048-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001048-12</a> | Population      |
| 30                                 | 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). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000797-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000797-35</a>                       | Intervention    |
| 31                                 | 2009-015514-21     | Novartis Pharma Services. 2010 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: The TEAM Trial (Tasigna Efficacy in Advanced Melanoma): A randomized, phase III, open label, multi-center, two-arm study to compare the efficacy of Tasigna T« versus dacarbazine (DTIC) in the treatm.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015514-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015514-21</a>                           | Population      |

| Nr.  | Studienbezeichnung     | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|--|------------------------|--|-----------------|
| 32   | 2011-002168-26         | Roche Mg. 2012 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: OPEN LABEL STUDY OF ERLOTINIB (TARCEVA <sup>TM</sup> ) AS SINGLE AGENT FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA WITH ACTIVATING EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (E.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002168-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002168-26</a> ) | Population      |
| 33   | 2013-002073-22         | The Christie NHS Foundation. 2015 Jul 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Trial of PLX3397 in the Treatment of KIT Mutated Advanced Acral and Mucosal Melanoma( PIANO). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002073-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002073-22</a>  | Population      |
| <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i> |                        |  |                 |
| 34   | NCT04771520            | Anderson Cancer Center. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Avapritinib for the Treatment of CKIT or PDGFRA Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic Malignant Solid Tumors. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771520</a>  | Population      |
| 35   | EUCTR2020-005751-21-FR | Blueprint Medicine. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: Clinical Trial Extension Study with Avapritinib for Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005751-21-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005751-21-FR</a>   | Population      |
| 36   | EUCTR2017-003497-14-FR | Blueprint Medicines Corporation. 2018 Mai 7. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib vs Regorafenib in patients with Gastrointestinal and Solid Tumors. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003497-14-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003497-14-FR</a>  | Population      |
| 37   | NCT03465722            | Blueprint Medicines Corporation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: (VOYAGER) Study of Avapritinib vs Regorafenib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465722</a>  | Population      |
| 38   | NCT03862885            | Blueprint Medicines Corporation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Early Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic GIST. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862885">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03862885</a>   | Population      |
| 39   | NCT04908176            | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A Drug-drug Interaction Study of Avapritinib and Midazolam. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908176">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908176</a>  | Population      |
| 40   | NCT04825574            | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Study for Patients Previously Treated in Avapritinib Clinical Trials. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04825574">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04825574</a>  | Population      |

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

| Nr.  | Studienbezeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien  | Ausschlussgrund |
|--|--------------------|--|-----------------|
| 41   | 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.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508532">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508532</a> | Population      |
| 42   | NCT04773782        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: A Study of Avapritinib in Pediatric Patients With Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04773782">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04773782</a>                                 | Population      |
| 43   | NCT04714086        | Blueprint Medicines Corporation. 2021 Okt 18. WHO ICTRP: Expanded Access Program (EAP) for Avapritinib in Patients With AdvSM.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714086">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04714086</a>  | Studientyp      |
| 44   | NCT04927260        | Centre LB. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: French Long Term Registry With Longitudinal Follow up of PDGFRA D842V-GIST Patients Treated With Avapritinib.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04927260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04927260</a>  | Population      |
| 45   | NCT02606097        | Chang Gung MH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Regorafenib in GIST With Secondary C-KIT Exon 17 Mutation.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606097">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02606097</a>   | Population      |
| 46   | NCT04254939        | CStone P. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: A Study of CS3007 in Subjects With Gastrointestinal Stromal Tumor.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254939">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254939</a>   | Population      |
| 47   | NCT01602939        | Hospital Virgen de la Salud. 2016 Sep 5. WHO ICTRP: Cladribine Plus Pegylated Interferon Alfa-2a in Systemic Mastocytosis.<br><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602939">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01602939</a>  | Intervention    |
| Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:<br><i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i><br><i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i><br><i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> |                    |  |                 |

**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 4-164 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 4-164 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-164: Studiendesign und -methodik für Studie BLU-285-2202 (PATHFINDER) nach TREND

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   | <b>Studienziel</b>   |  |
| 1                 | Titel, Zusammenfassung   | <p><b>Titel</b><br/>Eine offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib (BLU-285), einem selektiven KIT-TKI in Patienten mit AdvSM.</p> <p><b>Zusammenfassung</b><br/>Offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib bei Patienten mit einer zentral bestätigten WHO-Diagnose von AdvSM, einschließlich Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL.</p>  |
| 2                 | Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen | <p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund</b><br/>Die SM ist ein seltenes, klonales Mastzellneoplasma, das bei ~ 93 % der Patienten durch die KIT-D816V-Mutation getrieben wird. Die SM kann grob in die nicht-fortgeschrittene SM und AdvSM unterteilt werden. Patienten mit AdvSM schließen Patienten mit den folgenden WHO-Subtypen ein: ASM, SM-AHN oder MCL. AdvSM-Subtypen sind durch Organschäden aufgrund von Mastzellinfiltration (C-Findings) und/oder ungünstigen pathologischen Merkmalen gekennzeichnet und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Midostaurin ist die erste in den USA und Europa zugelassene Therapie zur Behandlung von AdvSM. In einer algorithmischen Ad-hoc-Analyse unter Verwendung der IWG-Kriterien lag die ORR bei 28,3 %, das mediane PFS lag bei 14,1 Monaten. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE traten bei 21 % der Patienten auf und 56 % der Patienten benötigten Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten. Es besteht also ein Bedarf an wirksameren und besser verträglicheren Wirkstoffen.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign</b><br/>Avapritinib wurde entwickelt, um selektiv gegen KIT-D816V und andere KIT-Exon17-Mutationen vorzugehen. Avapritinib hat in vitro eine potente und selektive Aktivität gegen KIT-D816V, in vivo eine robuste Wachstumshemmung von TKI-resistenten Mastozytom-Modellen sowie in Toxikologie- und Sicherheitspharmakologie Studien eine Verträglichkeit bei aktiven Dosen gezeigt.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <p>Daten aus der laufenden Phase-I-Studie bei Patienten mit AdvSM oder anderen myeloischen Malignomen (BLU-285-2101) zeigten anhand der mIWG-Kriterien eine ORR von 75,5% mit einer medianen DOR, die nicht erreicht wurde, und 78% der Patienten, die in der Studie verblieben. Dies unterstützt die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib in der AdvSM-Population und die weitere Auswertung in dieser Studie.</p> <p>Bei der PATHFINDER-Studie (BLU-285-2202) handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib (BLU-285), einem selektiven KIT-TKI in erwachsenen Patienten mit AdvSM.</p>   |
| <b>Methoden</b>   |  |   |
| 3                 | Probanden/ Patienten [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)] | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Für die Teilnahme an der Studie kommen Patienten in Frage, die die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten, die <math>\geq 18</math> Jahre alt sind.</li> <li>2. Die Patienten müssen eine der folgenden Diagnosen haben, basierend auf den diagnostischen Kriterien der WHO (Appendix 4, Appendix 5 und Appendix 6). Vor der Rekrutierung muss das RAC die Diagnose AdvSM bestätigen (basierend auf der Beurteilung des zentralen pathologischen Laborbefunds des Knochenmarks):             <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASM</li> <li>• SM-AHN               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die AHN muss bis auf die folgenden Ausnahmen, welche ausgeschlossen wurden, myeloid sein:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AML.</li> <li>▪ myelodysplastisches Syndrom mit sehr hohem oder hohem Risiko, wie durch das International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes definiert.</li> <li>▪ eine myeloide AHN mit <math>\geq 10</math> % Blasten aus dem Knochenmark oder dem peripheren Blut.</li> <li>▪ Philadelphia-Chromosom-positive Malignome.</li> </ul> </li> <li>○ Inzidente indolente, niedriggradige lymphoide AHNs (z. B. chronische lymphatische Leukämie), die keine Behandlung erfordern, sind geeignet.</li> </ul> </li> <li>• MCL, einschließlich Diagnose mit einer AHN Komponente.</li> </ul> </li> <li>3. Patienten mit SM-AHN sollten eine vorherige Behandlung für die AHN-Komponente der Erkrankung erhalten, wenn nach Meinung des Prüfarztes eine solche Therapie angemessen ist.</li> <li>4. Der Patient muss eine Knochenmark-Biopsie haben, die innerhalb von 56 Tagen nach C1D1 entnommen und vom zentralen Pathologielabor beurteilt wurde.</li> <li>5. Nur Kohorte 1: Der Patient muss mindestens einen der folgenden messbaren C-Findings gemäß den mIWG-Kriterien aufweisen, die auf SM zurückzuführen sind</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>(Appendix 6, es sei denn, die Diagnose ist MCL, was kein C-Finding erfordert). Laboranomale C-Findings sollen nicht bewertet werden, bis die erforderliche Auswaschphase nach der letzten zytoreduktiven Therapie erfüllt ist. Wenn sich ein C-Finding während des Screening-Zeitraums vor der Dosierung verbessert und nicht mehr die Kriterien für die Auswertbarkeit erfüllt, kann er nicht mehr als C-Finding gezählt werden. Darüber hinaus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• müssen die Patienten einen dokumentierten Nachweis von Mastzellaggregaten im Knochenmark oder einem anderen extrakutanen Organ auf der Grundlage der zentralen Pathologie haben.</li> <li>• muss der Patient zu Folgebiopsien des/der betroffenen Organs/Organe bereit sein, um das Ansprechen zu dokumentieren.</li> </ul> <p>Messbare C-Findings:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zytopenien: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ANC &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l oder</li> <li>▪ Hämoglobinwert &lt; 10 g/dl oder</li> <li>▪ Thrombozytenzahl &lt; 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> </ul> <p>HINWEIS: Zytopenien, die auf eine vorherige zytoreduktive Therapie oder andere Ursachen als SM zurückzuführen sind, dürfen nicht als C-Finding verwendet werden.</p> </li> <li>○ Symptomatischer Aszites oder Pleuraerguss, der einen medizinischen Eingriff erfordert, wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gebrauch von Diuretika (Grad 2) oder</li> <li>▪ ≥ zwei therapeutische Parazentesen oder Thorazentesen (Grad 3) im Abstand von mindestens 28 Tagen in den zwölf Wochen vor C1D-8 und einer der Eingriffe wird in den sechs Wochen vor C1D-8 durchgeführt.</li> </ul> </li> <li>○ ≥ Grad 2 Abnormalitäten bei direktem Bilirubin (&gt; 1,5 x ULN), AST &gt; 3,0 x ULN, ALT &gt; 3,0 x ULN oder alkalischer Phosphatase &gt; 2,5 x ULN bei Vorliegen von einem der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aszites oder</li> <li>▪ klinisch relevante portale Hypertension oder</li> <li>▪ Leber-Mastzell-Infiltration, die bioptisch nachgewiesen ist oder</li> <li>▪ keine andere identifizierte Ursache einer abnormalen Leberfunktion.</li> </ul> </li> <li>○ ≥ Grad 2 Hypoalbuminämie (&lt; 3,0 g/dl).</li> <li>○ Eine Milz, die ≥ 5 cm unterhalb des linken Rippenrands tastbar ist.</li> <li>○ Transfusionsabhängige Anämie definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transfusion von ≥ 6 Einheiten PRBCs in den zwölf Wochen vor C1D-8 und</li> </ul> </li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die letzte Transfusion erfolgte in den 4 Wochen vor C1D-8 und</li> <li>▪ Transfusion wurde für einen Hämoglobinwert <math>\leq 8,5</math> g/dl verabreicht und</li> <li>▪ der Grund der Transfusion ist nicht Blutung, Hämolyse oder therapiebezogen.</li> </ul> <p>6. Der Patient hat eine Serum Tryptase von <math>\geq 20</math> ng/ml.</p> <p>7. Patienten, die innerhalb der vorangegangenen zwölf Wochen eine zytoreduktive Therapie erhalten haben, müssen die Therapie aufgrund von Krankheitsprogression, refraktärer Erkrankung, fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit abgebrochen haben.</p> <p>8. Die nicht-antineoplastischen SM-Therapien des Patienten (d. h. Best Supportive Care (BSC); z B. H1- und H2-Blocker) müssen stabil sein (gleiche Dosis, keine neuen Medikamente für SM) für <math>\geq 14</math> Tage C1D-8. Dieses Kriterium ist nicht anwendbar, wenn ein Patient eine progrediente Erkrankung hat und es im besten Interesse des Patienten ist, mit Genehmigung des medizinischen Monitors schnell in die Studie aufgenommen zu werden.</p> <p>9. Wenn der Patient Kortikosteroide erhält, muss die Dosis <math>\leq 20</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent sein und die Dosis muss für <math>\geq 14</math> Tage vor C1D-8 stabil sein. Dieses Kriterium ist nicht anwendbar, wenn der Patient eine progrediente Erkrankung hat und es im Interesse des Patienten ist, mit Zustimmung des medizinischen Monitors schnell in die Studie aufgenommen zu werden.</p> <p>10. Der Patient hat einen ECOG-PS von 0 bis 3.</p> <p>11. Der Patient muss in der Lage sein, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben.</p> <p>12. Der Patient muss zuvor mit Midostaurin behandelt worden sein, es sei denn, die Anwendung von Midostaurin ist gemäß der Zusammenfassung der Produktmerkmale medizinisch kontraindiziert. Midostaurin muss aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung, einer refraktären Erkrankung, fehlender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit abgesetzt worden sein.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, sind von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient hat eine vorherige Behandlung mit Avapritinib erhalten.</li> <li>2. Der Patient hat eine zytoreduktive Therapie (einschließlich Midostaurin und andere TKIs, Hydroxyharnstoff, Azacitidin) oder ein Prüfpräparat weniger als 14 Tage und für Cladribin, Interferon-<math>\alpha</math>, pegyliertes Interferon und eine Antikörpertherapie (z. B. Brentuximab vedotin) weniger als 28 Tage vor Erhalt der Screening-Knochenmark-Biopsie für diese Studie erhalten. Wenn der Patient eine progrediente Erkrankung hat und es im besten Interesse des Patienten ist, schnell in die Studie aufgenommen zu werden, kann die zytoreduktive Therapie einen Tag vor der Screening-Knochenmark-Biopsie mit Genehmigung des</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>medizinischen Monitors abgesetzt werden. Die zytoreduktive Therapie darf während des Screenings oder während der Teilnahme an der Studie nicht wieder aufgenommen werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Der Patient hat innerhalb von 14 Tagen vor der Screening-Knochenmark-Biopsie eine vorherige Strahlentherapie erhalten, es sei denn, sie wurde zur Linderung bestimmter Krankheitsherde (z B. einer Knochenläsion) durchgeführt.</li> <li>4. Der Patient erhielt einen hämatopoetischen Wachstumsfaktor innerhalb von 14 Tagen vor der Screening-Knochenmark-Biopsie.</li> <li>5. Der Patient benötigt eine Therapie mit einem Begleitmedikament, das ein starker Inhibitor, ein starker Induktor oder ein mäßiger Induktor von CYP3A4 ist (Appendix 13).</li> <li>6. Der Patient hat innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments einen größeren chirurgischen Eingriff gehabt. Chirurgische Eingriffe wie das Legen eines zentralen Venenkatheters, eine Knochenmark-Biopsie und das Legen einer Ernährungssonde werden als kleinere chirurgische Eingriffe betrachtet.</li> <li>7. Der Patient ist nach Meinung des Prüfarztes ein Kandidat für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation zur Behandlung von SM.</li> <li>8. Der Patient hat eine Eosinophilie und eine bekannte Positivität für die FIP1L1-PGDFRA-Fusion, es sei denn, der Patient hat ein Rezidiv oder eine progressive Erkrankung unter vorheriger Imatinib-Therapie gezeigt. Patienten mit Eosinophilie (<math>&gt; 1,5 \times 10^9/l</math>), die keine nachweisbare KIT-D816-Mutation haben, müssen mittels FISH oder PCR auf eine PDGFRA-Fusionsmutation getestet werden.</li> <li>9. Der Patient hat eine Vorgeschichte eines anderen primären Malignoms, welches innerhalb von drei Jahren vor der ersten Dosis des Studienmedikaments diagnostiziert wurde oder eine Therapie erforderte. Von der drei-Jahres-Grenze ausgenommen sind: vollständig resezierter Basalzell- und Plattenepithel-Hautkrebs, kurativ behandeltes lokalisierendes Prostatakarzinom und vollständig reseziertes Karzinom in situ an beliebiger Stelle.</li> <li>10. Der Patient erfüllt alle folgenden Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>• AST oder ALT <math>&gt; 3 \times</math> ULN; keine Einschränkung bei Verdacht auf Leberinfiltration durch Mastzellen.</li> <li>• Bilirubin <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN; keine Einschränkung bei Verdacht auf Leberinfiltration durch Mastzellen oder Gilbert-Syndrom (im Falle des Gilbert-Syndroms wäre ein direktes Bilirubin <math>&gt; 2,0 \times</math> ULN ein Ausschlusskriterium).</li> <li>• Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Kreatinin <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN.</li> </ul> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozytenzahl &lt; 50.000 /<math>\mu</math>l (innerhalb von vier Wochen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments) oder Erhalt von Thrombozytentransfusion(en).</li> </ul> <p>11. Der Patient hat ein QTcF &gt; 480 msec.</p> <p>12. Der Patient hat in der Vorgeschichte ein Anfallsleiden (z. B. Epilepsie) oder benötigt eine anfallshemmende Medikation.</p> <p>13. Der Patient hat eine Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls oder transitorischer ischämischer Attacken innerhalb von einem Jahr vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>14. Der Patient hat ein bekanntes Risiko oder eine aktuelle Vorgeschichte (zwölf Monate vor der ersten Dosis des Studienmedikaments) von intrakraniellen Blutungen (z. B. Hirnaneurysma, gleichzeitige Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten).</p> <p>15. Der Patient hat ein primäres Hirnmalignom oder Metastasen im Gehirn.</p> <p>16. Der Patient hat eine klinisch signifikante, unkontrollierte kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich einer kongestiven Herzinsuffizienz des Grades III oder IV gemäß der Klassifikation der New York Heart Association, einen Myokardinfarkt oder eine instabile Angina pectoris innerhalb der letzten sechs Monate, klinisch signifikante, unkontrollierte Arrhythmien oder einen unkontrollierten Bluthochdruck.</p> <p>17. Der Patient ist nicht willens oder in der Lage, die geplanten Visiten, den Medikamentenverabreichungsplan, die Labortests oder andere Studienverfahren und Studienbeschränkungen einzuhalten.</p> <p>18. Weibliche Patienten, die, sofern sie nicht postmenopausal oder chirurgisch steril sind, nicht bereit sind, ab der ersten Dosis des Studienmedikaments und für mindestens sechs Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männer, die nicht bereit sind, wenn sie nicht chirurgisch steril sind, ab der ersten Dosis des Studienmedikaments und für mindestens sechs Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder hochwirksame Verhütungsmittel anzuwenden (siehe Abschnitt 9.6.1 für akzeptable Methoden der Empfängnisverhütung).</p> <p>19. Weibliche Patienten, die schwanger sind, was durch einen Schwangerschaftstest auf humanes <math>\beta</math>-hCG im Serum dokumentiert wird, der mit einer Schwangerschaft übereinstimmt und innerhalb von 15 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments durchgeführt wurde. Frauen mit <math>\beta</math>-hCG-Werten, die innerhalb des Bereichs für eine Schwangerschaft liegen, aber nicht schwanger sind (falsch-positiv), können mit schriftlicher Genehmigung des Sponsors nach Ausschluss einer Schwangerschaft eingeschlossen werden. Frauen im nicht-gebärfähigen Alter</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>(d. h. Frauen, die postmenopausal sind oder sich einer Hysterektomie, bilateralen Salpingektomie oder bilateralen Oophorektomie unterzogen haben) benötigen keinen Serum-<math>\beta</math>-hCG-Schwangerschaftstest.</p> <p>20. Stillende Frauen.</p> <p>21. Der Patient hat eine frühere oder andauernde klinisch bedeutsame Krankheit, einen medizinischen Zustand, eine chirurgische Vorgeschichte, einen körperlichen Befund oder eine Laboranomalie, die nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen, die Absorption, Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung des Studienmedikaments verändern oder die Beurteilung der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte.</p> <p>22. Überempfindlichkeit gegen Avapritinib oder gegen einen der Hilfsstoffe.</p> <p>23. Der Patient nimmt an einer anderen interventionellen Studie teil.</p> <p>24. Der Patient ist aufgrund von Kontraindikationen nicht für eine MRT geeignet (z. B. Patienten mit implantierten Defibrillatoren oder anderen metallischen Geräten, die nicht für die MRT zugelassen sind).</p> <p><b>Studienorte</b><br/>Zum vorliegenden Datenschnitt, lagen Daten von 18 Studienzentren aus zwei Ländern (USA, Europa) vor.</p> <p><b>Rekrutierung:</b><br/>Geplant ist 103 Patienten mit Avapritinib zu behandeln, davon 63 in Kohorte 1 (Patienten mit mind. einem C-Finding) und 40 in Kohorte 2 (Patienten ohne C-Finding).</p> <p><b>Studienaufbau:</b><br/>Die Mindestdauer der Patiententeilnahme wird voraussichtlich etwa 16 Wochen betragen, einschließlich einer Screening-Phase zur Beurteilung der Studienteilnahme von bis zu acht Wochen, einer Behandlungsdauer von mindestens einem Zyklus (28 Tage), einer EOT-Visite mindestens <math>14 \pm 7</math> Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments und einem telefonischen Sicherheits-Follow-Up-Visite zum Abklingen von UEs 30 Tage (<math>\pm 7</math> Tage) nach der letzten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p><u>Screening</u><br/>Nach der Einverständniserklärung nehmen alle Patienten innerhalb von 56 Tagen (acht Wochen) vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments an einem Screening teil. Vor der Entnahme von Knochenmarkbiopsie-, Aspirat-, peripheres Blut-, Hämatologie- und Serumchemie-Proben und der Durchführung von C-Findungsmessungen und Attributionsbewertungen (eindeutige Zuordnung von C-Findings zu SM-Diagnose) wurde eine Auswaschungsphase durchgeführt. Eine archivierte Knochenmarkbiopsie und das entsprechende Gesamtblutbild (innerhalb von <math>\pm</math> sieben Tagen), Aspirat und peripheres Blut konnten zur zentralen Überprüfung eingereicht werden, wenn sie innerhalb von 56 Tagen nach C1D1 entnommen wurden und die gleichen Auswaschkriterien erfüllten. Alle Zulassungsprozeduren wurden abgeschlossen und die Zulassung wurde vom Studienzentrum am oder vor C1D-8 bestätigt, was ausreichend Zeit für die Bestätigung der</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>Zulassung durch das RAC bot. Um die Eignung zu prüfen, bewerteten, maßen und dokumentierten die Studienzentren die Zuordnung der C-Findings basierend auf den mIWG-Kriterien. Das RAC bestätigte die Teilnahmeberechtigung auf der Grundlage der Überprüfung der zentralen Pathologie der Screening-Knochenmarkspalten und dem Vorhandensein von WHO C-Findings. Nur Patienten, die aufgrund der Überprüfung durch das RAC die Voraussetzungen erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen und einer der beiden Kohorten zugeordnet. Sobald die Eignung durch das RAC bestätigt war, konnten die Patienten mit der Therapie mit Avapritinib beginnen.</p> <p><u>Studienablauf</u><br/> Avapritinib wurde kontinuierlich in 28-tägigen Zyklen verabreicht. Alle Patienten sollten am C1D1, am Ende von Woche 2 (C1D15), Woche 4 (C2D1) und Woche 8 (C3D1), dann alle acht Wochen bis C11 und danach alle zwölf Wochen das Studienzentrum besuchen. Ein vollständiges Blutbild sollte bei allen Patienten alle vier Wochen durchgeführt werden (alle 14 Tage bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl &lt; 75.000/µl), um eine Thrombozytopenie zu überwachen.</p>  |
| 4                 | Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.) | <p>Avapritinib-Dosen sollten einmal täglich ungefähr zur gleichen Zeit mit einem Glas Wasser (mindestens 250 ml) nüchtern eingenommen werden, ohne Nahrungsaufnahme von zwei Stunden vor bis eine Stunde nach der Verabreichung des Studienmedikaments. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Tabletten ganz zu schlucken und nicht zu kauen. Säureblocker sollten nicht innerhalb von drei Stunden vor oder nach der Verabreichung des Studienmedikaments eingenommen werden.</p> <p>Die Patienten erhalten folgende Anfangsdosierungen von Avapritinib mit Tabletten der Stärken 25 mg und 100 mg: Die 25 mg starke Tablette war für Patienten vorgesehen, deren Dosis auf 25 mg oder 50 mg reduziert wurde.</p> <p>Die empfohlene Dosis für die Phase 2 wurde ursprünglich mit 300 mg einmal täglich festgelegt. Basierend auf der Wirksamkeit, der TTR und den Daten zur Langzeitsicherheit und Dosierung aus der Phase-I-Studie (BLU-285-2101) wurde jedoch eine Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich gewählt. Daher wurde in dieser Studie eine Dosis von 200 mg einmal täglich verwendet.</p> <p>Unter Amendment 1 oder später sollten die Patienten Avapritinib oral einmal täglich in einer Dosis von 200 mg oral einnehmen. Mit Amendment 3 wurde die Anfangsdosis auf 100 mg einmal täglich für Patienten mit einer Thrombozytenzahl von 25.000 /µl bis 50.000 /µl zu Beginn der Behandlung auf 100 mg einmal täglich reduziert, was zur Aufnahme von einem Patienten, der diese Kriterien erfüllte führte. Beginnend mit Amendment 5 wurden Patienten mit Thrombozytenzahlen &lt; 50.000 /µL vollständig von der Aufnahme in die Studie ausgeschlossen.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum         | Studieninformation   |
|-------------------|--------------------------|--|
|                   |                          | <p><b>Follow-Up-Phase</b><br/>Die Follow-Up-Phase besteht aus einer telefonischen Sicherheits-Follow-Up-Visite zur Überprüfung des Auftretens von UEs 30 Tage (<math>\pm</math> sieben Tage) nach der letzten Avapritinib-Dosis. Es wurde erwartet, dass die Patienten <math>\geq</math> 1 Zyklus Avapritinib erhalten würden.</p>   |
| 5                 | Spezifisches Studienziel | <p><b>Primäres Ziel</b><br/>Das primäre Ziel ist die adjudizierte ORR (CR, CRh, PR, CI) E basierend auf den mIWG-Kriterien in mit Avapritinib behandelten AdvSM-Patienten in Kohorte 1 zu bestimmen.</p> <p><b>Sekundäre Ziele</b><br/><u>Sekundäres Ziel</u><br/>Mittlere Veränderung des AdvSM-SAF TSS bei Patienten in den Kohorten 1 und 2 gegenüber Baseline.<br/><u>Weitere sekundäre Ziele</u><br/>Weitere sekundäre Objektive für die Kohorten 1 und 2 sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der vom lokalen Prüfarzt bewerteten ORR (CR/CRh + PR + CI) basierend auf mIWG-Kriterien, unter Verwendung von C-Findings, wenn vorhanden zu Baseline.</li> <li>• Bestimmung der objektiven Ansprechrate (CR/CRh + PR) basierend auf den Kriterien des reinen pathologischen Ansprechens wie in Appendix 8 definiert.</li> <li>• Bestimmung der Time-to-event Ergebnisse einschließlich: TTR, DOR, PFS und OS.</li> <li>• Bestimmung der ORR und anderer klinischer Endpunkte (DOR, PFS, OS), analysiert nach vorheriger Therapie und nach Genotyp.</li> <li>• Bewertung von Veränderungen in den folgenden individuellen Maßen der Mastzell-Belastung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mastzellen im Knochenmark,</li> <li>○ Serum-Tryptase,</li> <li>○ KIT-Mutationslast (z. B. D816V) im peripheren Blut und Knochenmark,</li> <li>○ Leber- und Milzvolumen durch Bildgebung.</li> </ul> </li> <li>• Bewertung zusätzlicher PROs unter Verwendung des AdvSM-SAF, einschließlich der Veränderung von Baseline in: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Symptom-Domänen-Scores</li> <li>○ Individuellen Symptom-Scores.</li> </ul> </li> <li>• Bewertung von Änderungen der Lebensqualitäts-Maße, einschließlich PGIS und EORTC QLQ-C30.</li> <li>• Bewertung der Sicherheit von Avapritinib anhand von unerwünschten Ereignissen, Veränderungen der Vitalparameter, EKG und Labortests.</li> <li>• Bewertung der Pharmakokinetik von Avapritinib.</li> <li>• Bewertung der Korrelationen zwischen Avapritinib-Exposition und Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten.</li> </ul> <p><b>Explorative Ziele</b><br/>Die explorativen Ziele für Patienten in den Kohorten 1 und 2 sind:</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführung zusätzlicher Messungen für den klinischen Nutzen, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderungen bei transfusionsabhängiger Anämie und transfusionsabhängiger Thrombozytopenie.</li> <li>○ Veränderungen der Knochendichte durch Dual-Röntgen-Energie-Assessment/Knochen Densitometrie-Scan.</li> <li>○ Veränderungen der kutanen Erkrankung bei Patienten mit Mastozytose in der Haut, bewertet durch serielle digitale Fotografie der Haut.</li> <li>○ Änderungen bei der Verwendung von BSC-Medikamenten zur Behandlung von SM-Symptomen.</li> <li>○ Ansprechen der SM-AHN-Komponente der Erkrankung bei Patienten mit SM-AHN.</li> </ul> </li> <li>• Erforschung potenzieller Korrelationen zwischen Endpunkten für Wirksamkeit und Sicherheit, PROs und Lebensqualitäts-Messungen.</li> <li>• Bewertung von Veränderungen in anderen Mutationen (z. B. TET2, SRSF2, ASXL1, RUNX1) in peripherem Blut und Knochenmark.</li> <li>• Identifizierung potenzieller neuer Biomarker (DNA, RNA, Protein) in peripherem Blut für pharmakodynamische Effekte, Antitumoraktivität und Sicherheit von Avapritinib.</li> <li>• Bewertung, ob Avapritinib die Thrombozytenaggregation als einen möglichen mechanistischen Beitrag zu Blutungsereignissen beeinflussen kann.</li> </ul>  |
| 6                 | Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten) | <p><b>Primärer Endpunkt</b><br/>Der primäre Endpunkt ist die adjudizierte ORR (CR, CRh, PR, CI) basierend auf den mIWG-Kriterien, bestätigt zwölf Wochen nach dem ersten Ansprechen nur bei Patienten in Kohorte 1.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b><br/><u>Sekundärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere Veränderung des AdvSM-SAF TSS bei Patienten in den Kohorten 1 und 2 gegenüber Baseline.</li> </ul> <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte für die Kohorten 1 und 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die vom lokalem Prüfarzt bewertete ORR (CR/CRh + PR + CI) basierend auf mIWG-Kriterien, unter Verwendung von C-Findings, wenn vorhanden, bestätigt zwölf Wochen nach dem ersten Ansprechen.</li> <li>• Objektive Ansprechrates (CR/CRh + PR) basierend auf den Kriterien des reinen pathologischen Ansprechens.</li> <li>• Time-to-event Ergebnisse einschließlich: TTR, DOR, PFS und OS.</li> <li>• CR/CRh + PR und klinischer Nutzen (CR/CRh + PR + CI + SD) basierend auf modifizierten mIWG-Kriterien.</li> <li>• ORR und andere klinische Endpunkte (DOR, PFS, OS), analysiert nach vorheriger Therapie und nach Genotyp.</li> <li>• Veränderungen der Mastzellen im Knochenmark, der Serum-Tryptase-Werte, der KIT-Mutationslast (z. B. D816V) im peripheren Blut und Knochenmark sowie des Leber- und Milzvolumens durch Bildgebung.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere Veränderung der AdvSM-SAF-Domänen- und Einzelsymptomwerte im Vergleich zu Baseline.</li> <li>• Veränderungen der globalen Einschätzung der Symptom-schwere durch den Patienten (PGIS)- und EORTC QLQ-C30-Scores (globaler Gesundheitszustand, Funktionsskalen und Symptomskalen/-items).</li> <li>• Sicherheit von Avapritinib, beurteilt anhand von UE, Veränderungen der Vitalparameter, EKG und Labortests.</li> <li>• Pharmakokinetik von Avapritinib.</li> <li>• Korrelationen zwischen Avapritinib-Exposition und Sicherheits- und Wirksamkeitsendpunkten.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <p>Die explorativen Endpunkte für Patienten in Kohorte 1 und 2 sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzliche Messungen für den klinischen Nutzen, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderungen bei transfusionsabhängiger Anämie und transfusionsabhängiger Thrombozytopenie.</li> <li>○ Veränderungen der Knochendichte.</li> <li>○ Veränderungen der kutanen Erkrankung bei Patienten mit Mastozytose in der Haut.</li> <li>○ Änderungen bei der Verwendung von BSC-Medikamenten.</li> </ul> </li> <li>• AHN-Ansprechrates in Patienten mit SM-AHN.</li> <li>• Mögliche Korrelationen zwischen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten und AdvSM-SAF, PGIS und EORTC QLQ-C30.</li> <li>• Änderungen in anderen Mutationen im peripheren Blut und Knochenmark.</li> <li>• Veränderungen in den Spiegeln der untersuchten Biomarker (DNA, RNA, Protein) im peripheren Blut.</li> <li>• Thrombozytenaggregationsstudien bei Studienbeginn und während der Behandlung, einschließlich zum Zeitpunkt von Blutungsereignissen.</li> </ul> |
| 7                 | Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen) | <p><b>Fallzahlbestimmung</b></p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie ist die Bestimmung der ORR (CR/CRh + PR + CI) basierend auf den mIWG-Kriterien bei Patienten mit AdvSM, die mit Avapritinib behandelt und in Kohorte 1 aufgenommen wurden. Unter der Annahme der Nullhypothese ORR von 28 % gegenüber der Alternativhypothese ORR von 50 % und einer einseitigen Typ-I-Fehlerrate von 0,025 hat eine Stichprobengröße von 63 Patienten in der mIWG auswertbaren Kohorte 1 eine Power von 93,5 % unter Verwendung des exakten ein-Stichproben-Binomialtests. Die Rekrutierung der SM-AHN-Untergruppe wird auf etwa 70 % der 63 Patienten der Kohorte 1 begrenzt (d. h. maximal 45 Patienten), um sicherzustellen, dass die Studienpopulation die allgemeine AdvSM-Patientenpopulation widerspiegelt. Diese Fallzahl ermöglicht auch die statistische Prüfung des wichtigsten sekundären Ziels der Patienten mit Symptomreduktion basierend auf dem AdvSM-SAF TSS. Unter der Annahme der Nullhypothese, dass die mittlere Änderung des TSS <math>\geq 0</math> ist gegenüber der Alternativhypothese, dass die mittlere Änderung des TSS <math>\leq -10</math> mit Avapritinib-Behandlung</p>   |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>ist, wird die Standardabweichung der mittleren Änderung des TSS mit 20 angenommen und eine einseitige Typ-I-Fehlerrate von 0,025, werden alle behandelten Patienten in der mIWG auswertbaren Kohorte und der nicht mIWG auswertbaren Kohorte in die Analyse eingeschlossen. Eine Fallzahl von 63 Patienten hat eine Power von &gt; 90 % unter Verwendung eines t-Tests für eine Stichprobe. Die Tests für diesen wichtigen sekundären Endpunkt werden sequenziell durchgeführt, um die Kontrolle der studienweisen Typ-I-Fehlerrate zu gewährleisten (d. h., sie werden nur durchgeführt, wenn die Nullhypothese für das primäre Ziel abgelehnt wird). Die nicht mIWG Kohorte wird etwa 40 zusätzliche Patienten aufnehmen, also insgesamt 103 Patienten. Bei 103 Patienten besteht eine Wahrscheinlichkeit von ca. 88 %, dass mindestens ein UE mit einer Häufigkeit von 2 % beobachtet wird, statt einer Häufigkeit von 3,5 % bei 60 Patienten.</p> <p><b>Interimsanalyse</b></p> <p>Es wird eine Interimsanalyse zur Überlegenheit durchgeführt, um festzustellen, ob Avapritinib bei der Behandlung von Patienten mit AdvSM wirksam ist. Als Endpunkt für die Zwischenanalyse wird der primäre Endpunkt ORR (CR/CRh, PR oder CI) basierend auf den mIWG-Konsensus-Ansprechkriterien gemäß RAC-RE-Review verwendet. Die Interimsanalyse wird bei ca. 50 % der Informationsfraktion durchgeführt; sie wird die ersten 32 Patienten (mit der SM-AHN-Untergruppe, die bei ca. 70 % gekappt ist) einschließen, die in die mIWG-auswertbare Kohorte aufgenommen wurden und als auswertbar für das Ansprechen gelten.</p> <p>Diese Interimsanalyse wird voraussichtlich etwa 18 Monate nach Einschluss des ersten Patienten erfolgen. Unabhängig von den Ergebnissen der Zwischenanalyse wird die Rekrutierung bis zum Abschluss fortgesetzt.</p> <p>Wenn die Prüfung auf die ORR bei der Interimsanalyse nicht statistisch signifikant ist, wird die ORR-Prüfung bei der endgültigen Analyse erneut durchgeführt, wenn 63 Patienten (mit der SM-AHN-Untergruppe, die auf ca. 70 % begrenzt ist) in die auswertbare mIWG-Kohorte aufgenommen wurden und die Möglichkeit hatten, eine Avapritinib-Behandlung für mindestens zehn Zyklen zu erhalten oder die Behandlung früher abzubrechen. Die endgültige Analyse wird voraussichtlich ca. 24 Monate nach Aufnahme des ersten Patienten erfolgen.</p> <p>Um die statistische Überwachungsrichtlinie zur Kontrolle der Gesamtfehlerrate vom Typ I auf 0,025 (einseitig) festzulegen, werden die kritischen Werte für die Zwischen- und Endanalysen der ORR mithilfe der Power-Error-Spending-Funktion mit dem Parameter <math>p = 2</math> bestimmt. Die Interimsanalyse wird als positiv angesehen, wenn der beobachtete p-Wert bei der Zwischenanalyse kleiner als 0,00625 (einseitig) ist. Die endgültige Analyse wird bei einem einseitigen alpha-Niveau von 0,02178 getestet.</p> <p>Wenn die Prüfung auf die ORR bei der Interimsanalyse statistisch signifikant ist, wird der wichtige sekundäre Endpunkt bei allen behandelten Patienten mit einem alpha-Niveau von 0,025 (einseitig) getestet werden. Andere sekundäre Endpunkte, die sich auf das Ansprechen beziehen, werden bei</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>allen Patienten zusammengefasst. Alle Sicherheitsanalysen, PRO-Analysen und Wirksamkeitsanalysen, die nicht auf dem mIWG-Ansprechkriterien basieren, werden in allen Patienten der Safety-Population zusammengefasst.</p> <p><b>Abbruchregeln</b></p> <p>Die Patienten hatten das Recht, die Studie jederzeit aus jeglichen Gründen abbrechen.</p> <p>Die Patienten müssen aus einem der folgenden Gründe von den Studienbehandlungen zurückgetreten sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienmedikament-bedingte intrakranielle Blutung jeglichen Grades</li> <li>• Rücknahme der Einwilligung</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Fortschreiten der Erkrankung</li> <li>• Tod</li> <li>• Bestätigte SM-PD (vier Wochen nach Erstdokumentation)</li> <li>• Bestätigte AHN-PD (vier Wochen nach Erstdokumentation), die die Einleitung einer anderen zytoreduktiven Therapie erfordert</li> <li>• Klinische Progression bei SM oder AHN (d. h. keine Erfüllung der mIWG-Kriterien für eine bestätigte Progression), die eine alternative zytoreduktive Behandlung erfordert</li> <li>• Einleitung einer anderen zytoreduktiven Therapie</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes</li> <li>• Beendigung der Studie durch den Sponsor</li> </ul> <p>Patienten können aus einem der folgenden Gründe von der Studienbehandlung zurückgetreten sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs</li> <li>• Protokollabweichung</li> <li>• Nichteinhaltung</li> <li>• Verlust zur Nachbeobachtung</li> <li>• Entscheidung des Prüfers</li> <li>• Loss to Follow-Up</li> </ul> |
| 8                 | <p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p> | <p>Es handelte sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Avapritinib behandelt.</p>  |
| 9                 | <p>Verblindung</p>  | <p>Es handelte sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Avapritinib behandelt.</p>  |
| 10                | <p>Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)</p>  | <p><b>Bezeichnung der kleinsten Einheit</b></p> <p>Patient</p>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                      | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 11                | Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien | <p><b>Analyse-Sets</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety-Population: Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Safety-Population wird für die wichtigste Sekundäranalyse und alle Sicherheitsanalysen, PRO-Analysen und Wirksamkeitsanalysen verwendet, die nicht auf den mIWG-Ansprechkriterien basieren.</li> <li>• RAC-RE-Population: Die RAC-RE-Population umfasst alle Patienten wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mindestens eine Dosis von Avapritinib erhalten haben,</li> <li>○ und als auswertbar gemäß den mIWG-Kriterien bei Baseline gemäß der Beurteilung durch das RAC eingestuft,</li> <li>○ und hatte eine der folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens zwei Knochenmarkuntersuchungen nach der Baseline und mindestens sechs Zyklen lang (28 x 6=168 Tage)</li> <li>▪ einen End-of-Study Visit.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Zusätzlich zur primären Wirksamkeitsanalyse wird die für das Ansprechen auswertbare Population für alle sekundären Wirksamkeitsanalysen in Bezug auf das Ansprechen verwendet, wie z. B. objektives Ansprechen, TTR, DOR, PFS, CI-Rate und die Rate des klinischen Nutzens.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PPRE-Population: Die PPRE-Population umfasst alle Patienten wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mindestens eine Dosis von Avapritinib erhalten haben</li> <li>○ und hatte eine der folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens zwei Knochenmarkuntersuchungen nach der Baseline und mindestens sechs Zyklen (28 x 6=168 Tage) lang an der Studie teilgenommen,</li> <li>▪ einen End-of-Study Visit.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Die PPRE-Population wird als Analysepopulation für reines pathologisches Ansprechen verwendet, wie z. B. objektive Ansprechrate, TTR, DOR, PFS.</p> <p><b>Analyse des primären Endpunktes</b></p> <p>ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten besten Ansprechen von CR, CRh, PR oder CI nach mIWG-Kriterien.</p> <p><u>Gesamtansprechrage (ORR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die primäre ORR-Analyse wird auf den vom RAC entschiedenen Antworten in der RAC-RE-Population basieren.</li> <li>• Häufigkeit, Prozentsatz und zweiseitiger 95 %-KI auf Basis der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson).</li> <li>• Der statistische Test auf den binomialen Anteil gegen einen Nullwert von 28 % wird mit einseitigem <math>\alpha = 0,025</math> durchgeführt. Der Wald-Test p-Wert wird präsentiert.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsanalyse: Es gibt eine Zwischenanalyse, wenn 32 Patienten (mit der SM-AHN-Untergruppe, die auf ca. 70 % gedeckelt ist), die in die Kohorte 1 aufgenommen wurden, für das Ansprechen auswertbar sind. Wenn der einseitige p-Wert <math>&lt; 0,00625</math> ist, wird die Nullhypothese abgelehnt und Avapritinib wird als wirksam bei der Behandlung von Patienten mit AdvSM eingestuft und die Interimsanalyse wird zur Unterstützung eines Zulassungsantrags verwendet. Wenn der einseitige p-Wert bei der Zwischenanalyse <math>\geq 0,00625</math> ist, wird die endgültige Analyse zur Unterstützung eines Zulassungsantrags verwendet. Die endgültige Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts erfolgt, nachdem alle 63 Patienten (mit einer Kappungsgrenze von ca. 70 % für die SM-AHN-Untergruppe) in die Kohorte 1 aufgenommen wurden und die Möglichkeit hatten, die Behandlung mit Avapritinib für mindestens 10 Zyklen zu erhalten oder die Behandlung früher abubrechen. Die endgültige primäre Wirksamkeitsanalyse wird auf einem einseitigen alpha-Niveau von 0,02178 getestet (siehe Abschnitt 5).</li> <li>• CR + CRh + PR-Rate wird ähnlich wie die ORR zusammengefasst. Der statistische Test auf die Binomialproportion gegen einen Nullwert von 17 % wird mit einseitigem <math>\alpha = 0,025</math> durchgeführt. Wald-Test p-Wert.</li> <li>• Die CR + CRh-Rate und die klinische Nutzenrate (CR/CRh + PR + CI + SD) werden ähnlich wie die ORR zusammengefasst. Es werden keine statistischen Tests durchgeführt.</li> <li>• Tabellarische Darstellungen.</li> <li>• Sensitivitätsanalysen über Algorithmus-IWG-Antworten in der RAC-RE-Population.</li> <li>• Die pathologische ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten besten Ansprechen von mCR, mCRh oder mPR nach PPR-Kriterien.</li> <li>• Die pathologische ORR wird unter Verwendung von Häufigkeit, Prozentsatz und zweiseitigem 95%-KI auf der Grundlage der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson) geschätzt.</li> <li>• mCR + mCRh werden ähnlich wie die pathologische ORR zusammengefasst.</li> <li>• Zusätzlich wird für die PPRE-Population das beste Gesamtansprechen in der hierarchischen Reihenfolge von mCR, mCRh, mPR, Therapieversagen (TF), PD tabellarisch dargestellt. Unter den Patienten mit mCR/mCRh wird auch der Anteil, der eine moCR oder moCRh erreicht, zusammengefasst.</li> <li>• Um den Behandlungseffekt bei allen behandelten Patienten zu beurteilen, wird außerdem das vom Prüfarzt beurteilte Ansprechen in der RAC-RE-Population zusammengefasst.</li> </ul> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte:</b></p> <p><u>AdvSM-Symptom-Bewertungsformular TSS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Patienten füllen das AdvSM-SAF-Bewertungsformular täglich von sieben Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments bis C17D28 aus.</li> <li>• Der AdvSM-SAF ist ein zehnteiliger Fragebogen zur Beurteilung von Symptomen (Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Pickel, Juckreiz, Hautrötung, Müdigkeit, jeweils 0 - 10 Punkte) und funktionellen Bereichen (gastrointestinaler Bereich einschließlich Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, 0 - 40 Punkte; Hautbereich einschließlich Pickel, Juckreiz, Hautrötung, 0 - 30 Punkte), die spezifisch für AdvSM sind. Der TSS ist die Summe aller acht Symptome (Punktzahl 0 - 80).</li> <li>• Der Symptom/Domain/TSS-Wert für einen bestimmten Tag wird durch den sieben-Tage-Durchschnitt vor diesem Tag bestimmt. Zum Beispiel wird die Baseline durch den sieben-Tage-Durchschnitt von C1D-7 bis C1D1 bestimmt; der Wert für C3D1 wird durch den sieben-Tage-Durchschnitt von C2D22 bis C2D28 bestimmt, und so weiter. Domänen-Scores und TSS an einem bestimmten Tag werden nur berechnet, wenn kein Symptom-Score innerhalb der Domäne oder der TSS fehlt. Wenn ein Symptom-/Domänen-/TSS-Score an mindestens vier oder mehr Tagen innerhalb des sieben-Tage-Zeitraums verfügbar ist (keine konsekutive Anforderung), wird der Durchschnittswert durch die Summe der verfügbaren Scores geteilt durch die Anzahl der Tage mit verfügbaren Scores berechnet.</li> <li>• Die Veränderung der AdvSM-SAF TSS wird von Baseline bis C11D1 für Patienten berechnet, die mehr als zehn Zyklen behandelt werden. Für Patienten, die die Behandlung vor Abschluss von zehn Zyklen beenden, wird die "last observation carried forward"-Methode verwendet. Die mittlere Veränderung wird für alle Patienten in der Safety-Population berechnet und gegen die Nullhypothese von <math>\geq 0</math> in der mittleren Veränderung des TSS getestet. Wenn der p-Wert des einseitigen t-Tests <math>&lt; 0,025</math> ist, wird die Nullhypothese abgelehnt und Avapritinib wird als wirksam bei der Reduzierung der Symptome bei Patienten mit AdvSM angesehen.</li> <li>• Eine Sensitivitätsanalyse für die Veränderung der AdvSM-SAF TSS wird von Baseline bis C7D1 für Patienten berechnet, die mehr als sechs Zyklen behandelt werden. Für Patienten, die die Behandlung vor Abschluss von sechs Zyklen beenden, wird die "last observation carried forward"-Methode verwendet. Es wird ein einseitiger t-Test p-Wert für den Test gegen die Nullhypothese von <math>\geq 0</math> in der mittleren Veränderung der TSS angegeben.</li> <li>• Der AdvSM-SAF Einzel- und Domänen-Score wird ähnlich wie der TSS zusammengefasst. Es werden keine statistischen Tests durchgeführt.</li> </ul> |
|--|--|--|

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es werden zwei Sätze von Box-Plots der Veränderung von Baseline bis D1 jedes Zyklus dargestellt, wobei ein Satz alle Patienten in der Safety-Population mit Baseline-Werten für die Symptom-/Domänen-/TSS-Scores umfasst, der andere Satz beschränkt sich auf diejenigen mit Baseline-Werten über dem Median der spezifischen Symptom-/Domänen-/TSS-Scores (höheres Symptom).</li> <li>• Um die Compliance des Ausfüllens des AdvSM-SAF durch die Patienten zu beurteilen. Der Anteil der Patienten, die einen sieben-Tage-Durchschnittswert der Symptome/Domänen/TSS-Scores aufweisen, wird berechnet, indem die Anzahl der Patienten, die zu oder nach einem bestimmten Zeitpunkt eine Avapritinib-Behandlung erhalten haben, als Nenner verwendet wird. Die zusammenfassenden Zeitpunkte umfassen D1 von C1 bis C18.</li> </ul> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTR ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen eines Ansprechens (CR/CRh/PR/CI) nach mIWG. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen.</li> <li>• Die Zeit bis zur CR/CRh/PR ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen einer CR/CRh/PR nach mIWG. Patienten ohne bestätigte CR/CRh/PR werden von dieser Analyse ausgeschlossen.</li> <li>• Die Zeit bis zur CR ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen einer CR/CRh nach mIWG. Patienten ohne bestätigte CR/CRh werden von dieser Analyse ausgeschlossen.</li> <li>• TTmR ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen eines Ansprechens (mCR/mCRh/mPR) nach PPR. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen.</li> <li>• TTmCR ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Zeitpunkt des ersten Erreichens einer mCR/mCRh durch PPR. Patienten ohne bestätigte mCR/mCRh werden von dieser Analyse ausgeschlossen.</li> <li>• Die zusammenfassende Statistik von TTR/TTmR (Monate) wird für Folgendes dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die CR/CRh in der RAC-RE-Population unter Verwendung des vom RAC beurteilten Ansprechens erreicht haben.</li> <li>○ Patienten, die CR/CRh/PR/CI in der RAC-RE-Population unter Verwendung des Algorithmus-IWG-Ansprechens erreichten.</li> <li>○ Patienten, die mCR/mCRh/mPR in der PPRE-Population unter Verwendung von PPR erreicht haben.</li> <li>○ Patienten mit CR/CRh/PR/CI in der RAC-RE-Population unter Verwendung des vom Prüfarzt beurteilten Ansprechens.</li> </ul> </li> </ul> |
|--|--|---|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassende Statistiken über die Zeit bis zur CR/CRh/PR (Monate) werden für die Patienten präsentiert, die in der RAC-RE-Population eine CR/CRh/PR unter Verwendung des vom RAC beurteilten Ansprechens erreichen.</li> <li>• Eine zusammenfassende Statistik der Zeit bis zur CR oder TTmCR (Monate) wird für die folgenden Patienten präsentiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die CR/CRh in der RAC-RE-Population unter Verwendung des vom RAC beurteilten Ansprechens erreicht haben.</li> <li>○ Patienten, die in der RAC-RE-Population unter Verwendung des Algorithmus-IWG-Ansprechens eine CR erreichten.</li> <li>○ Patienten, die mCR/mCRh in der PPRE-Population unter Verwendung der PPR erreicht haben.</li> <li>○ Patienten, die eine CR/CRh in der RAC-RE-Population unter Verwendung des vom Prüfarzt beurteilten Ansprechens erreicht haben.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Dauer des Ansprechens (DOR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOR ist definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (CR/CRh/PR/CI) bis zum Datum des ersten dokumentierten PD/LoR oder des Todes aufgrund einer beliebigen Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Ansprechen wird nach mIWG-Kriterien bestimmt.</li> <li>• Die mDOR ist definiert als die Zeit von der ersten dokumentierten PPR (mCR/mCRh/mPR) bis zum Datum der ersten dokumentierten PD/LoR oder dem Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Ansprechen wird anhand der PPR-Kriterien bestimmt.</li> <li>• Kaplan-Meier-Methoden und die Anzahl der Ereignisse und zensierten Ereignisse, den geschätzten Median mit zweiseitigem 95 %-KI sowie den 25. und 75. Perzentilen. Die DOR zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. 3-, 6-, 9-, 12-, 18-, 24-Monate usw.) wird zusammen mit den Standardfehlern unter Verwendung der Formel von Greenwood berechnet.</li> <li>• Die primäre DOR-Analyse wird auf den vom RAC bestätigten Ansprechen in der RAC-RE-Population basieren. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen (CR/CRh/PR/CI) werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in Response sind, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten gültigen Bewertung zensiert.</li> <li>• Eine Sensitivitätsanalyse für die Dauer der CR/CRh/PR basierend auf dem vom RAC festgestellten Ansprechen in der RAC-RE-Population wird ähnlich wie die DOR zusammengefasst.</li> <li>• Die nachfolgenden Analysen werden auf der DOR/mDOR durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse durch Einbeziehung einer breiteren Untergruppe und aller behandelten Patienten zu beurteilen:</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DOR der Algorithmus-IWG-Responder in der RAC-RE-Population.</li> <li>○ mDOR der PPR-Responder in der PPRE-Population.</li> <li>○ DOR von Respondern nach Prüferinschätzung in der RAC-RE-Population.</li> <li>● Die Plots der DOR/mDOR-Kurven unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode werden präsentiert.</li> </ul> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Das PFS ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Datum der ersten dokumentierten PD oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Wenn ein Patient kein Ereignis hatte, wird das PFS am Datum der letzten gültigen Bewertung, die dem LOR oder einem besseren Ansprechen entspricht (siehe Tabelle 4-9), zensiert. Wie in der IWG festgelegt, wird die Entwicklung von AML als Krankheitsprogression behandelt.</li> <li>● Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die PFS-Verteilungsfunktion zu schätzen. Es wird das mediane PFS mit zweiseitigen 95 %-KI und den 25. und 75. Perzentilen geschätzt. Zusätzlich werden die Ereignisraten zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. 3-, 6-, 9-, 12-, 18-, 24-Monate, etc.) zusammen mit den Standardfehlern unter Verwendung der Greenwood-Formel berechnet.</li> <li>● Die folgenden PFS-Analysen werden berechnet: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PFS in der RAC-RE-Population unter Verwendung des vom RAC entschiedenen Ansprechens und der Progression.</li> <li>○ PFS in der RAC-RE-Population unter Verwendung des Algorithmus-IWG-Ansprechens und der Progression.</li> <li>○ PFS in der PPRE-Population unter Verwendung des PPR-Ansprechens und der Progression,</li> <li>○ PFS in der RAC-RE-Population unter Verwendung des vom Prüfarzt beurteilten Ansprechens und der Progression.</li> </ul> </li> <li>● Die Plots der PFS-Kurven unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode werden erstellt.</li> </ul> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● OS ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Datum des Todes. Bei Patienten, die vor oder am Datenstichtag sterben, wird davon ausgegangen, dass sie ein OS-Ereignis hatten. Alle Patienten, die vor oder am Stichtag keinen Sterbeeintrag haben, werden am letzten bekannten Lebenddatum zensiert.</li> <li>● Letztes bekanntes Überlebensdatum ist definiert als das letzte nicht reklamierte Datum eines beliebigen Patientendatensatzes vor oder am Datenstichtag in der klinischen Datenbank. Es kann das letzte Visitendatum oder das letzte Kontaktdatenum sein von dem bekannt ist, dass der Patient noch am Leben war.</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Überlebensverteilung des Gesamtüberlebens wird mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das mediane OS wird zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-KI sowie den 25. und 75. Perzentilen geschätzt. Zusätzlich wird die Überlebensrate zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. 3-, 6-, 9-, 12-, 18-, 24-Monate, etc.) zusammen mit den Standardfehlern unter Verwendung der Greenwood-Formel berechnet.</li> <li>• Die folgenden OS-Analysen werden analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OS in der Safety-Population und nach S/A/R-Genotyp sowie nach vorheriger Behandlung mit Midostaurin.</li> <li>○ OS in der RAC-RE-Population und nach S/A/R-Genotyp und nach vorheriger Behandlung mit Midostaurin.</li> </ul> </li> <li>• Es werden die Plots der Überlebenskurven unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode erstellt.</li> <li>• Die Dauer der Nachbeobachtung (Monate) für die Safety-Population wird mit der Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung von OS-Daten mit umgekehrtem Ereignis/Zensur-Flag zusammengefasst. Deskriptive Statistiken werden auch für die noch lebenden Patienten bereitgestellt.</li> </ul> <p><u>Mastzellen im Knochenmark</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenmarkbiopsie und -aspirat sowie ein Abstrich des peripheren Bluts werden beim Screening (Baseline), C3D1, C7D1 und C11D1 und dann alle sechs Zyklen sowie bei EOT und zum Zeitpunkt der PD zur Beurteilung des SM-Ansprechens gemäß mIWG und zur Beurteilung des AHN-Ansprechens entnommen. Patienten mit einer bestätigten CR/CRh basierend auf der Beurteilung durch die zentrale Pathologie (bestätigt zwölf Wochen nach der ersten CR/CRh; d. h. zwei aufeinanderfolgende Knochenmarkbiopsien, die die Abwesenheit von neoplastischen Mastzellen zeigen) müssen keine weitere Knochenmarkbiopsie durchführen, es sei denn, es besteht der Verdacht auf LOR.</li> <li>• Der Prozentsatz der insgesamt vorhandenen Mastzellen (im Verhältnis zu den gesamten kernhaltigen Zellen) aus der Knochenmarkskernbiopsie wird zusammengefasst. Deskriptive Statistiken und prozentuale Veränderungen gegenüber Baseline werden nach Visiten in der Safety-Population dargestellt.</li> <li>• In der Safety-Population wird die Anzahl der Patienten, die eine vollständige Clearance der neoplastischen Mastzell-Aggregate unter den Patienten mit neoplastischen Mastzellen zu Baseline erreichen (IWG CR) vs. die Anzahl der Patienten, die eine Reduktion von <math>\geq 50\%</math> (IWG-PR) gegenüber Baseline erreichen vs. die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion von <math>&lt; 50\%</math> gegenüber Baseline erreichen, in einem gestapelten Balkendiagramm nach Visiten dargestellt.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Safety-Population wird ein Wasserfalldiagramm erstellt, das die maximale prozentuale Reduktion der neoplastischen Mastzellen gegenüber Baseline für jeden Patienten darstellt. Für Patienten mit einer Reduktion von <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline, die für mindestens zwei aufeinanderfolgende Knochenmarkbiopsien anhielt, wird im Diagramm eine eigene Balkenfarbe verwendet.</li> <li>• Der Prozentsatz der Patienten, die eine vollständige Clearance der neoplastischen Mastzell-Aggregate erreicht haben, die zu Studienbeginn neoplastische Mastzellen bei allen Patienten hatten (IWG-CR) und der Prozentsatz der Patienten, die eine Reduktion von <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline erreicht haben (IWG-PR), werden tabellarisch dargestellt.</li> </ul> <p><u>Serum-Tryptase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Serum-Tryptase wird beim Screening (Baseline), C1D15, C2D1, C3D1, C5D1, C7D1, C11D1 und alle sechs Zyklen danach sowie EOT in einem zentralen Labor gemessen. Ebenfalls durchgeführt zwölf Wochen (<math>\pm</math> vier Wochen) nach Dokumentation von CR oder PR zur Bestätigung des Ansprechens und vier Wochen nach SM und/oder AHN PD oder klinischer Progression zur Bestätigung von PD. Deskriptive Statistiken und prozentuale Veränderungen gegenüber Baseline werden nach Visiten in der Safety-Population dargestellt.</li> <li>• In der Safety-Population wird die Anzahl der Patienten, die eine Serum-Tryptase <math>&lt; 20</math> ng/ml erreichen, die eine Serum-Tryptase-Baseline <math>\geq 40</math> ng/ml hatten (IWG-CR) vs. die Anzahl der Patienten, die eine Reduktion von <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline erreichen (IWG-PR) vs. die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion von <math>&lt; 50\%</math> gegenüber Baseline erreichen, in einem gestapelten Balkendiagramm nach Visiten dargestellt.</li> <li>• Für die Safety-Population wird ein Wasserfalldiagramm erstellt, das die maximale prozentuale Reduktion der Serum-Tryptase gegenüber Baseline für jeden Patienten darstellt. Für Patienten mit einer Reduktion von <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline, die über mindestens zwei Zyklen (56 Tage) anhielt, wird im Diagramm eine eigene Balkenfarbe verwendet.</li> <li>• Der Prozentsatz der Patienten, die eine Serum-Tryptase <math>&lt; 20</math> ng/ml (IWG-CR) erreicht haben, die eine Serum-Tryptase <math>\geq 40</math> ng/ml (IWGCR) zu Baseline hatten, und der Prozentsatz der Patienten, die eine Reduktion von <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline erreicht haben (IWG-PR), werden tabellarisch dargestellt.</li> </ul> <p><u>KIT-D816V-Mutationslast</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KIT-D816V-Mutationslast (%) im Blut wird beim Screening, C1D1 (Baseline), C1D15, C2D1, C3D1, C7D1, C11D1 und alle sechs Zyklen danach sowie bei EOT in einem zentralen Labor mittels ddPCR gemessen. Die KIT-D816V-Mutationslast in Knochenmark-Proben wird beim Screening, C3D1, C7D1, C11D1 und alle sechs Zyklen danach sowie EOT in demselben Zentrallabor mittels</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>ddPCR gemessen. Deskriptive Statistiken und prozentuale Veränderungen gegenüber Baseline werden in der Safety-Population für die KIT-D816V-Mutationslast im Blut und für die KIT-D816V-Mutationslast im Knochenmark separat dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der Safety-Population wird bei Patienten mit einer KIT-D816V-Mutationslast zu Baseline die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion von <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline im Vergleich zu der Anzahl der Patienten mit einer Reduktion von <math>&lt; 50\%</math> gegenüber der Baseline in einem gestapelten Balkendiagramm nach Visiten dargestellt. Für die Untergruppe der Patienten mit einer Baseline-Mutationslast <math>\geq 1\%</math>, Patienten mit einer Mutationslast <math>&lt; 0,02\%</math> (Nachweisgrenze), einer Mutationslast <math>&lt; 1\%</math>, einer Mutationslast <math>\geq 1\%</math> nach Visiten wird ein gestapeltes Balkendiagramm für die Anzahl der Patienten mit einer Mutationslast dargestellt.</li> <li>Ein Wasserfalldiagramm, das die maximale prozentuale Reduktion der Mutationslast von Baseline für jeden Patienten darstellt, wird für die Safety-Population mit einer Baseline-Mutationslast und die Untergruppe der Patienten mit Baseline-Mutationslast <math>\geq 1\%</math> dargestellt. Für Patienten mit einer Reduktion von <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline, die über mindestens zwei Zyklen (56 Tage) anhält, wird in der Grafik eine eigene Balkenfarbe verwendet. Patienten mit einer Mutationslast <math>&lt; 0,02\%</math> und Mutationslast <math>&lt; 1\%</math> werden markiert.</li> <li>Der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Mutationslast <math>&lt; 0,02\%</math>, die eine Baseline-Mutationslast <math>\geq 1\%</math> unter allen Patienten hat, der prozentuale Anteil der Patienten mit <math>&lt; 1\%</math>, der eine Baseline-Mutationslast <math>\geq 1\%</math> unter allen Patienten hat, und der prozentuale Anteil der Patienten mit <math>\geq 50\%</math> Reduktion zu Baseline unter den Patienten mit Baseline-KIT-D816V-Mutationslast wird tabellarisch dargestellt.</li> </ul> <p><u>Milz- und Lebermessungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Bildgebung von Milz und Leber wird beim Screening (Baseline), C3D1, C7D1, C11D1 und alle sechs Zyklen danach sowie EOT in einem zentralen Labor durchgeführt. Die Bilder von CT oder MRT werden zentral von einem unabhängigen Radiologen beurteilt. Das Volumen (ml) und der längste vertikale Durchmesser (cm) werden berichtet. Deskriptive Statistiken und prozentuale Veränderungen des Milz- und Leber Volumens gegenüber Baseline werden nach Visiten in der Safety-Population dargestellt.</li> <li>In der Safety-Population wird bei Patienten mit einer Baseline-Bewertung des Milzvolumens die Anzahl der Patienten, die eine Reduktion von <math>\geq 35\%</math> gegenüber Baseline erreicht haben, gegenüber der Anzahl der Patienten mit einer Reduktion von <math>&lt; 35\%</math> gegenüber Baseline in einem gestapelten Balkendiagramm nach Visiten aufgetragen.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wasserfalldiagramme, die die maximale prozentuale Reduktion des Milzvolumens gegenüber Baseline für jeden Patienten darstellen, werden für die Safety-Population und die Untergruppe der Patienten mit einer Baseline-Palpation <math>\geq 5</math> cm dargestellt.</li> <li>• Ein Wasserfalldiagramm, das die maximale Reduktion des prozentualen Lebervolumens gegenüber Baseline für jeden Patienten darstellt, wird für die Safety-Population und die Untergruppe der Patienten mit einer tastbaren Leber zu Baseline dargestellt.</li> <li>• Der Prozentsatz der Patienten, die eine Reduktion von <math>\geq 35</math> % gegenüber dem Baseline-Wert erreicht haben, wird für die Patienten mit einer Baseline-Bewertung des Milzvolumens tabellarisch dargestellt.</li> </ul> <p><u>PGIS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der PGIS ist eine ein-Item-Skala, die die Wahrnehmung der Krankheitssymptome durch den Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt bewertet (Punktebereich von 0 = Absent: Keine Symptome bis 4 = Sehr stark: Symptome können nicht ignoriert werden). Der PGIS wird von den Patienten bei jeder Visite bis Zyklus 17 und bei EOT ausgefüllt, wenn EOT vor oder bei Zyklus 17 liegt.</li> <li>• Es werden zusammenfassende Statistiken und die Veränderung von Baseline bis D1 bei jeder Visite dargestellt. Es werden zwei Gruppen von Box-Plots der Veränderung von Baseline zu D1 jedes Zyklus präsentiert, wobei eine Gruppe alle Patienten in der Safety-Population mit Baseline-PGIS-Score einschließt, die andere Gruppe beschränkt sich auf diejenigen mit Baseline-PGIS-Score über dem Median (höheres Symptom).</li> </ul> <p><u>Lebensqualitäts-Bestimmung durch EORTC QLQ-C30</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ist ein 30 Items umfassender Fragebogen zur Bewertung der Lebensqualität und beinhaltet fünf funktionale Domänen (Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Schmerzen), eine Skala zum globalen Gesundheitszustand/Lebensqualität und sechs Einzelitems (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten). Die Patienten werden den EORTC QLQ-C30 bei jeder Visite, bis Zyklus 17 und bei EOT ausfüllen, wenn EOT vor oder bei Zyklus 17 liegt.</li> <li>• Alle Skalen und Einzelwerte reichen von 0 bis 100. Ein hoher Wert für eine Funktionsskala steht für ein hohes/gesundes Funktionsniveau, ein hoher Wert für den globalen Gesundheitsstatus steht für eine hohe Lebensqualität, ein hoher Wert für eine Symptomskala/ein Item steht für ein hohes Maß an Symptomatik/Problemen.</li> <li>• Zusammenfassende Statistiken und die Veränderung von Baseline bis D1 jedes Zyklus werden für alle berechneten Scores dargestellt. Boxplots der Veränderung von Baseline</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>zu D1 jedes Zyklus werden präsentiert, einschließlich aller Patienten in der Safety-Population mit Baseline-Score.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Als Sensitivitätsanalyse werden Diagramme der kumulativen Dichtefunktion (CDF) der Lebensqualität bei D1 eines jeden Zyklus von C2 bis C17 erstellt: Die horizontale Achse zeigt die absolute Veränderung des Scores gegenüber Baseline, und die vertikale Achse zeigt den Anteil der Patienten, deren absolute Veränderung des Scores von der Baseline <math>\leq</math> dem auf der x-Achse angegebenen Wert ist. Ähnliche CDF-Diagramme werden für alle sechs Funktionsskalen bei D1 von C3, C7, C11 und C17 erstellt.</li> </ul> <p><b>Analyse der explorativen Endpunkte</b></p> <p><u>Transfusionen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Auflistung der RBC und PLT-Transfusionen für die Safety-Population.</li> </ul> <p><u>Knochendichte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ein Dual-Energy-Röntgen-Absorptiometrie-Scan zur Bewertung der Knochendichte wird bei Zyklus 11 durchgeführt und dann am Ende aller zwölf Zyklen wiederholt, um die Verbesserung der Knochendichte zu bewerten. Sowohl die Lendenwirbelsäule als auch die Hüfte werden zu jedem Zeitpunkt untersucht.</li> <li>Die Ergebnisse werden für die Safety-Population angegeben.</li> </ul> <p><u>Kutane Erkrankung bei Patienten mit Mastozytose der Haut</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten, die beim Screening eine Mastozytose der Haut aufweisen und den optionalen Verfahren zustimmen, können standardisierte Hautfotos in den Zyklen 3, 7, 11 und 17 anfertigen lassen. Die Patienten können sich jederzeit dagegen entscheiden. Die Fotos werden von einem Hautbewertungsausschuss hinsichtlich des Ansprechens auf die Behandlung beurteilt.</li> </ul> <p><u>BSC-Medikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die Medikamente (BSC) einnehmen, werden zusammengefasst und nach therapeutischem Bereich (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Text Level 3) und bevorzugtem Medikamentennamen für die Safety-Population aufgeführt. Ein Patient, der das gleiche Medikament mehrfach einnimmt, wird nur einmal unter diesem Medikamentennamen gezählt.</li> <li>Die Anzahl der Medikamente (BSC) wird zu Baseline und nach Zyklus zusammengefasst, die Anzahl der Medikamente (BSC), die sich gegenüber Baseline geändert hat, wird nach Zyklus zusammengefasst.</li> </ul> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p><u>AHN-Antwortrate in Patienten mit SM-AHN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Ansprechen auf AHN bei Patienten mit SM-AHN wird bei C1D15, zu Beginn von C2, 3, 7, 11 und alle sechs Zyklen danach sowohl vom Prüfarzt als auch vom RAC anhand der Kriterien in Protokollanhang 11 beurteilt. Das Ansprechen sollte 12 Wochen (+ vier Wochen) nach der ersten Dokumentation des Ansprechens bestätigt werden.</li> <li>• Antworten, die auf den AHN-Antwortkriterien basieren, werden unter Verwendung von Häufigkeit, Prozentsatz und zweiseitigen 95 %-KI auf der Grundlage der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson) geschätzt.</li> </ul> <p><u>Korrelation von Sicherheitsendpunkten mit AdvSM-SAF, PGIS und EORTC QLQ-C30</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrelationen zwischen der Veränderung/prozentualen Veränderung von Serum-Tryptase, Mastzellen im Knochenmark, KIT-D816-Mutationslast und der Veränderung und prozentualen Veränderung AdvSM-SAF TSS, PGIS und EORTC QLQ-C30 nach Visiten zur Beurteilung des Ansprechens werden in der Safety-Population analysiert.</li> <li>• Es werden Spearman-Korrelationskoeffizienten mit entsprechenden Streudiagrammen zur Veränderung/prozentualen Veränderung gegenüber Baseline durchgeführt.</li> </ul> <p><u>Weitere Mutationen in peripherem Blut und Knochenmark</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für jeden Patienten mit verfügbaren TruSight-Panel-Ergebnissen wird ein Liniendiagramm erstellt, um die Werte des KIT-D816V-Mutationslast und die Mutationslast anderer Pathway-Gene über die Zeit darzustellen. Jedes Gen wird mit einem anderen Symbol und Linientyp auf demselben Diagramm dargestellt. KIT-D816V-Mutationslast durch ddPCR wird auf der gleichen Abbildung dargestellt, ebenso wie die Serum-Tryptase-Werte.</li> <li>• Es wird eine Heatmap (Patienten sind Spalten und Mutationen in Genen sind Zeilen) zu Baseline dargestellt.</li> </ul> <p><b>Analysen des Ereignisfreien Überlebens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das ereignisfreie Überleben (EFS) ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses. Zusätzlich zu den PFS-Ereignissen (PD, Entwicklung von AML oder Tod) werden auch eine klinische Progression von AHN oder SM, die eine EOT oder den Beginn einer neuen Therapie erfordert, oder eine EOT aufgrund von Toxizität als Ereignisse betrachtet. Wenn ein Patient kein Ereignis hatte, wird das EFS am Datum der letzten gültigen Bewertung zensiert, die LoR oder besser ist.</li> <li>• Die Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die EFS-Verteilungsfunktion zu schätzen. Das mediane EFS mit zweiseitigem 95 %-KI und den 25. und 75. Perzentilen wird geschätzt. Zusätzlich werden die Ereignisraten zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. 3-, 6-, 9-, 12-, 18-, 24-</li> </ul> |
|--|--|--|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>Monat, etc.) zusammen mit den Standardfehlern unter Verwendung der Greenwood-Formel berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die folgenden EFS-Analysen werden analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>– EFS in der RAC-RE-Population unter Verwendung des vom RAC entschiedenen Ansprechens und der Progression.</li> <li>– EFS in der RAC-RE-Population unter Verwendung des Algorithmus-IWG-Ansprechens und der Progression.</li> <li>– EFS in der RAC-RE-Population unter Verwendung des vom Prüfarzt beurteilten Ansprechens und der Progression.</li> </ul> </li> <li>• Plots der EFS-Kurven unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode.</li> </ul>  |
| <b>Ergebnisse</b> |   |  |
| 12                | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle) | <p>Patientenfluss: Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.</p> <p><b>Patienten geplant</b></p> <p><u>Kohorte 1, AdvSM mit mindestens einem C-Finding</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg: n = 63 Patienten</li> </ul> <p><u>Kohorte 2, AdvSM ohne einem C-Finding</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg: n = 40 Patienten</li> </ul> <p><b>Screening</b></p> <p>Von 88 Patienten wurden 26 Patienten aufgrund eines Screening-Failures ausgeschlossen. Sodass, 62 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.</p> <p><b>Patienten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse</b></p> <p>Safety-Population: n = 62 Patienten</p> <p>Anfangsdosierung von 200 mg erhalten: n = 60 Patienten</p> <p><b>Gründe für den Ausschluss aus der Studie</b></p> <p>Zehn der 62 Patienten (16,1 %) in der Safety-Population brachen die Behandlung ab. Die häufigsten primären Gründe für den Behandlungsabbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SUEs bei sechs Patienten (9,7 %); <ul style="list-style-type: none"> <li>○ behandlungsbezogen bei drei Patienten, (4,8 %)</li> </ul> </li> <li>• Krankheitsprogression bei drei Patienten (4,8 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ein Patient aufgrund von AML.</li> </ul> </li> </ul> <p>Acht (12,9 %) Patienten brachen die Studie ab. Gründe für den Studienabbruch waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod aufgrund von UE bei vier Patienten (6,5 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE aufgrund von sich verschlimmerndem Gewichtsverlust bei einem Patienten (1,6 %).</li> <li>○ bestätigte AHN-Progression, die die Einleitung einer anderen zytoreduktiven Therapie für chronische myelomonozytäre Leukämie erforderte bei einem Patient (1,6 %).</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zustimmung zur Studienbehandlung und Nachbeobachtung zurückgezogen bei einem Patienten (1,6 %).</li> <li>○ Entscheidung des Sponsors bei einem Patienten (1,6 %).</li> </ul> <p>Bei letzterem handelte es sich um einen Patienten, bei dem eine UE eines subduralen Hämatoms mit einer schweren Wiederblutung Grad 4 auftrat und der die Studie aufgrund des Wiederblutungsereignisses abbrach.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anderen Gründe bei zwei Patienten (3,2 %).</li> </ul> <p>Der Prozentsatz der Patienten, die die Behandlung abbrachen, betrug 25,0 % in der RAC-RE-Population und 26,3 % in der PPRE-Population, verglichen mit den 16,1 % in der Safety-Population.</p> <p>Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechend der Zulassung von Avapritinib ausschließlich erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.</p>   |
| 13                | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der (Nach-) Beobachtung | <p><b>Zeitraum der Studienaufnahme</b></p> <p>Der erste Patient wurde am 21.11.2018 in die Studie aufgenommen. Der letzte Patient für die Interimsanalyse wurde am 17.06.2020 in die Studie aufgenommen. Der Datenschnitt für die Interimsanalyse erfolgte am 23.06.2020.</p>  |
| 14                | Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)                                       | <p><b>Safety-Population (n = 62)</b></p> <p><u>Alter (Jahre)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 67,5 (11,02)</li> </ul> <p><u>Altersgruppen n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65: 20 (32,3)</li> <li>• ≥ 65: 42 (67,7)</li> </ul> <p><u>Geschlecht n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• weiblich: 28 (45,2 %)</li> <li>• männlich: 34 (54,8 %)</li> </ul> <p><u>Ethnizität n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hispanisch oder lateinamerikanisch: 2 (3,2 %)</li> <li>• nicht-Hispanisch oder lateinamerikanisch: 55 (88,7 %)</li> <li>• nicht berichtet: 5 (8,1 %)</li> </ul> <p><u>Abstammung n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asiatisch: 1 (1,6%)</li> <li>• Weiß: 54 (87,1 %)</li> <li>• unbekannt: 1 (1,6 %)</li> <li>• andere: 6 (9,7 %)</li> </ul> <p><u>Größe (cm), n = 58</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 170,20 (10,104)</li> </ul> <p><u>Gewicht (kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 71,13 (15,192)</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p><b>BMI (kg/m<sup>2</sup>) n = 58</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 24,46 (4,164)</li> </ul> <p><b>Population mit Anfangsdosierung 200 mg (n = 60)</b></p> <p><u>Alter (Jahre)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 67,6 (11,14)</li> </ul> <p><u>Altersgruppen n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65: 19 (31,7)</li> <li>• ≥ 65: 41 (68,3)</li> </ul> <p><u>Geschlecht n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• weiblich: 27 (45,0 %)</li> <li>• männlich: 33 (55,0 %)</li> </ul> <p><u>Ethnizität n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hispanisch oder lateinamerikanisch: 2 (3,3 %)</li> <li>• nicht-Hispanisch oder lateinamerikanisch: 53 (88,3 %)</li> <li>• nicht berichtet: 5 (8,3 %)</li> </ul> <p><u>Abstammung n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asiatisch: 1 (1,7%)</li> <li>• Weiß: 52 (86,7 %)</li> <li>• unbekannt: 1 (1,7 %)</li> <li>• andere: 6 (10,0 %)</li> </ul> <p><u>Größe (cm), n = 56</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 169,90 (9,827)</li> </ul> <p><u>Gewicht (kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 71,14 (15,391)</li> </ul> <p><b>BMI (kg/m<sup>2</sup>), n = 56</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 24,54 (4,212)</li> </ul> <p>Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechend der Zulassung von Avapritinib ausschließlich erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden. Die Charakteristika der zugeschnittenen Studienpopulation ist Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.</p> |
| 15                | Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline | Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt. Alle Patienten erhielten die Prüfsubstanz Avapritinib.   |
| 16                | Anzahl der ausgewerteten Probanden/ Patienten   | Safety-Population: 62 Patienten.<br>Population mit einer Dosis von 200 mg: 60 Patienten.  |
| 17                | Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden   | Die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.  |
| 18                | Zusätzliche Analysen  | <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Die ORR-Analyse in der RAC-RE-Population wird für die folgenden Subgruppen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)</li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                        | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Region (Nordamerika, Europa)</li> <li>• Baseline S/A/R-Genotyp (positiv, negativ)</li> <li>• Vorbehandlung mit Midostaurin (ja; nein)</li> <li>• Vorherige Antineoplastische Therapie (ja, nein)</li> </ul> <p>DOR, PFS in der RAC-RE-Population und OS-Analyse in der Safety-Population werden für die folgenden Subgruppen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline S/A/R-Genotyp (positiv, negativ)</li> <li>• Vorbehandlung mit Midostaurin (ja; nein)</li> <li>• vorherige antineoplastische Therapie (ja, nein)</li> </ul>   |
| 19                | Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse | <p><u>Prozentuale Anzahl an Nebenwirkungen in der Safety-Population (n/N, %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. 1 UE: 62/62 (100 %)</li> <li>• mind. 1 UE Grad ≥ 3: 42/62 (67,7 %)</li> <li>• mind. 1 UE im Zusammenhang im Avapritinib: 57/62 (91,9 %)</li> <li>• mind. 1 UE im Zusammenhang im Avapritinib Grad ≥ 3: 32/62 (51,6 %)</li> <li>• mind. 1 SUE: 19/62 (30,6 %)</li> <li>• mind. 1 SUE Grad ≥ 3: 17/62 (27,4 %)</li> <li>• mind. 1 SUE im Zusammenhang im Avapritinib: 5/62 (8,1 %)</li> <li>• Anzahl der Todesfälle: 3/62 (4,8 %)</li> <li>• Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kognitive Effekte: 7/62 (11,3 %)</li> <li>○ intrakraniale Blutungen: 1/62 (1,6 %)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Prozentualer Anzahl an Nebenwirkungen Population mit einer Anfangsdosierung von 200 mg (n/N, %)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. 1 UE: 60/60 (100 %)</li> <li>• mind. 1 UE Grad ≥ 3: 41/60 (68,3 %)</li> <li>• mind. 1 UE im Zusammenhang im Avapritinib: 56/60 (93,3 %)</li> <li>• mind. 1 UE im Zusammenhang im Avapritinib Grad ≥ 3: 31/60 (51,7 %)</li> <li>• mind. 1 SUE: 18/60 (30,0 %)</li> <li>• mind. 1 SUE Grad ≥ 3: 16/60 (26,7 %)</li> <li>• mind. 1 SUE im Zusammenhang im Avapritinib: 5/60 (8,3 %)</li> <li>• Anzahl der Todesfälle: 3/60 (5 %)</li> <li>• Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kognitive Effekte: 7/60 (11,7 %)</li> <li>○ intrakraniale Blutungen: 1/60 (1,7 %)</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|---|--|---|
|   |  | Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechend der Zulassung von Avapritinib ausschließlich erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden. Die Charakteristika der zugeschnittenen Studienpopulation ist Abschnitt 4.3.2.3.3 zu entnehmen. |
|   | Diskussion   |   |
| 20  | Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung) | Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.  |
| 21  | Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)                 | Avapritinib wird in kontinuierlich wiederkehrenden 28 Tage Zyklen angewendet und oral in Form von Tabletten verabreicht.  |
| 22  | Bewertung der Evidenz  | Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzgrad 4).   |
| <p>a: nach TREND 2004 [21]<br/> Quelle: SAP, Studienprotokoll und Studienbericht der PATHFINDER-Studie [5, 6, 13].<br/> Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |   |

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

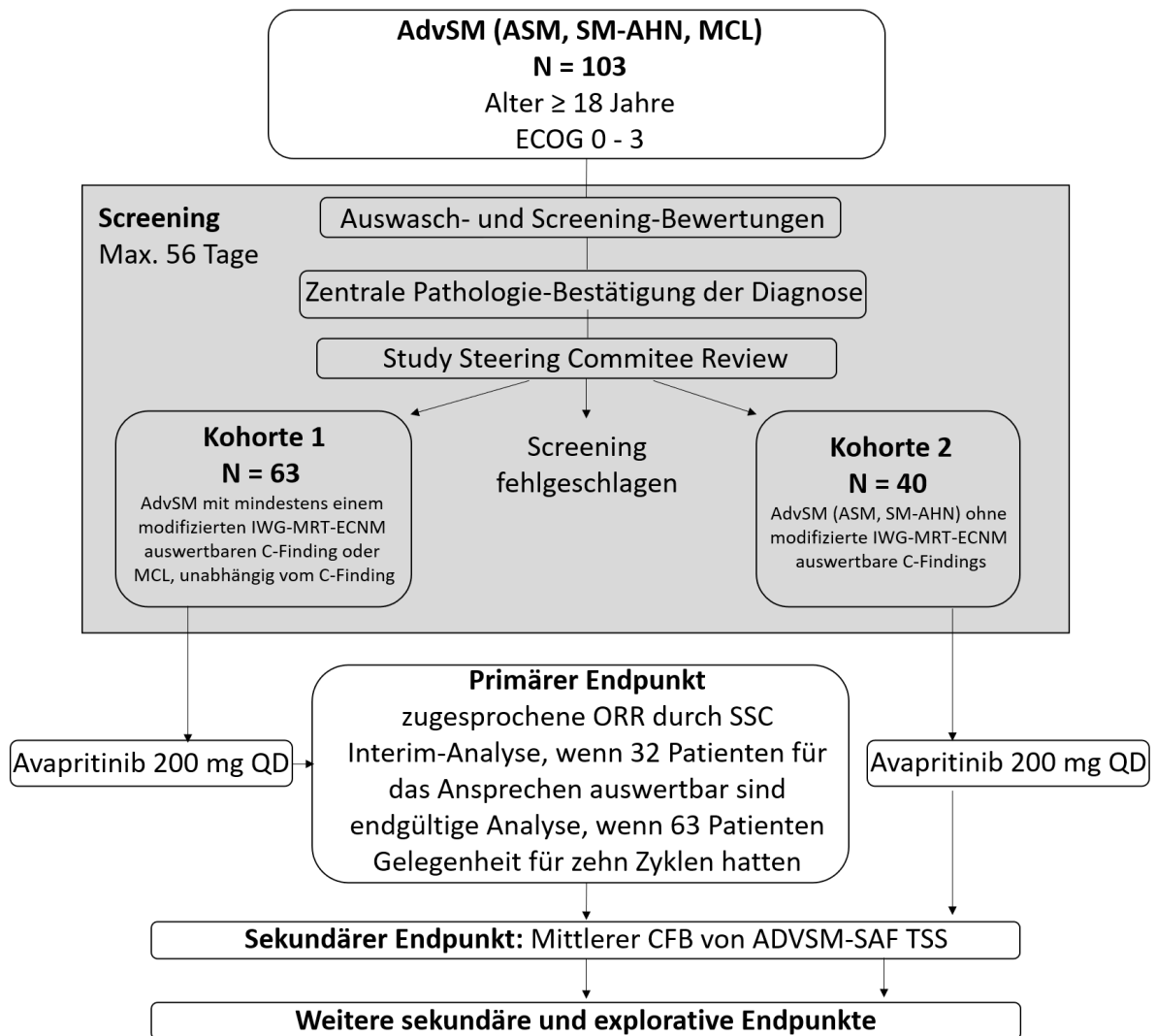


Abbildung 4-20: Patientenfluss der PATHFINDER-Studie

Tabelle 4-165: Studiendesign und -methodik für Studie BLU-285-2101 (EXPLORER) nach TREND

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   | <b>Studienziel</b>   |   |
| 1                 | Titel, Zusammenfassung   | <p><b>Titel</b><br/>Eine Phase-I-Studie zu BLU-285 bei Patienten mit AdvSM und rezidivierten oder refraktären myeloischer Malignome.</p> <p><b>Zusammenfassung</b><br/>Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und antineoplastischer Aktivität von Avapritinib, oral verabreicht, bei erwachsenen Patienten mit AdvSM und rezidivierten oder refraktären myeloischen Malignomen.</p>  |
| 2                 | Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen | <p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund</b><br/>Die SM ist ein seltenes, klonales Mastzellneoplasma, das bei ~ 95 % der Patienten durch die KIT-D816V-Mutation ausgelöst wird. Die SM kann grob in nicht-fortgeschrittene SM und AdvSM unterteilt werden. Patienten mit AdvSM schließen Patienten mit den folgenden WHO-Subtypen ein: ASM, SM-AHN oder MCL. AdvSM-Subtypen sind durch Organschäden aufgrund von Mastzellinfiltration (C-Findings) und/oder ungünstigen pathologischen Merkmalen gekennzeichnet und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Midostaurin ist die erste in den USA und Europa zugelassene Therapie zur Behandlung von AdvSM. In einer algorithmischen Ad-hoc-Analyse unter Verwendung der Konsenskriterien der IWG-Kriterien lag die ORR bei 28,3 %, das mediane PFS lag bei 14,1 Monaten. Behandlungsabbrüche aufgrund von UE traten bei 21 % der Patienten auf und 56 % der Patienten benötigten Dosisanpassungen aufgrund von Toxizitäten. Es besteht also ein Bedarf an wirksameren und besser verträglicheren Wirkstoffen.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign</b><br/>Avapritinib wurde als potenter, selektiver, niedermolekularer Inhibitor von KIT-D816V und anderen KIT-Exon 17-Mutationen, die Ligandenunabhängigkeit vermitteln, entwickelt. Avapritinib hat in vitro eine potente und selektive Aktivität gegen KIT-D816V, in vivo eine robuste Wachstumshemmung von TKI-resistenten Mastrozytom- und gastrointestinalen Stromatumormodellen sowie in Toxikologie- und Sicherheitspharmakologie Studien eine Verträglichkeit bei aktiven Dosen gezeigt. Diese Daten und die schlechte Prognose von AdvSM-Patienten deuten auf ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil für Avapritinib hin und unterstützen die klinische Erprobung bei dieser Erkrankung.<br/>Bei der EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) handelt es sich um eine zweiteilige, offene Phase-I-Studie, bestehend aus einer Dosisesskalations- (Teil 1) und Erweiterungsphase (Teil 2). Die Ziele von Teil 1 sind die Definition der Sicherheit und Verträglichkeit von Avapritinib, die Bestimmung der MTD bzw. der RP2D sowie die Charakterisierung der Pharmakokinetik, der Pharmakodynamik und der vorläufigen antineoplastischen Aktivität von Avapritinib bei Patienten mit AdvSM oder einem rezidivierten oder refraktären myeloischen</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | Malignom. Teil 2 beginnt, sobald in Teil 1 eine MTD oder RP2D bestimmt wurde und ermöglicht eine vollständigere Bewertung der Sicherheit, PK, PD und antineoplastischen Aktivität bei Patienten mit AdvSM.  |
| <b>Methoden</b>   |   |   |
| 3                 | Probanden/Patienten [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)] | <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Für die Teilnahme an der EXPLORER-Studie kommen Patienten in Frage, die die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient ist <math>\geq 18</math> Jahre alt.</li> </ol> <p>Für Teil 1 müssen die Patienten eine der folgenden Diagnosen haben, basierend auf den diagnostischen Kriterien der WHO (Appendix 4):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. ASM</li> <li>3. SM-AHN und der Patient hat auch mindestens ein C-Finding, das auf eine SM zurückzuführen war. Abnormale Labor C-Findings sollen nicht bewertet werden, bis die erforderliche Auswaschphase nach der letzten zytoreduktiven Therapie erfüllt ist. Wenn sich ein C-Finding während der Screening-Periode, vor der Einnahme verbessert und nicht mehr die Kriterien für die Auswertbarkeit erfüllt, kann es nicht mehr als C-Finding gezählt werden. Die AHN muss myeloisch sein, mit den folgenden Ausnahmen, die ausgeschlossen wurden: AML, myelodysplastisches Syndrom (MDS), das ein sehr hohes oder hohes Risiko hat, definiert durch die „Revised International Prognostic Scoring System“ (IPSS-R)-Kriterien (Appendix 11), und Philadelphia-Chromosom-positive Malignitäten.</li> <li>4. MCL</li> <li>5. Histologisch oder zytologisch bestätigte myeloische Malignität, die rezidiert oder refraktär gegenüber Standardbehandlungen ist. AML, MDS mit sehr hohem oder hohem Risiko gemäß den IPSS-R-Kriterien, und Philadelphia-Chromosom-positive Malignitäten werden ausgeschlossen.</li> <li>6. Nach Rücksprache mit dem Sponsor werden andere rezidierte oder refraktäre, potenziell auf Avapritinib-ansprechende hämatologische Neoplasien (z. B. Nachweis eines aberranten KIT- oder PDGFR-Signals) unter Umständen für die Rekrutierung berücksichtigt.</li> </ol> <p>Die Patienten sollen auf der Grundlage der lokalen Diagnose aufgenommen werden. Die Diagnose von AdvSM und die Subklasse werden von einem unabhängigen Pathologen retrospektiv bestätigt (Teil 1 und 2 der Studie). Eine unabhängige Bestätigung ist für den Studieneintritt nicht erforderlich.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Für Teil 2 müssen die Patienten eine der folgenden Diagnosen haben, basierend auf den diagnostischen Kriterien der WHO (Appendix 4): <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ASM</li> <li>b. SM-AHN. Die AHN muss bis auf die folgenden Ausnahmen myeloid sein: AML, MDS mit sehr hohem</li> </ol> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>oder hohem Risiko gemäß der Definition IPSS-R (Appendix 11), und Philadelphia-Chromosom-positiven Malignitäten.</p> <p>c. MCL</p> <p>Die Patienten sollen auf der Grundlage der lokalen Diagnose aufgenommen werden. Die Diagnose von AdvSM und die Subklasse werden von einem unabhängigen Pathologen retrospektiv bestätigt. Eine unabhängige Bestätigung ist für den Studieneintritt nicht erforderlich.</p> <p>8. Für Teil 2 müssen die Patienten der Kohorte 2 mindestens einen der folgenden messbaren C-Findings gemäß mIWG-Kriterien bei Studienbeginn haben, die auf SM zurückzuführen sind (Appendix 5), außer die Diagnose ist MCL, die keinen C-Finding erfordert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytopenien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ANC &lt; 1 x 10<sup>9</sup>/l oder</li> <li>○ Hämoglobin &lt; 10 g/dl oder</li> <li>○ Thrombozytenzahl &lt; 75 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul> <p>HINWEIS: Zytopenien, die auf eine vorherige zytoreduktive Therapie oder andere Ursachen als SM zurückzuführen sind, dürfen nicht als C-Finding verwendet werden.</p> </li> <li>• Symptomatischer Aszites oder Pleuraerguss, der einen medizinischen Eingriff erfordert, wie z. B: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verwendung von Diuretika (Grad 2) oder</li> <li>○ ≥ 2 therapeutische Parazentesen oder Thorazentesen (Grad 3) im Abstand von mindestens 28 Tagen in den zwölf Wochen vor Studienbeginn und einer der Eingriffe wird innerhalb der sechs Wochen vor Studienbeginn durchgeführt (C1D1).</li> </ul> </li> <li>• Grad ≥ 2 Anomalien im direkten Bilirubin (&gt; 1,5 x ULN), AST; &gt; 3,0 x ULN, ALT &gt; 3,0 x ULN oder alkalische Phosphatase (&gt; 2,5 x ULN) bei Vorliegen von einem der folgenden Punkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aszites oder</li> <li>○ Klinisch relevante portale Hypertension oder</li> <li>○ Leber-Mastzellinfiltration, die bioptisch nachgewiesen ist oder</li> <li>○ Keine andere identifizierte Ursache einer abnormalen Leberfunktion.</li> </ul> </li> <li>• Grad ≥ 2 Hypoalbuminämie (&lt; 3,0 g/dl)</li> <li>• Eine Milz, die ≥ 5 cm unterhalb des linken Rippenbogens tastbar ist.</li> <li>• Transfusionsabhängige Anämie definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Transfusion von ≥ 6 Einheiten PRBCs in den zwölf Wochen vor Behandlungsbeginn (C1D1) und</li> <li>○ die letzte Transfusion, die in den letzten vier Wochen stattgefunden hat und</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Transfusion verabreicht bei Hämoglobin <math>\leq 8,5</math> g/dl und</li> <li>○ der Grund für die Transfusion ist nicht blutungs-, hämolyse- oder therapiebedingt.</li> </ul> <p>9. Der Patient hat einen ECOG-PS von 0 bis 3.</p> <p>10. Der Patient oder sein gesetzlicher Vormund, falls von den lokalen Behörden erlaubt, hat seine informierte Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien zutrifft, können nicht an der Studie teilnehmen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient erfüllt innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments eine der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. ALT und AST <math>&gt; 3,0</math> x ULN; <math>&gt; 5,0</math> x ULN bei klinischem Verdacht auf Leberinfiltration durch Mastozytose oder einer anderen Erkrankung, für die sich der Patient in die Studie eingeschrieben hat.</li> <li>b. Gesamtbilirubin <math>&gt; 1,5</math> x ULN; <math>&gt; 3,0</math> x ULN, wenn eine Leberinfiltration durch die Krankheit, die behandelt wird, oder bei Vorliegen des Gilbert-Syndroms. Im Falle der Gilbert'schen Krankheit ist ein direktes Bilirubin <math>&gt; 2,0</math> ULN ein Ausschlusskriterium.</li> <li>c. Geschätzte (Cockcroft-Gault-Formel) oder gemessene Kreatinin-Clearance <math>&lt; 40</math> ml/min.</li> <li>d. Thrombozytenzahl <math>&lt; 50.000/\mu\text{l}</math> (innerhalb von vier Wochen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments) oder Erhalt von Thrombozytentransfusion(en).</li> <li>e. ANC <math>&lt; 0,5</math> x <math>10^9/l</math></li> </ol> </li> <li>2. Patient hat Eosinophilie und bekannte Positivität für die FIP1-like1-platelet-derived growth factor receptor alpha (FIP1L1-PGDFRA)-Fusion, es sei denn, der Patient hat ein Rezidiv oder PD unter vorheriger Imatinib-Therapie gezeigt. Patienten mit Eosinophilie (<math>&gt; 1,5</math> x <math>10^9/l</math>), die keine nachweisbare KIT-D816-Mutation haben, sollen auf eine PDGFRA-Fusionsmutation mittels Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Polymerase-Kettenreaktion (PCR) untersucht werden.</li> <li>3. Diagnose von AML, MDS mit sehr hohem oder hohem Risiko gemäß der IPSS-R-Definition oder einer Philadelphia-Chromosom-positiver Malignität.</li> <li>4. Wenn der Patient Kortikosteroide erhält und die Dosis seit <math>\geq</math> sieben Tagen nicht stabil ist. Dieses Ausschlusskriterium ist nicht anwendbar, wenn ein Patient eine fortschreitende Erkrankung hat und es Sicherheitsbedenken gibt, den Studieneinschluss des Patienten zu verzögern, um die Steroiddosis zu stabilisieren.</li> </ol> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Der Patient erhält weniger als 14 Tage vor der Knochenmarkuntersuchung zum Screening eine antineoplastische Therapie mit Ausnahme von Hydroxyharnstoff, den der Patient weniger als sieben Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments erhält.</li> <li>6. Der Patient erhält eine vorherige Strahlentherapie weniger als 14 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</li> <li>7. Der Patient benötigt eine Therapie mit einer Begleitmedikation, die ein starker Inhibitor, starker Induktor oder mäßiger Induktor von CYP3A4 ist (Appendix 12).</li> <li>8. Der Patient hat einen größeren chirurgischen Eingriff (kleinere chirurgische Eingriffe wie z. B. das Legen eines zentralen Venenkatheters, eine Knochenmarkbiopsie und das Legen einer Ernährungssonde gelten nicht als größere chirurgische Eingriffe) innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</li> <li>9. Vorgeschichte einer anderen primären malignen Erkrankung, die innerhalb von einem Jahr vor der ersten Dosis des Studienmedikaments diagnostiziert wurde oder eine Therapie erforderte. Die Ausnahmen dieser ein-Jahres-Schwelle sind: vollständig resezierter Basalzell- und Plattenepithel-Hautkrebs, kurativ behandelte lokalisierter Prostatakrebs, GIST und vollständig reseziertes in-situ-Karzinom jeglicher Lokalisation.</li> <li>10. QT-Intervall korrigiert mit Fridericia's Formel (QTcF) &gt; 480 ms.</li> <li>11. Der Patient hat eine Vorgeschichte mit verlängertem QT-Syndrom oder Torsades de pointes. Der Patient hat eine familiäre Vorgeschichte eines verlängerten QT-Syndroms.</li> <li>12. Der Patient hat in der Vorgeschichte ein Anfallsleiden (z. B. Epilepsie) oder benötigte eine anfallshemmende Medikation.</li> <li>13. Der Patient hat eine Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls oder transitorischer ischämischer Attacken innerhalb von einem Jahr vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</li> <li>14. Der Patient hat ein bekanntes Risiko für intrakranielle Blutungen, z. B. ein Hirnaneurysma oder eine subdurale oder Subarachnoidalblutung in der Vorgeschichte.</li> <li>15. Ein primäres Hirnmalignom oder Metastasen im Gehirn.</li> <li>16. Klinisch signifikante, unkontrollierte kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz Grad III oder IV nach der Klassifikation der New York Heart Association, Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris innerhalb der letzten sechs Monate, klinisch signifikante, unkontrollierte Arrhythmien oder unkontrollierten Bluthochdruck.</li> <li>17. Bekannte Diagnose einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus oder einer aktiven viralen Hepatitis; ein Virustest war nicht erforderlich.</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>18. Der Patient ist nicht willens oder nicht in der Lage, die geplanten Visiten, den Medikamentenverabreichungsplan, die Labortests oder andere Studienverfahren und Studieneinschränkungen einzuhalten.</p> <p>19. Weibliche Patienten, die, sofern sie nicht postmenopausal oder chirurgisch steril sind, nicht bereit sind, ab der ersten Dosis des Studienmedikaments und für mindestens sechs Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder hochwirksame Verhütungsmittel anzuwenden. Männer, die nicht bereit sind, wenn sie nicht chirurgisch steril sind, ab der ersten Dosis des Studienmedikaments und für mindestens sechs Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder hochwirksame Verhütungsmethoden anzuwenden (siehe Abschnitt 9.6 für akzeptable Methoden der Empfängnisverhütung).</p> <p>20. Weibliche Patienten, die schwanger sind, wie durch einen Serum-Beta-Human-Choriongonadotropin (<math>\beta</math>-hCG)-Schwangerschaftstest dokumentiert, der mit einer Schwangerschaft übereinstimmt und innerhalb von sieben Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments erhalten wird. Frauen mit <math>\beta</math>-hCG-Werten, die innerhalb des Bereichs für Schwangerschaft liegen, aber nicht schwanger sind (falsch-positive Werte), können mit schriftlicher Zustimmung des Sponsors eingeschlossen werden, nachdem eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde. Frauen im nicht-gebärfähigen Alter (d. h. Frauen, die postmenopausal waren oder sich einer Hysterektomie, bilateralen Salpingektomie oder bilaterale Oophorektomie) benötigten keinen Serum-<math>\beta</math>-hCG-Schwangerschaftstest.</p> <p>21. Frauen, die stillen.</p> <p>22. Der Patient hat eine frühere oder andauernde klinisch bedeutsame Krankheit, einen medizinischen Zustand, eine chirurgische Vorgeschichte, einen körperlichen Befund oder eine 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 beeinträchtigen könnte.</p> <p><b>Studienorte:</b><br/>Es wurden elf Studienzentren initiiert, mit Patienten, die an zehn dieser Zentren aufgenommen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• USA: 71 Patienten</li> <li>• Europa (Vereinigtes Königreich): 15 Patienten</li> </ul> <p><b>Rekrutierung</b><br/>Es wurden 86 Patienten mit Avapritinib behandelt, davon 32 in Teil 1 (Dosiseskulation) und 54 in Teil 2 (Erweiterung).</p> <p><b>Studienaufbau</b><br/>Bei der EXPLORER-Studie (BLU-285-2101) handelt es sich um eine zweiteilige, offene Phase-I-Studie, bestehend aus der Dosiseskulations- (Teil 1) und Erweiterungsphase (Teil 2).</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p><u>Screening</u></p> <p>Nach der Einverständniserklärung wurden die Patienten während einer Screening-Periode von 56 Tagen (acht Wochen) auf ihre Studieneignung untersucht. Patienten, die alle Screeningverfahren durchlaufen und alle Zulassungskriterien erfüllt haben, wurden in die Studie aufgenommen.</p> <p><u>Teil 1:</u></p> <p>In Teil 1, oder dem Dosisescalationsteil der Studie, wurden Patienten mit einer lokalen Diagnose von AdvSM oder einem rezidierten oder refraktären myeloischen Malignom aufgenommen. Es wurde ein 3 + 3 Dosis-Eskalations-Design verwendet. Es wurde ursprünglich geschätzt, dass etwa 25 Patienten in die Studie aufgenommen werden würden, wobei die Gesamtzahl der einzuschließenden Patienten in Teil 1 vom beobachteten Sicherheitsprofil abhing, welches die Anzahl der Patienten pro Dosis-Kohorte sowie der Anzahl der Dosis-Eskalationen, die zur Identifizierung der MTD oder einer RP2D nötig war (für weitere Studien in Teil 2, wenn keine MTD ermittelt wurde) bestimmte. Geeignete, eingewilligte Patienten wurden in Teil 1 aufgenommen und erhielten zunächst Avapritinib in einer Anfangsdosis von 30 mg einmal täglich.</p> <p><u>Teil 2:</u></p> <p>Sobald die MTD oder RP2D bestimmt war, wurden Patienten mit einer lokalen Diagnose von AdvSM, einschließlich des Subtyps von ASM, SM-AHN oder MCL (Abschnitt 9.3.1), in Teil 2 aufgenommen und mit Avapritinib behandelt.</p> |
| 4                 | Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.) | <p>Avapritinib wird täglich morgens zur selben Uhrzeit mit einem Glas Wasser (min. 250 ml) auf nüchternen Magen im Ganzen oral eingenommen von Tag 1 bis Tag 28 (wiederkehrende 28-Tage Zyklen). Die Einnahme erfolgte kontinuierlich ohne Ruhepausen.</p> <p>Die Patienten erhielten in der Dosisescalationsphase folgende Anfangsdosierungen von Avapritinib mit Tabletten der Stärke 5 mg, 10 mg, 30 mg und 100 mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 mg</li> <li>• 60 mg</li> <li>• 120 mg</li> <li>• 240 mg</li> <li>• 360 mg</li> </ul> <p><b>Teil 2 – Erweiterungsphase</b></p> <p>Der Teil 2 unterteilt sich weiter in zwei Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1: Patienten, die mit Avapritinib der RP2D behandelt werden, d.h., 300 mg einmal täglich</li> <li>• Kohorte 2: Patienten, die mit Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 200 mg einmal täglich behandelt werden</li> </ul> <p>Bei den verbleibenden Patienten, die in die Studie aufgenommen werden sollen, wird Avapritinib oral einmal täglich in einer Anfangsdosis von 200 mg (Kohorte 1 und Kohorte 2) in 28-tägigen Zyklen verabreicht. Die Einnahme erfolgt kontinuierlich, ohne Pausen zwischen den Zyklen.</p>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p>Während der Dosisescalationsphase wurde Avapritinib in Tabletten der Stärke 25 mg und 100 mg verabreicht.</p> <p><b>Follow-Up-Phase</b></p> <p>Die Follow-Up-Phase besteht aus einer telefonischen Sicherheitsnachuntersuchung zur Klärung etwaiger Rest-UEs am Tag 30 (D30; ± sieben Tage) nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder zu dem Zeitpunkt, an dem der Patient eine andere antineoplastische Therapie begann (falls früher als 30 Tage nach der Behandlung). Die Nachbeobachtung des Überlebens erfolgte alle drei Monate bis zum Tod oder dem Abbruch der Studie durch den Sponsor.</p>  |
| 5                 | Spezifisches Studienziel  | <p><b>Primäres Ziel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der MTD und RP2D von Avapritinib.</li> <li>• Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Avapritinib.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung vorläufiger Beweise für die antineoplastische Aktivität von Avapritinib.</li> <li>• Charakterisierung des PK-Profiles von Avapritinib und Korrelation der Medikamentenexposition mit Sicherheitsbewertungen.</li> <li>• Beurteilung von Veränderungen der Serum-Tryptase-Konzentration während der Behandlung mit Avapritinib.</li> <li>• Beurteilung von Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast während der Behandlung mit Avapritinib.</li> <li>• Beurteilung von Veränderungen der PROs und der Lebensqualität.</li> <li>• Beurteilung der Reduktion des Milzvolumens und der Reduktion des Leberolumens.</li> </ul> <p><b>Explorative Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erforschung der Mechanismen der Therapieresistenz durch Messung der Veränderungen in den Konzentrationen von KIT-D816V und anderen Pathway-Genen in Knochenmarksproben vor und nach der Progression.</li> <li>• Beurteilung zusätzlicher Maße der antineoplastischen Aktivität, einschließlich des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens.</li> <li>• Identifizierung potenzieller neuer Biomarker (DNA, RNA, Protein) in Blut und Knochenmark für pharmakodynamische Effekte, antineoplastische Aktivität und Sicherheit von Avapritinib.</li> </ul> |
| 6                 | Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten) | <p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der MTD und RP2D von Avapritinib.</li> <li>• Ermittlung des allgemeinen Sicherheitsprofils von Avapritinib, bewertet anhand der Art, Häufigkeit, Schwere, des Zeitpunkts und des Zusammenhangs mit dem Studienmedikament aller UE, SUE und Veränderungen der Vitalparameter, Elektrokardiogramm (EKG) und Sicherheitslabortests.</li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK-Parameter von Avapritinib: Maximale Plasmakonzentration, Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration, Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 24 Stunden nach Dosierung, scheinbares Verteilungsvolumen, terminale Eliminations-Halbwertszeit, scheinbare orale Clearance, Akkumulationsverhältnis und Korrelationen zwischen PK-Parametern und Sicherheitsbefunden von Interesse.</li> <li>• Veränderungen der Serum-Tryptase-Werte.</li> <li>• Veränderungen der KIT-D816V-Mutationslast.</li> <li>• Veränderungen in den von den Patienten berichteten Ergebnissen, bewertet mit den Instrumenten AdvSM-SAF, PGIS und EORTC QLQ-C30 (nur Teil 2).</li> <li>• ORR einschließlich CR, CRh, PR und CI, unter Verwendung der mIWG-Kriterien; und DOR.</li> <li>• Bestimmung des morphologischen Ansprechens (CR/CRh+PR) basierend auf den Kriterien für reines pathologisches Ansprechen.</li> <li>• Änderungen des Milzvolumens und des Lebervolumens basierend auf der zentralen Überprüfung von CT-Scans oder MRT.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen in den Konzentrationen von KIT-D816V und anderen Pathway-Genen in Knochenmarksproben.</li> <li>• PFS, OS</li> <li>• Konzentrationen der untersuchten Biomarker (DNA, RNA, Protein) in Blut und Knochenmark.</li> </ul> |
| 7                 | Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen) | <p><b>Fallzahlbestimmung</b></p> <p><u>Dosiseskalationsphase (Teil 1):</u><br/>Die Gesamtzahl der Patienten, die in Teil 1 aufgenommen werden sollten, war abhängig vom beobachteten Sicherheitsprofil, das die Anzahl der Patienten pro Dosiskohorte bestimmte, sowie von der Anzahl der Dosiseskalationen, die erforderlich waren, um die MTD zu erreichen oder die RP2D zu identifizieren. Es wurde erwartet, dass etwa 25 Patienten, die die Kriterien für die dosisbestimmende Population erfüllten, in Teil 1 aufgenommen werden würden.</p> <p><u>Erweiterungsstudie (Teil 2):</u><br/>Um die Sicherheit von Avapritinib adäquat beurteilen zu können, war in Teil 2 die Aufnahme von ca. 45 Patienten in Kohorte 1 mit einer Startdosis von 300 mg einmal täglich (RP2D) geplant; ca. 10 Patienten sollten in Kohorte 2 mit einer Startdosis von 200 mg einmal täglich aufgenommen werden.</p> <p><b>Interim Analyse</b></p> <p>Für die Studie war keine Interimanalyse präspezifiziert.</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p><b>Aktueller Datenschnitt</b></p> <p>Der Datenschnitt für Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit und pharmakokinetische Analysen erfolgte am 27.05.2020.</p> <p><b>Abbruchregeln</b></p> <p>Die Patienten hatten das Recht, die Studie jederzeit aus beliebigen Gründen abubrechen.</p> <p>Die Patienten müssen aus einem der folgenden Gründe von den Studienbehandlungen zurückgetreten sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienmedikament-bedingte intrakranielle Blutung jeglichen Grades</li> <li>• Rücknahme der Einwilligung</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Fortschreiten der Erkrankung</li> <li>• Tod</li> <li>• Bestätigte SM-PD (vier Wochen nach Erstdokumentation).</li> <li>• Bestätigte AHN-PD (vier Wochen nach Erstdokumentation), die die Einleitung einer anderen zytoreduktiven Therapie erfordert.</li> <li>• Klinische Progression bei SM oder AHN (d. h. keine Erfüllung der mIWG-Kriterien für eine bestätigte Progression), die eine alternative zytoreduktive Behandlung erfordert.</li> <li>• Einleitung einer anderen zytoreduktiven Therapie.</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes.</li> <li>• Beendigung der Studie durch den Sponsor.</li> </ul> <p>Patienten können aus einem der folgenden Gründe von der Studienbehandlung zurückgetreten sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs</li> <li>• Protokollabweichung</li> <li>• Nichteinhaltung</li> <li>• Verlust zur Nachbeobachtung</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes.</li> </ul> |
| 8                 | <p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p> | <p>Es handelte sich um eine offene Phase-I Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Avapritinib behandelt.</p>   |
| 9                 | Verblindung   | <p>Es handelte sich um eine offene Phase-I Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüfsubstanz Avapritinib behandelt.</p>   |
| 10                | Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)   | <p><b>Bezeichnung der kleinsten Einheit</b></p> <p>Patient</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                      | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 11                | Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien | <p><b>Analyse-Sets</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Safety-Population:</b> Die Safety-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten. Die Safety-Population war die primäre Population für Sicherheitsanalysen und die primäre Population für die Analyse von Parametern, die Indikatoren für die Mastzellbelastung waren (einschließlich Serum-Tryptase, Mastzellen im Knochenmark, Milzvolumen und D816V-Mutationslast. Eine Teilmenge der Wirksamkeitsanalysen wurde unter Verwendung der Safety-Population als Population für Sekundär-/Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Patienten wurden basierend auf der Dosisstufe analysiert, die sie bei D1 erhalten hatten.</li> <li>• <b>Dosisbestimmende Population:</b> Die dosisbestimmende (DD)-Population umfasste alle in Teil 1 der Studie eingeschlossenen Patienten, die mindestens 75 % ihrer verordneten Avapritinib-Dosen in C1 erhalten haben (d. h. <math>\geq 21</math> Dosen) und die Nachbeobachtung bis C1D28 abgeschlossen haben oder bei denen eine Dosis-limitierende Toxizität auftrat. Die DD-Population war die Standard-Analysepopulation für alle MTD-bezogenen Analysen. Die Patienten wurden nach der Dosis analysiert, die sie an D1 erhielten.</li> <li>• <b>RAC-RE:</b> Die RAC-RE-Population umfasst alle Patienten wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AdvSM gemäß WHO-Kriterien, wie vom RAC entschieden,</li> <li>○ und mindestens 1 Dosis Avapritinib erhielten,</li> <li>○ und als auswertbar gemäß mIWG-Kriterien bei Studienbeginn eingestuft wurden,</li> <li>○ und mindestens eine der folgenden Eigenschaften aufwiesen: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. mindestens zwei Knochenmarkbiopsien und mindestens sechs Zyklen (<math>28 \times 6 = 168</math> Tage) an der Studie teilgenommen haben</li> <li>b. einen End-of-Study Visit.</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul> <p>Die RAC-RE-Population war die primäre Analysepopulation für die Wirksamkeit. Die Patienten wurden analysiert nach AdvSM-Krankheitssubtyp und der auf D1 erhaltenen Dosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pure Pathologic Response-Evaluable (PPRE) Population:</b> Die PPRE-Population umfasst alle Patienten wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SM gemäß den WHO-Kriterien, wie sie vom RAC entschieden wurde,</li> <li>○ und erhielten mindestens eine Dosis Avapritinib</li> <li>○ und wiesen mindestens eine der folgenden Eigenschaften auf: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. mindestens zwei Knochenmarkbiopsien und mindestens sechs Zyklen (<math>28 \times 6 = 168</math> Tage) an der Studie teilgenommen haben</li> <li>b. einen End-of-Study Visit.</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>Die PPRE-Population wurde als unterstützende Analysepopulation für die Wirksamkeit verwendet. Die Patienten wurden nach dem SM-Krankheitssubtyp (AdvSM und Subtypen von AdvSM, schwelende SM [SSM], indolente SM [ISM]) und der auf D1 erhaltenen Dosis analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK-Population: Alle Patienten, die über ausreichende Plasmakonzentrations-Zeit-Daten verfügen, um die PK-Parameter von Avapritinib zuverlässig abzuschätzen.</li> <li>• PD-Population: Alle Patienten, die zu Studienbeginn und mindestens einmal nach Studienende eine PD Bewertung haben, die ausreicht, um die PD-Effekte von Avapritinib zu beurteilen.</li> </ul> <p><b>Generelle Anmerkungen zu statistischen Analysen</b></p> <p>Zusammenfassende Statistiken für kontinuierliche Variablen enthalten n (nicht fehlende Beobachtungen), Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum. Zusammenfassende Statistiken für kategoriale Variablen werden in Form von Häufigkeiten und Prozentsätzen dargestellt. Die Time-To-Event-Daten werden mit der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst, die die Anzahl der Ereignisse und Zensoren, den geschätzten Median mit 95 %-KI sowie die 25. und 75. Perzentile enthalten.</p> <p><b>Analyse des primären Endpunktes</b></p> <p>1. <u>MTD und RP2D</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Statistik</li> </ul> <p>2. <u>Sicherheitscharakteristika</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung für Patienten mit min. einem UE</li> <li>• Subgruppenanalysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alter (&lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)</li> <li>○ Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>○ Region (USA, Europa)</li> </ul> </li> <li>• Inzidenz und Prävalenz</li> <li>• Deskriptive Statistik</li> <li>• Boxplots</li> </ul> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte</b></p> <p><u>Gesamtansprechrates (ORR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten besten Ansprechen von CR, CRh, PR oder CI nach den mIWG-Kriterien.</li> <li>• Die primäre ORR-Analyse wird auf den vom RAC entschiedenen Antworten in der RAC-RE-Population basieren</li> <li>• Schätzung der Häufigkeit, des Prozentsatzes und zweiseitigen 95 %-KI basieren auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson) Der statistische Test auf den binomialen Anteil erfolgt gegen einen Nullwert von 28 % mit zweiseitigem <math>\alpha = 0,025</math>.</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR + CRh + PR + CI werden ähnlich wie die ORR zusammengefasst. Der statistische Test auf den binomialen Anteil erfolgt gegen einen Nullwert von 17 % mit zweiseitigem <math>\alpha = 0,025</math>.</li> <li>• CR + CRh werden ähnlich wie die ORR zusammengefasst. Es werden keine statistischen Tests durchgeführt.</li> <li>• Zusätzlich wird das beste ORR in der hierarchischen Reihenfolge CR, CRh, PR, CI, SD, PD für die RAC-RE-Population dargestellt.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse</li> <li>• Die pathologische ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten besten Ansprechen von mCR, morphologischen CRh (mCRh) oder morphologischen PR (mPR) nach den PPR-Kriterien.</li> <li>• Die pathologische ORR wird in der PPRE-Population analysiert. Schätzung der Häufigkeit, des Prozentsatzes und zweiseitigen 95%-KI basierend auf der exakten Binomialverteilung (Clopper-Pearson).</li> <li>• mCR + mCRh wird ähnlich wie die pathologische ORR zusammengefasst.</li> <li>• Zusätzlich wird das beste ORR in der hierarchischen Reihenfolge von mCR, mCRh, mPR, Treatment Failure, PD für die PPRE-Population tabellarisch dargestellt werden.</li> <li>• Unter Patienten mit mCR/mCRh wird der Anteil der Patienten mit Erreichen einer molekularen CR (moCR) oder molekularen CRh (moCRh) ebenfalls zusammengefasst.</li> <li>• Um den Behandlungseffekt bei allen behandelten Patienten zu beurteilen, werden außerdem die vom Prüfarzt beurteilten Ansprechen in der Safety-Population zusammengefasst werden.</li> </ul> <p><u>Dauer des Ansprechens (DOR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOR ist definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (CR/CRh/PR/CI) bis zum Datum des ersten dokumentierten PD/LoR oder des Todes aufgrund einer beliebigen Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Ansprechen wird nach den mIWG-Kriterien bestimmt.</li> <li>• Die morphologische DOR (mDOR) ist definiert als die Zeit von der ersten dokumentierten PPR (mCR/mCRh/mPR) bis zum Datum der ersten dokumentierten PD/LoR oder dem Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Ansprechen wird anhand der PPR-Kriterien bestimmt.</li> <li>• DOR/mDOR werden mittels Kaplan-Meier-Methoden analysiert und umfassen die Anzahl der Ereignisse und Zensierungen, den geschätzten Median mit zweiseitigen 95 %-KI sowie die 25. und 75. Perzentilen. Die DOR zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. 3-, 6-, 9-, 12-, 18-, 24-Monate usw.) wird zusammen mit den Standardfehlern unter Verwendung der Formel von Greenwood berechnet.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die primäre Analyse zur DOR wird auf den vom RAC entschiedenen Ansprechern in der RAC-RE-Population basieren. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen (CR/CRh/PR) werden von dieser Analyse ausgeschlossen. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch ansprechen, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten gültigen Bewertung zensiert.</li> <li>• Sensitivitätsanalysen</li> <li>• Die folgende Analyse wird mit der DOR/mDOR durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse durch Einbeziehung einer breiteren Untergruppe und aller behandelten Patienten zu beurteilen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DOR der Algorithmus-mIWG-Responder in der RAC-RE-Population.</li> <li>○ DOR der Algorithmus-IWG-Responder in der RAC-RE-Population.</li> <li>○ mDOR der PPR-Responder in der PPRE-Population.</li> <li>○ DOR bei Respondern nach Prüferbeurteilung in der Safety-Population.</li> </ul> </li> <li>• Plots nach der Kaplan-Meier-Methode.</li> </ul> <p><u>Serum-Tryptase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Serum-Tryptase wird bei C1D1 (Baseline), C1D15, C2D1, C3D1, C5D1, C7D1, C11D1, C18D1, alle sechs Zyklen danach und zum Ende der Behandlung (EOT) in einem zentralen Labor gemessen. Deskriptive Statistiken und prozentuale Veränderungen gegenüber Baseline.</li> <li>• Gestapelte Balkendiagrammen nach Visiten für Anzahl der Patienten, die eine Serum-Tryptase &lt; 20 ng/ml erreichten (IWG-CR) vs. die Anzahl der Patienten mit Serum-Tryptase ≥ 20 ng/ml sowie für die Anzahl der Patienten, die eine ≥ 50%ige Reduktion von Baseline (IWG-PR) erreichten vs. die Anzahl der Patienten mit &lt;50 % Reduktion von Baseline</li> <li>• Wasserfalldiagramm, das die maximale prozentuale Reduktion der Serum-Tryptase von Baseline für jeden Patienten darstellt, für die Safety-Population und die Untergruppe der Patienten mit Baseline-Serum-Tryptase ≥ 40 ng/ml. Die Farbe der Balken wird für Patienten mit einer ≥ 50 % Reduktion von Baseline, die für mindestens zwei Zyklen (56 Tage) anhielt, in der Grafik dargestellt.</li> <li>• Wenn ein Patient keine Serum-Tryptase-Messung an C1D1 oder früher hat, wird die nächstliegende Messung bei Behandlung innerhalb von drei Tagen nach D1 von Avapritinib als Baseline-Bewertung betrachtet.</li> <li>• Der Prozentsatz der Patienten, die eine Serum-Tryptase &lt; 20 ng/ml (IWG-CR) erreichten, die eine Serum-Tryptase ≥ 40 ng/ml (IWG-CR) zu Beginn der Studie haben, und der Prozentsatz der Patienten, die eine ≥ 50%ige Reduktion von Baseline (IWG-PR) erreichten, werden tabellarisch erfasst.</li> </ul> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p><u>KIT-D816V-Mutationslast</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KIT-D816V-Mutationslast (%) im Blut wird gemessen bei C1D1 (Baseline), C1D15, C2D1, C3D1, C5D1, C7D1, C11D1, C18D1, alle sechs Zyklen danach und EOT in einem zentralen Labor mittels ddPCR. KIT-D816V-Mutationslast in Knochenmark-Proben wird beim Screening, C3D1, C7D1, C11D1, C18D1, alle sechs Zyklen danach und EOT in demselben Zentrallabor mittels ddPCR gemessen. Deskriptive Statistiken und prozentuale Veränderungen gegenüber Baseline.</li> <li>• In der Safety-Population, unter den Patienten mit KIT-D816V-Mutationslast zu Beginn der Behandlung, wird die Anzahl der Patienten, die eine Reduktion von <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline erreichten vs. die Anzahl der Patienten mit einer Reduktion von <math>&lt; 50\%</math> gegenüber Baseline in einem gestapelten Balkendiagramm nach Visiten dargestellt. Für die Untergruppe der Patienten mit einer Baseline Mutationslast <math>\geq 1\%</math> und für die Anzahl der Patienten mit einer Mutationslast <math>&lt; 0,17\%</math> (Nachweisgrenze), einer Mutationslast <math>&lt; 1\%</math> und einer Mutationslast <math>\geq 1\%</math> nach Visiten wird ein gestapeltes Balkendiagramm dargestellt.</li> <li>• Wasserfalldiagramm, das die maximale prozentuale Reduktion der Mutationslast von Baseline für jeden Patienten darstellt, wird für die Safety-Population mit einer Baseline-Mutationslast und für die Untergruppe der Patienten mit einer Baseline-Mutationslast <math>\geq 1\%</math> dargestellt. Für Patienten mit einer Reduktion von <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline, die über mindestens zwei Zyklen (56 Tage) anhielt, wird in der Grafik eine eigene Balkenfarbe verwendet. Patienten mit einer Mutationslast <math>&lt; 0,17\%</math> und einer Mutationslast <math>&lt; 1\%</math> werden markiert.</li> <li>• Wenn ein Patient keine Messung der Mutationslast an C1D1 oder früher hat, wird die nächstgelegene Messung bei Behandlung Messung innerhalb von drei Tagen nach D1 von Avapritinib als Baseline-Messung betrachtet.</li> <li>• Prozentsatz der Patienten mit einer Mutationslast <math>&lt; 0,17\%</math>, die eine Mutationslast <math>\geq 1\%</math> zu Baseline hatten, Prozentsatz der Patienten mit <math>&lt; 1\%</math>, die eine Mutationslast <math>\geq 1\%</math> zu Baseline hatten, unter allen Patienten und Prozentsatz der Patienten mit <math>\geq 50\%</math> Reduktion von Baseline unter den Patienten mit einer Baseline KIT-D816V-Mutationslast werden tabelliert.</li> </ul> <p><u>Leber und Milz Messungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Bildgebung von Milz und Leber wird beim Screening (Baseline), C3D1, C5D1, C7D1, C11D1, C18D1, alle sechs Zyklen danach und EOT in einem Zentrallabor durchgeführt. Bilder von CT oder MRT werden zentral von einem unabhängigen Radiologen ausgewertet. Das Volumen (ml) und der längste vertikale Durchmesser (cm) werden berichtet. Deskriptive Statistik und prozentuale Veränderung von Baseline der Milz- und Lebervolumens werden nach Visiten in der Safety-Population dargestellt.</li> </ul> |
|--|--|--|

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Safety-Population, unter den Patienten mit Baseline-Bewertung des Milzvolumens, wird die Anzahl der Patienten, die eine Reduktion von <math>\geq 35\%</math> gegenüber Baseline erreicht haben, im Vergleich zu der Anzahl der Patienten, die eine Reduktion von <math>&lt; 35\%</math> erreicht haben, dargestellt. Die Reduktion gegenüber Baseline wird in einem gestapelten Balkendiagramm nach Visiten dargestellt.</li> <li>• Ein Wasserfalldiagramm, das die maximale prozentuale Reduktion des Milzvolumens in Prozent von Baseline für jeden Patienten darstellt, wird für die Safety-Population und die Untergruppe der Patienten mit einer Baseline-Palpation <math>\geq 5</math> cm erstellt.</li> <li>• Ein Wasserfalldiagramm, das die maximale Reduktion des Leber Volumens in Prozent gegenüber Baseline für jeden Patienten darstellt, wird für die Safety-Population und die Untergruppe der Patienten mit tastbarer Leber zu Beginn der Studie dargestellt.</li> <li>• Der prozentuale Anteil der Patienten, die eine Reduktion von <math>\geq 35\%</math> gegenüber Baseline erreicht haben, wird für die Patienten mit Baseline Beurteilung des Milzvolumens tabellarisch dargestellt.</li> </ul> <p><u>SM-Symptome nach AdvSM-SAF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Teil 2 der Studie werden die Patienten den AdvSM-SAF-Fragebogen täglich von sieben Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments bis C12D28 ausfüllen.</li> <li>• Zehnteiliger Fragebogen zur Beurteilung der Symptome (Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Pickel, Juckreiz, Hautrötung, Müdigkeit, jeweils 0-10 Punkte) und funktionelle Bereiche (gastrointestinale Domäne einschließlich Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, bewertet mit 0-40; Hautbereich einschließlich Flecken, Juckreiz, Rötung, bewertet mit 0-30), die spezifisch für AdvSM sind. TSS ist die Summe aller acht Symptome (Punktzahl 0-80). Die psychometrische Auswertung des AdvSM-SAF wird in einem separaten Analyseplan durchgeführt und berücksichtigt.</li> <li>• Ein Symptom/Domain/TSS-Score für einen bestimmten Tag wird durch den sieben-Tage-Durchschnitt vor diesem Tag bestimmt. Zum Beispiel wird der Baseline-Score durch den sieben-Tage-Durchschnitt von C1D-7 bis C1D-1 bestimmt; die Punktzahl für C3D1 wird durch den sieben-Tage-Durchschnitt von C2D22 bis C2D28 bestimmt, und so weiter. Domänen-Scores und TSS an einem bestimmten Tag werden nur berechnet, wenn kein Symptom-Score innerhalb der Domäne oder der TSS fehlt. Wenn ein Symptom/Domain/TSS-Score an mindestens vier oder mehr Tagen während der sieben-Tage-Periode (keine konsekutive Anforderung) vorhanden ist, wird der Durchschnittswert berechnet, indem die Summe der verfügbaren Werte durch die Anzahl der Tage mit verfügbaren Scores geteilt wird.</li> </ul> |
|--|--|--|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Compliance des Ausfüllens des AdvSM-SAF durch die Patienten wird beurteilt. Der Anteil der Patienten in Teil 2 der Studie, die eine Antwort auf jede Symptomfrage, alle Fragen zur gastrointestinalen Domäne zur Domäne Haut und alle TSS-Fragen beantwortet haben, wird anhand der Anzahl der Patienten in Teil 2 der Studie, die eine Avapritinib Behandlung zu oder nach einem bestimmten Zeitpunkt erhalten haben, berechnet. Zu den zusammenfassenden Zeitpunkten gehören C1D-7, und D1 von C1 bis C12.</li> <li>• Alle Analysen, die in den folgenden Abschnitten innerhalb dieses Abschnitts beschrieben werden, sind beschränkt auf Patienten, die eine Diagnose von AdvSM durch RAC in der Safety-Population haben und einen Baseline-Wert für das betreffende Symptom/Domäne/TSS haben.</li> <li>• Deskriptive und zusammenfassende Statistik.</li> <li>• Boxplots zur Verteilung.</li> <li>• ANOVA und F-Test mit dazugehörigem p-Wert.</li> <li>• Gepaarter t-Test, Mittlere Differenz, 95 %-KI der Mittelwertdifferenz und der zugehörige p-Wert.</li> </ul> <p><u>Globale Einschätzung der Symptomschwere durch den Patienten anhand des PGIS-Fragebogens</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der PGIS ist eine ein-Item-Skala, die die Wahrnehmung von Krankheitssymptomen durch einen Patienten zu einem zu einem bestimmten Zeitpunkt bewertet (Wertebereich von 0=Absent: Keine Symptome bis 4=Sehr stark: Symptome können nicht ignoriert werden). Die PGIS wird von den Patienten in Teil 2 der Studie auf D1 von C1 bis C12 ausgefüllt.</li> <li>• Zusammenfassende Statistik</li> <li>• Boxplots</li> </ul> <p><u>Bewertung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ist ein 30 Items umfassender Fragebogen zur Bewertung der Lebensqualität und beinhaltet fünf funktionale Domänen (Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Schmerzen), eine Skala zum globalen Gesundheitszustand/Lebensqualität und sechs Einzelitems (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten). Die Patienten in Teil 2 der Studie werden den EORTC QLQ-C30 an D1 von C1 bis C12 ausfüllen. Alle Skalen und Single-Item-Maße haben einen Wertebereich von 0 bis 100. Ein hoher Wert in eine Funktionsskala oder dem globalen Gesundheitszustand impliziert ein höheres Level an Lebensqualität. Ein hoher Score in den Symptomskalen beschreibt einen höheren Schweregrad der Symptome.</li> <li>• Zusammenfassende Statistik</li> <li>• Boxplots</li> <li>• Sensitivitätsanalyse: kumulative Dichtefunktionsplots</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p><b>Analyse der explorativen Endpunkte</b></p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Das PFS ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Datum der ersten dokumentierten PD oder dem Tod aufgrund einer beliebigen Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Wenn ein Patient kein Ereignis hatte, wird das PFS am Datum der letzten gültigen Bewertung, die dem LOR oder einem besseren Ansprechen entspricht (siehe Tabelle 4-9), zensiert. Wie in den IWG-Kriterien festgelegt, wird die Entwicklung von AML als Krankheitsprogression behandelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaplan-Meier-Methode für PFS.</li> <li>• Median zusammen mit zweiseitigem 95 %-KI und 25. und 75. Perzentilen.</li> <li>• Eventraten zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. 3-, 6-, 9-, 12-, 18-, 24-Monate usw.) wird zusammen mit den Standardfehlern unter Verwendung der Formel von Greenwood berechnet.</li> <li>• Die folgenden PFS-Analysen werden analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PFS in der RAC-RE-Population unter Verwendung des vom RAC entschiedenen Ansprechens und Fortschreitens.</li> <li>○ PFS in der RAC-RE-Population unter Verwendung des Algorithmus-mIWG-Ansprechens und der Progression.</li> <li>○ PFS in der RAC-RE-Population unter Verwendung des Algorithmus-IWG-Ansprechens und der Progression.</li> <li>○ PFS in der Safety-Population unter Verwendung des vom Prüfarzt beurteilten Ansprechens und der Progression.</li> </ul> </li> <li>• PFS-Kurven nach der Kaplan-Meier-Methode</li> </ul> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Zeitpunkt des Todes. Bei Patienten, die vor oder am Datenstichtag sterben, wird davon ausgegangen, dass sie ein OS-Ereignis hatten. Alle Patienten, die vor oder am Stichtag keinen Todesfall aufweisen, werden am letzten bekannten Datum zensiert.</li> <li>• Letztes als lebend bekanntes Datum ist definiert als das letzte nicht beanstandete Datum eines Patientendatensatzes vor oder am Datenstichtag in der klinischen Datenbank. Es kann das letzte Datum der Visite oder das letzte Kontaktdatenum sein an dem der Patient als lebendig bekannt ist.</li> <li>• Kaplan-Meier-Methode für OS</li> <li>• Median zusammen mit zweiseitigem 95 %-KI und 25. und 75. Perzentilen</li> <li>• Überlebensrate zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. 3-, 6-, 9-, 12-, 18-, 24-Monate usw.) wird zusammen mit den Standardfehlern unter Verwendung der Formel von Greenwood berechnet.</li> </ul> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die folgende OS-Analyse wird analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OS in der Safety-Population und nach S/A/R-Genotyp.</li> <li>○ OS in der RAC-RE-Population und nach S/A/R-Genotyp.</li> </ul> </li> <li>• OS-Kurven nach Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Dauer des Follow-Ups nach Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Deskriptive Statistik</li> </ul> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die TTR ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen eines Ansprechens (CR/CRh/PR/CI) nach den mIWG-Kriterien. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen.</li> <li>• Die Zeit bis zur CR/CRh/PR ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen einer CR/CRh/PR nach den mIWG-Kriterien. Patienten ohne bestätigte CR/CRh/PR werden von dieser Analyse ausgeschlossen.</li> <li>• Die Zeit bis zur CR ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen einer CR/CRh nach den mIWG-Kriterien. Patienten ohne bestätigte CR/CRh werden von dieser Analyse ausgeschlossen.</li> <li>• Morphologische TTR (TTmR) ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen eines Ansprechens (mCR/mCRh/mPR) nach den PPR-Kriterien. Patienten ohne bestätigtes Ansprechen werden von dieser Analyse ausgeschlossen.</li> <li>• Die morphologische Zeit bis zur CR ist definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum ersten Erreichen einer mCR/mCRh anhand der PPR-Kriterien. Patienten ohne bestätigte mCR/mCRh werden von dieser Analyse ausgeschlossen.</li> <li>• Zusammenfassende Statistik für TTR/TTmR für: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten erreichten CR/CRh/PR/CI in der RAC-RE-Population unter Verwendung von RAC zugesprochenen Ansprechen.</li> <li>○ Patienten, die CR/CRh/PR/CI in der RAC-RE-Population unter Verwendung des Algorithmus-mIWG Ansprechen.</li> <li>○ Patienten erreichten CR/PR in der RAC-RE-Population mit Algorithmus-IWG-Antwort.</li> <li>○ Patienten erreichten mCR/mCRh/mPR in der PPRE-Population nach den PPR-Kriterien.</li> <li>○ Patienten erreichten CR/CRh/PR/CI in der Safety-Population unter Verwendung des vom Prüfarzt beurteilten Ansprechen.</li> </ul> </li> <li>• Zusammenfassende Statistik für Zeit bis CR/CRh/PR</li> <li>• Zusammenfassende Statistiken der Zeit bis zur CR oder Zeit bis zur morphologischen CR (TTmCR) (Monate) werden für Folgendes präsentiert:</li> </ul> |
|--|--|--|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit CR/CRh in der RAC-RE-Population unter Verwendung des vom RAC entschiedenen Ansprechens.</li> <li>○ Patienten, die eine CR/CRh in der RAC-RE-Population unter Verwendung des Algorithmus-mIWG-Ansprechens erreicht haben.</li> <li>○ Patienten, die in der RAC-RE-Population unter Verwendung des Algorithmus-IWG-Ansprechens eine CR erreichten.</li> <li>○ Patienten erreichten mCR/mCRh in der PPRE-Population unter Verwendung der PPR-Kriterien.</li> <li>○ Patienten erreichten CR/CRh in der Safety-Population unter Verwendung des vom Prüfarzt beurteilten Ansprechens.</li> </ul> <p><u>Mastzellen im Knochenmark</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochenmarkbiopsie-Proben werden beim Screening (Baseline), C3D1, C7D1, C11D1, C18D1, alle sechs Zyklen danach, EOT und während der Nachbeobachtung des PFS untersucht. Die zentrale pathologische Untersuchung wird für die Knochenmarkbiopsie-Proben durchgeführt. Der Prozentsatz der Mastzellen, die entweder interstitiell oder mit multifokalen dichte Infiltrate sind, werden addiert, um die Anzahl der neoplastischen Mastzellen darzustellen. Eine Mastzelle wird als 0 angerechnet, wenn die zentrale pathologische Beurteilung CR ist.</li> <li>• Deskriptive Statistik und Prozent der Änderung zu Baseline.</li> <li>• In der Safety-Population bei Patienten mit neoplastischen Mastzellen zu Baseline wird die Anzahl der Patienten die eine vollständige Clearance der neoplastischen Mastzell-Aggregate erreicht haben (IWG-CR) vs. die Anzahl der Patienten die eine <math>\geq 50\%</math>ige Reduktion (IWG-PR) gegenüber Baseline erreichten vs. die Anzahl der Patienten mit <math>&lt; 50\%</math> Reduktion gegenüber Baseline in einem gestapelten Balkendiagramm nach Visiten dargestellt.</li> <li>• Wasserfalldiagramm, das die maximale prozentuale Reduktion der neoplastischen Mastzellen von Baseline für jeden Patienten darstellt, wird für die Safety-Population dargestellt. Eine besondere Balkenfarbe wird für Patienten mit einer Reduktion von <math>\geq 50\%</math> gegenüber Baseline, die für mindestens zwei aufeinanderfolgenden Knochenmarkbiopsien nachweisbar ist, in der Grafik dargestellt.</li> <li>• Prozentsatz der Patienten, die eine vollständige Clearance von neoplastischen Mastzell-Aggregaten erreicht haben, mit neoplastische Mastzelle zu Baseline (IWG-CR) und der Prozentsatz der Patienten, die eine <math>\geq 50\%</math> Reduktion von Baseline (IWG-PR) erreicht haben, werden tabellarisch dargestellt.</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| <b>Ergebnisse</b> |   |   |
| 12                | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle) | <p>Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.</p> <p><b>Screening</b><br/> Von 104 Patienten wurden 18 Patienten aufgrund eines Screening-Failures ausgeschlossen. 86 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.</p> <p><b>Teil 1 – Dosiseskaltationsphase</b><br/> n = 32 Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 mg: n = 3 Patienten</li> <li>• 60 mg: n = 6 Patienten</li> <li>• 100 mg: n = 3 Patienten</li> <li>• 130 mg: n = 3 Patienten</li> <li>• 200 mg: n = 4 Patienten</li> <li>• 300 mg: n = 6 Patienten</li> <li>• 400 mg: n = 7 Patienten</li> </ul> <p><b>Teil 2 – Erweiterungsphase</b><br/> n = 54 Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg: n = 37 Patienten</li> <li>• 200 mg: n = 17 Patienten</li> </ul> <p><b>Safety-Population</b><br/> Die Safety-Population ist die primäre Population für die Analyse der Sicherheit. Die AdvSM- und ISM/SSM-Subpopulationen wurden auch für die Analyse von Wirksamkeitsparametern verwendet, die keine Bewertung des Ansprechens gemäß den mIWG- oder PPR-Kriterien erforderten, einschließlich der Verringerung der Mastzelllast, des Gesamtüberlebens, der von den Patienten berichteten Ergebnisse und anderer sekundärer/sensitiver Wirksamkeitsanalysen. Die Wirksamkeitsdaten in Abschnitt 11.2 sind nach Krankheitssubtyp stratifiziert, basierend auf der zentralen Diagnose. Von den 86 Patienten in der Safety-Population erhielten 15 Patienten eine tägliche Avapritinib-Startdosis von &lt; 200 mg, 21 Patienten eine Startdosis von 200 mg, 43 Patienten eine Startdosis von 300 mg und 7 Patienten eine Startdosis von 400 mg. Den Prüfern war es erlaubt, die Dosis der Patienten bis zu einer Dosis von 300 mg einmal täglich gemäß den Anweisungen im Protokoll zu reduzieren oder zu erhöhen.</p> <p><b>Gründe für den Ausschluss aus der Studie</b><br/> Insgesamt setzen 45 der 86 Patienten (52,3 %) in der Safety-Population die Behandlung fort und 41 Patienten (47,7 %) hatten die Behandlung bis zum Datenschnitt (27.05.2020) abgebrochen. 28 Patienten (32,6 %) hatten die Studie abgebrochen.</p> <p>Gründe für den Behandlungsabbruch in der Safety-Population waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression: 14/86 (16,3 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AML: 6/86 (7 %)</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE: 15/86 (17,4 %)</li> <li>• Zustimmung zurückgezogen: 6/86 (7 %)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes: 4/86 (4,7 %)</li> <li>• Administrative Gründe/Andere: 2/86 (2,3 %)</li> </ul> <p>Gründe für den Studienabbruch in der Safety-Population sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE: 2/86 (2,3 %)</li> <li>• Tod: 16/86 (18,6 %)</li> <li>• Zustimmung zurückgezogen: 7/86 (8,1 %)</li> <li>• Beginn einer anderen neoplastischen Therapie: 2/86 (2,3 %)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes: 1/86 (1,2 %)</li> </ul> <p>Insgesamt setzen 13 der 21 Patienten (61,9 %) in der Population mit einer Dosis von 200 mg die Behandlung fort und 8 Patienten (38,1 %) hatten die Behandlung bis zum Datenschnitt (27.05.2020) abgebrochen. Fünf Patienten (23,8 %) hatten die Studie abgebrochen.</p> <p>Gründe für den Behandlungsabbruch in der Population mit einer Dosis von 200 mg waren (n =21):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression: 3/21 (14,3 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AML: 1/21 (4,8 %)</li> </ul> </li> <li>• UE: 3/21 (14,3 %)</li> <li>• Zustimmung zurückgezogen: 2/21 (9,5 %)</li> </ul> <p>Gründe für den Studienabbruch in der in der Population mit einer Dosis von 200 mg waren (n = 21):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: 4/21 (19,0 %)</li> <li>• Zustimmung zurückgezogen: 1/21 (4,8 %)</li> </ul> <p>Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechend der Zulassung von Avapritinib ausschließlich erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden.</p> |
| 13                | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der (Nach-) Beobachtung | <p><b>Zeitraum der Studienaufnahme</b></p> <p>Der erste Patient wurde am 10.03.2016 in die Studie aufgenommen. Der Datenschnitt für Analysen zur Effektivität, Sicherheit und Pharmakokinetik erfolgte am 27.05.2020.</p>  |
| 14                | Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)                                       | <p><b>Safety-Population (n = 86)</b></p> <p><u>Alter (Jahre)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 62,6 (12,1)</li> </ul> <p><u>Altersgruppen n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65: 44 (51,2)</li> <li>• ≥ 65: 42 (48,8)</li> </ul> <p><u>Geschlecht n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• weiblich: 40 (46,5 %)</li> <li>• männlich: 46 (53,5 %)</li> </ul> <p><u>Abstammung n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asiatisch: 2 (2,3%)</li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwarz oder afroamerikanisch: 1 (1,2%)</li> <li>• Weiß: 75 (87,2 %)</li> <li>• unbekannt: 7 (8,1 %)</li> <li>• andere: 1 (1,2%)</li> </ul> <p><u>Ethnizität n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hispanisch oder lateinamerikanisch: 3 (3,5 %)</li> <li>• nicht-Hispanisch oder lateinamerikanisch: 79 (91,9 %)</li> <li>• nicht berichtet: 0</li> <li>• unbekannt: 4 (4,7 %)</li> </ul> <p><u>Region n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• USA: 71 (82,6 %)</li> <li>• Europa: 15 (17,4 %)</li> </ul> <p><u>Größe (cm), n = 79</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 169,9 (9,2)</li> </ul> <p><u>Gewicht (kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 76,5 (17,1)</li> </ul> <p><u>BMI (kg/m<sup>2</sup>), n = 79</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 26,2 (5,3)</li> </ul> <p><b>Population mit einer Dosis von 200 mg (n = 21)</b></p> <p><u>Alter (Jahre)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 64,3 (12,99)</li> </ul> <p><u>Altersgruppen n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65: 11 (52,4)</li> <li>• ≥ 65: 10 (47,6)</li> </ul> <p><u>Geschlecht n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• weiblich: 8 (38,1 %)</li> <li>• männlich: 13 (61,9 %)</li> </ul> <p><u>Abstammung n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asiatisch: 0</li> <li>• Schwarz oder afroamerikanisch: 0</li> <li>• Weiß: 20 (95,2 %)</li> <li>• unbekannt: 1 (4,8 %)</li> <li>• andere: 0</li> </ul> <p><u>Ethnizität n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hispanisch oder lateinamerikanisch: 1 (4,8 %)</li> <li>• nicht-Hispanisch oder lateinamerikanisch: 19 (90,5 %)</li> <li>• nicht berichtet: 0</li> <li>• unbekannt: 1 (4,8 %)</li> </ul> <p><u>Region n (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• USA: 17 (81,0 %)</li> <li>• Europa: 4 (19,0 %)</li> </ul> <p><u>Größe (cm), n = 20</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 170,9 (8,4)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <u>Gewicht (kg)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mittelwert (SD): 80,2 (12,8)</li> </ul> <u>BMI (kg/m<sup>2</sup>), n = 20</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mittelwert (SD): 28,0 (6,2)</li> </ul> <p>Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechend der Zulassung von Avapritinib ausschließlich erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden. Die Charakteristika der zugeschnittenen Studienpopulation ist Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.</p>   |
| 15                | Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline | Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt. Alle Patienten erhielten die Prüfsubstanz Avapritinib.   |
| 16                | Anzahl der ausgewerteten Probanden/ Patienten   | Safety-Population: 86 Patienten.<br>Population mit einer Dosis von 200 mg: 21 Patienten.  |
| 17                | Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden   | Die Ergebnisse der Wirksamkeit und Sicherheit werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.  |
| 18                | Zusätzliche Analysen  | <b>Subgruppenanalysen</b><br>Die ORR-Analyse in der RAC-RE-Population wird für die folgenden Subgruppen analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter (&lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)</li> <li>Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>Region (USA, Europa)</li> <li>Baseline S/A/R-Genotyp (positiv, negativ)</li> <li>Vorbehandlung mit Midostaurin (ja; nein)</li> <li>vorherige antineoplastische Therapie (ja/nein)</li> </ul>   |
| 19                | Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse   | <u>Prozentuale Anzahl an Nebenwirkungen in der Safety-Population (alle Anfangsdosierungen; n/N, %)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>mind. 1 UE: 86/86 (100 %)</li> <li>mind. 1 UE Grad ≥ 3: 78/86 (90,7 %)</li> <li>mind. 1 SUE: 54/86 (62,8 %)</li> <li>mind. 1 SUE Grad ≥ 3: 43/86 (50 %)</li> <li>Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> <li>kognitive Effekte: 30/86 (34,9 %)</li> <li>intrakranielle Blutungen: 10/86 (11,6 %)</li> </ul> </li> <li>Patienten mit einer dosislimitierenden Toxizität: 3/86 (3,5 %)</li> <li>UE, die zur Dosisunterbrechung führten: 67/86 (77,9 %)</li> <li>UE, die zur Unterbrechung der Einnahme des Studienmedikaments führten: 20/86 (23,3 %)</li> <li>Anzahl der Todesfälle: 6/86 (7 %)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|---|--|---|
|   |  | <p><u>Prozentualer Anzahl an Nebenwirkungen in der Safety-Population (200 mg): n/N, %</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mind. 1 UE: 21/21 (100 %)</li> <li>• mind. 1 UE Grad <math>\geq</math> 3: 17/21 (81 %)</li> <li>• 13/21 (61,9 %)</li> <li>• mind. 1 SUE: 9/21 (42,9 %)</li> <li>• mind. 1 SUE Grad <math>\geq</math> 3: 6/21 (28,6 %)</li> <li>• Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kognitive Effekte: 3/21 (14,3 %)</li> <li>○ intrakranielle Blutungen: 2/21 (9,5 %)</li> </ul> </li> <li>• Patienten mit einer dosislimitierenden Toxizität: 2/21 (9,5 %)</li> <li>• UE, die zur Dosisunterbrechung führten: 16/21 (76,2 %)</li> <li>• UE, die zur Unterbrechung der Einnahme des Studienmedikaments führten: 2/21 (9,5 %)</li> <li>• Anzahl der Todesfälle: 0</li> </ul> <p>Für die Nutzenbewertung relevant sind entsprechend der Zulassung von Avapritinib ausschließlich erwachsene Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL nach zumindest einer systemischen Therapie, die mit einer Anfangsdosierung von 200 mg Avapritinib täglich behandelt wurden. Die Ergebnisse dieser zugeschnittenen Population sind Abschnitt 4.3.2.3.1 zu entnehmen.</p> |
|   | <b>Diskussion</b>  |   |
| 20  | Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung) | Die Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.  |
| 21  | Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)                 | Avapritinib wird in kontinuierlich wiederkehrenden 28 Tage Zyklen angewendet und oral in Form von Tabletten verabreicht.  |
| 22  | Bewertung der Evidenz  | Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzgrad 4).   |
| <p>a: nach TREND 2004 [21].</p> <p>b: Inpatientische Dosisescalation war erlaubt und fast alle Patienten (n = 9), die mit 30 und 60 mg begannen, eskalierten auf 100 mg einmal täglich, sodass die Anfangsdosen &lt; 200 mg in dem Studienbericht zusammengefasst sind.</p> <p>Quelle: SAP, Studienprotokoll, Studienbericht der EXPLORER-Studie [7, 8, 16].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |   |

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*

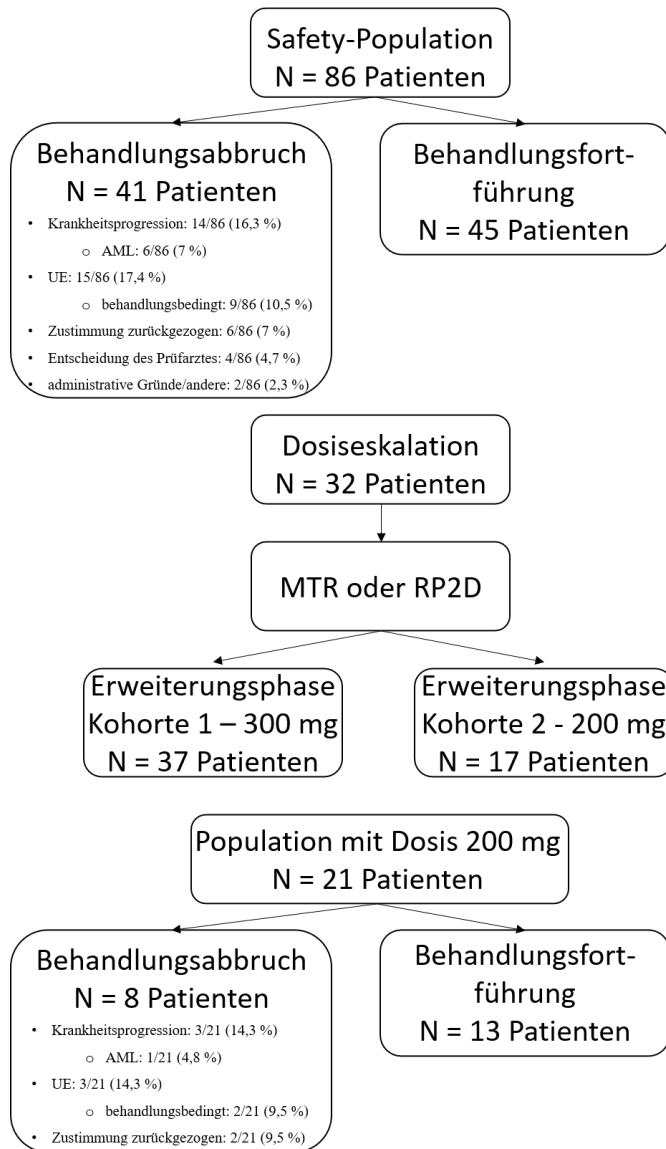


Abbildung 4-21: Patientenfluss der EXPLORER-Studie

Tabelle 4-166: Studiendesign und -methodik für Studie BLU-285-2405 nach STROBE

| Item <sup>a</sup>                | Charakteristikum          | Studieninformation  |
|----------------------------------|---------------------------|---|
| <b>Titel und Zusammenfassung</b> |                           |   |
| <b>1</b>                         | Titel und Zusammenfassung | <p><b>Titel</b></p> <p>Eine extern kontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudie zur Beurteilung der Wirkung von Avapritinib im Vergleich zur BAT bei Patienten mit AdvSM.</p> <p><b>Zusammenfassung</b></p> <p><u>Ziel</u></p> <p>Angesichts des einarmigen Charakters der EXPLORER- und PATHFINDER-Studien ist ein Nachweis der Wirksamkeit von Avapritinib im Vergleich zur BAT erforderlich. Diese externe Kontrollarmstudie zielt darauf ab, klinische Daten aus dem Versorgungsalltag zur BAT zu generieren, die zur Behandlung von Patienten mit AdvSM eingesetzt werden. Weiterhin werden vergleichende Analysen der klinischen Ergebnisse von Patienten, die mit Avapritinib behandelt werden, und Patienten, die mit der BAT behandelt werden, durchgeführt.</p> <p><u>Methodik</u></p> <p>Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, retrospektive, synthetische Kontroll- und Beobachtungsstudie. Die Studie wurde geplant, um die klinischen Ergebnisse von Avapritinib im Vergleich zur BAT für Patienten mit AdvSM zu vergleichen.</p> <p>Für die externe Kontrollgruppe wird eine Durchsicht der Patientenakten durchgeführt, um de-identifizierte longitudinale, Daten aus der Versorgungsrealität von Patienten zu extrahieren, bei denen zwischen 2009 und 2020 AdvSM diagnostiziert wurde und die eine systemische Behandlung in einem Studienzentrum erhalten haben.</p> <p>Für das OS wird jeder Patient als einzelne Beobachtung in der Analyse betrachtet; das Indexdatum für die Analyse des Gesamtüberlebens ist das Datum des Beginns der frühesten Linie der systemischen Therapie an einem Studienort. Für die Analyse der sekundären Endpunkte, die für jede Behandlungslinie spezifisch sind, trägt jeder Patient eine Beobachtung pro Behandlungslinie bei; das Indexdatum für jeden sekundären Endpunkt ist das Datum des Beginns der spezifischen Therapielinie an einem Studienzentrum.</p> <p>Die Analysen der primären und sekundären Endpunkte werden zwischen Patienten, die in den EXPLORER- und PATHFINDER-Studien mit Avapritinib behandelt werden, und Patienten in der externen Kontrollgruppe, die mit der BAT behandelt werden, durchgeführt. Die primäre Analyse wird unter allen Patienten durchgeführt, sowie stratifiziert nach Therapielinien-Kohorte (1L und 2L+). Die Analysen in der gesamten Patientenpopulation und in der 2L+ stratifizierten Analyse werden mit einer angemessenen Adjustierung für die Anzahl der zuvor erhaltenen Therapielinien durchgeführt. Es wird eine IPTW verwendet, um die Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen den Studienpopulationen</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum      | Studieninformation   |
|-------------------|-----------------------|--|
|                   |                       | <p>und der Studienpopulation aus der Versorgungsrealität zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Aufnahme in die EXPLORER- und PATHFINDER-Studien wurde die informierte Zustimmung der Patienten eingeholt. Zuvor erhobene Daten von EXPLORER- und PATHFINDER-Patienten werden verwendet, und es ist keine weitere Beteiligung des Standorts erforderlich. Das Erfordernis einer informierten Zustimmung von Patienten aus der Versorgungsrealität, die noch am Leben sind und in die externe Kontrollgruppe aufgenommen wurden, wird vom Institutional Review Board an jeder Institution, an der die Daten vorliegen, festgelegt. Alle Patienten der Versorgungsrealität werden anhand der unten aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Studientauglichkeit geprüft.</p> <p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Es werden die Ergebnisse der Analyse aller primären und sekundären Endpunkte der aktuellen Studie, mit angepassten Vergleichen, soweit möglich, zwischen Patienten, die Avapritinib in der EXPLORER- und PATHFINDER-Studie erhalten, und Patienten, die BAT in der realen Welt erhalten, gezeigt.</p>   |
| <b>Einleitung</b> |                       |  |
| 2                 | Hintergrund/Rationale | <p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund</b></p> <p>Die SM ist eine seltene Erkrankung, die durch eine abnorme Proliferation von Mastzellen in verschiedenen Geweben und Organen einschließlich der Haut, des Knochenmarks des Gastrointestinaltrakts, der Leber, der Lymphknoten und der Milz definiert ist. Die SM kann zu einer Vielzahl von Symptomen wie Juckreiz, Rötungen, gastrointestinales Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen) oder Anaphylaxie führen. Im Jahr 2016 präziserte die WHO ihre Klassifizierung von SM in ISM, SSM, SM-AHN, ASM und MCL. AdvSM umfasst drei Subtypen: SM-AHN, ASM und MCL. Die AdvSM ist durch Organschäden und eine drastisch reduzierte Lebenserwartung gekennzeichnet.</p> <p>Die Mehrheit der erwachsenen Patienten mit SM (95 %) trägt eine D816V-Mutation im KIT-Gen (V-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog), welches für das Rezeptor-Tyrosinkinase-Protein KIT kodiert, das das Wachstum und die Aktivierung der SM steuert. Der Nachweis dieser Mutation im peripheren Blut und im Knochenmark wird als eines der wichtigsten diagnostischen Kriterien für SM herangezogen. Folglich haben sich die jüngsten therapeutischen Fortschritte auf KIT-Inhibitoren konzentriert, um die Lebensqualität und das Überleben zu verbessern. Der Multikinase-Inhibitor Midostaurin ist derzeit der einzige Tyrosinkinase-Inhibitor, der sowohl von der EMA als auch von der FDA für Patienten mit AdvSM zugelassen ist. Neben Midostaurin umfasst die Standardtherapie von AdvSM zytoreduktive Behandlungen wie Cladribine, Interferon-<math>\alpha</math> und den selektive Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib, der von der FDA für die Behandlung von Patienten mit ASM ohne die KIT-D816V-Mutation oder bei Patienten mit unbekanntem Mutationsstatus zugelassen wurde; bei einigen Patienten kann</p> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>auch eine Polychemotherapie oder eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.</p> <p>Avapritinib wurde speziell als hochselektiver und potenter Inhibitor von D816V-mutiertem KIT entwickelt und wird derzeit in zwei unkontrollierten Studien bei Patienten mit AdvSM auf Wirksamkeit und Sicherheit untersucht: die EXPLORER-Studie (NCT02561988) und die PATHFINDER-Studie (NCT03580655).</p> <p>EXPLORER ist eine laufende zweiteilige offene Phase-I-Studie, die die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und vorläufige antineoplastische Aktivität von oral verabreichtem Avapritinib bei erwachsenen Patienten mit AdvSM und rezidierten oder refraktären myeloischen Malignomen untersucht. Primäre Ziele der Studie waren die Bestimmung der MTD und der RP2D von Avapritinib sowie die Ermittlung der Sicherheit und Verträglichkeit von Avapritinib. Bis zum 27. Mai 2020 hat die Studie insgesamt 86 Patienten mit AdvSM oder rezidierten/refraktären myeloischen Malignomen in Teil 1 und Teil 2 aufgenommen, von denen 84 AdvSM-Patienten mit bestätigter PI-Diagnose und bekanntem AdvSM-Subtyp in die Safety-Population aufgenommen wurden. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. August 2019 wurde das mediane OS nach 24 Monaten für keinen AdvSM-Subtyp erreicht, und die Ergebnisse für das OS unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten, die zuvor Midostaurin erhalten hatten, und solchen, die vorher kein Midostaurin erhalten hatten.</p> <p>PATHFINDER ist eine laufende offene, einarmige Phase-2-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Avapritinib bei Patienten mit AdvSM. In die Studie werden voraussichtlich etwa 100 Patienten aufgenommen. Bis zum 27. Mai 2020 wurden insgesamt 59 Patienten im Rahmen dieser Studie behandelt, von denen 57 Patienten mit bestätigter PI-Diagnose und bekanntem AdvSM-Subtyp in die Sicherheitspopulation eingeschlossen wurden.</p> |
| 3                 | Zielsetzungen    | <p><b>Primäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleichende Auswertung des OS zwischen Patienten, die die BAT erhalten, und Patienten, die Avapritinib in den EXPLORER- und PATHFINDER-Studien erhalten.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleichende Auswertung zwischen Patienten aus dem Versorgungsrealität, die die BAT erhalten, und Patienten, die Avapritinib in den EXPLORER- und PATHFINDER-Studien erhalten, hinsichtlich <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DOT</li> <li>○ TtNTL</li> </ul> </li> <li>• Vergleichende Auswertung der Veränderung der Serum-Tryptase-Konzentration bei Patienten aus der Versorgungsrealität, die BAT erhalten, im Vergleich zu Patienten, die Avapritinib erhalten.</li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung des Sicherheitsprofils und Durchführung einer vergleichenden Bewertung der Sicherheit zwischen Patienten, die BAT erhalten, und Patienten, die Avapritinib erhalten.</li> </ul> <p><b>Explorative Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleichende Auswertung zwischen Patienten, die die BAT erhalten, und Patienten, die Avapritinib in den EXPLORER- und PATHFINDER-Studien erhalten, hinsichtlich <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rwORR und ORR aus den Studien EXPLORER und PATHFINDER</li> <li>○ rwTTR und TTR aus den Studien EXPLORER und PATHFINDER</li> <li>○ rdDOR und DOR aus den Studien EXPLORER und PATHFINDER</li> <li>○ rwPFS und PFS aus den Studien EXPLORER und PATHFINDER</li> <li>○ PPR-Ansprechen aus den Studien EXPLORER und PATHFINDER</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS, definiert als die Zeit vom Beginn der systemischen Behandlung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOT, definiert als die Dauer von Beginn einer systemischen Behandlungslinie bis zum Absetzen der gleichen Behandlungslinie aus jeglichem Grund.</li> <li>• TtNLT ist definiert als die Zeit vom Beginn der Linie der systemischen Behandlung bis zum Beginn der nächsten Linie der Behandlung.</li> <li>• Veränderung der Serum-Tryptase-Konzentration, definiert als Veränderung der Serum-Tryptase-Konzentration von Baseline, für jede Linie der Therapie.</li> <li>• UE, die nach Einschätzung des verantwortlichen Arztes zu einer Änderung oder zum Abbruch der Behandlung führen, Krankenhausaufenthalt oder Tod führten.</li> </ul> <p><b>Explorative Objektivien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rwORR, definiert als der Anteil der Patienten mit klinisch festgestelltem Ansprechen.</li> <li>• rwTTR, definiert als die Zeitspanne vom Beginn einer systemischen Behandlungslinie bis zum klinisch festgestellten Ansprechen auf die auf die Behandlung.</li> <li>• rdDOR, definiert als die Zeitspanne vom ersten dokumentierten, klinisch festgestellten Ansprechen bis zum ersten vom Kliniker bewerteten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod aus jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach der Beurteilung des Ansprechens, je nachdem, was zuerst eintritt.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• rwPFS, definiert als die Zeitspanne vom Beginn einer systemischen Behandlungslinie bis zum vom Arzt bewerteten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</li> <li>• PPR definiert als der Anteil der Patienten, die ein reines pathologisches Ansprechen erreichen.</li> <li>• Gesamtansprechverhalten basierend auf algorithmisch ermittelten IWG-Kriterien.</li> </ul>   |
| <b>Methoden</b>   |                  |   |
| 4                 | Studiendesign    | <p>Bei der Studie handelt es sich um eine externe kontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudie zur Beurteilung der Wirkung von Avapritinib im Vergleich zu der BAT bei Patienten mit AdvSM. Es handelt sich um eine multizentrische, globale Studie, die in den Vereinigten Staaten und ausgewählten Ländern in Europa durchgeführt wurde.</p> <p>Die Studie besteht aus zwei Teilen:</p> <p>Teil 1: Studie zur Versorgungsrealität, um entscheidungsrelevante Erkenntnisse über die BAT zu gewinnen.</p> <p>Teil 2: Bewertung der vergleichenden Wirksamkeit von Avapritinib gegenüber der BAT.</p> <p>Für die externe Kontrollgruppe wird eine Durchsicht der Patientenakten durchgeführt, um de-identifizierte longitudinale, Daten aus der Versorgungsrealität von Patienten zu extrahieren, bei denen zwischen 2009 und 2020 AdvSM diagnostiziert wurde und die eine systemische Behandlung in einem Studienzentrum erhalten haben. Die Patienten können eine beliebige Anzahl von Therapielinien an den Studienstandorten erhalten haben. Zum Beispiel können einige Patienten die Behandlung mit einer 1L an einem Studienzentrum begonnen haben ("1L-Kohorte"), andere Patienten können jedoch eine 2L+ an einem Studienzentrum erhalten haben ("2L-Kohorte") und anderswo eine 1L-Therapie erhalten haben.</p> <p>Für das OS wird jeder Patient als einzelne Beobachtung in der Analyse betrachtet; das Indexdatum für die Analyse des Gesamtüberlebens ist das Datum des Beginns der frühesten Linie der systemischen Therapie an einem Studienort. Zum Beispiel wird das OS-Indexdatum in der 1L-Kohorte das Datum des Beginns der 1L-Therapie sein. Für die Kohorte, die eine vorherige systemische Therapie erhalten hat (d. h. die 2L+-Kohorte), ist das Indexdatum das Datum des Beginns der frühesten Therapielinie, die an einem Studienzentrum erhalten wurde (oder die früheste Therapielinie, die in die Analyse einbezogen wurde). Für die Analyse der sekundären Endpunkte, die für jede Behandlungslinie spezifisch sind, trägt jeder Patient eine Beobachtung pro Behandlungslinie bei; das Indexdatum für jeden sekundären Endpunkt ist das Datum des Beginns der spezifischen Therapielinie an einem Studienzentrum.</p> <p>Die demografischen, behandlungsgeschichtlichen und klinischen Basisdaten der Patienten (z. B. Krankheitscharakteristika und Krankheitsgeschichte) werden vor oder am Indexdatum des Patienten (Baseline-Zeitraum) erhoben. Die Nachbeobachtung der Patienten</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>(Beobachtungszeitraum) erstreckt sich vom Indexdatum bis zu den letzten verfügbaren Daten in den Patientenkarten, dem Tod oder dem Beginn der Behandlung mit Avapritinib im Rahmen einer späteren Teilnahme an den EXPLORER- oder PATHFINDER-Studien.</p> <p>Es wird ein Beurteilungskomitee gebildet, das sich aus Prüfärzten der Studienzentren zusammensetzt, um die Definitionen der AdvSM-Diagnose und -Subtypen zu diskutieren und zu standardisieren, die standortübergreifend angewendet werden, sowie um eine konsistente Anwendung der Einschluss-/Ausschlusskriterien sicherzustellen. Zweideutige Fälle werden diskutiert.</p> <p>Die Analysen der primären und sekundären Endpunkte werden zwischen Patienten, die in den EXPLORER- und PATHFINDER-Studien mit Avapritinib behandelt werden, und Patienten in der externen Kontrollgruppe, die mit der BAT behandelt werden, durchgeführt. Die primäre Analyse wird unter allen Patienten durchgeführt, sowie stratifiziert nach Therapielinien-Kohorte (1L und 2L+). Die Analysen in der gesamten Patientenpopulation und in der 2L+ stratifizierten Analyse werden mit einer angemessenen Adjustierung für die Anzahl der zuvor erhaltenen Therapielinien durchgeführt. Es wird eine IPTW verwendet, um die Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zwischen den Studienpopulationen und der Studienpopulation aus der Versorgungsrealität zu berücksichtigen.</p> <p>Für die Aufnahme in die EXPLORER- und PATHFINDER-Studien wurde die informierte Zustimmung der Patienten eingeholt. Zuvor erhobene Daten von EXPLORER- und PATHFINDER-Patienten werden verwendet, und es ist keine weitere Beteiligung des Standorts erforderlich. Das Erfordernis einer informierten Zustimmung von Patienten aus der Versorgungsrealität, die noch am Leben sind und in die externe Kontrollgruppe aufgenommen wurden, wird vom Institutional Review Board an jeder Institution, an der die Daten vorliegen, festgelegt. Alle Patienten der Versorgungsrealität werden anhand der unten aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Studientauglichkeit geprüft.</p> |
| 5                 | Rahmen           | <p><b>Rahmen und Ort der Studie</b></p> <p>Die vorliegende Studie wird im Studienzeitraum von Juli 2020 - September 2021 durchgeführt.</p> <p>Für die externe Kontrollgruppe wird eine Durchsicht der Patientenakten durchgeführt, um de-identifizierte longitudinale, Daten aus der Versorgungsrealität von Patienten zu extrahieren, bei denen zwischen 2009 und 2020 AdvSM diagnostiziert wurde und die eine systemische Behandlung in einem Studienzentrum erhalten haben</p> <p><b>Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung)</b></p> <p>Die Patientendaten werden in einer gemeinsamen elektronischen Datenerfassung-Datenbank gesammelt, die auf einem sicheren passwortgeschützten Server verwaltet wird. Die Daten werden vom Anbieter gesammelt und an eine Analysegruppe zur Analyse übertragen. Die Analyse wird</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>verschlüsselt oder passwortgeschützt mit separatem Passwort übermittelt. Die Analysegruppe erhält de-identifizierte Daten zur Bereinigung, Abfrage und Analyse. Weder der IT-Anbieter noch die Analysegruppe haben Zugang zu patientenidentifizierbaren Informationen.</p> <p>De-identifizierte Patientendaten auf individueller Ebene werden aus medizinischen Aufzeichnungen aus Studienzentren in den USA, UK, Spanien, Österreich und Deutschland extrahiert.</p> <p>Das Follow-Up (Beobachtungszeitraum) der Patienten erstreckt sich vom Indexdatum bis zu den letzten verfügbaren Daten in den Patientenakten, dem Tod oder dem Beginn der Behandlung mit Avapritinib im Rahmen einer späteren Aufnahme in die EXPLORER- oder PATHFINDER-Studien. Zusätzlich muss das Follow-Up des Patienten mindestens drei Monate ab dem Indexdatum oder bis zum Todesdatum betragen, wenn der Tod weniger als drei Monate nach dem Indexdatum eingetreten ist.</p>  |
| 6                 | Patienten        | <p>Es ist geplant zwischen 221 und 241 Patienten mit allen Subtypen von AdvSM (SM-AHN, ASM, oder MCL) zu rekrutieren:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ungefähr 84 Patienten, die in der EXPLORER-Studie behandelt wurden, und 57 Patienten, die in der PATHFINDER-Studie behandelt wurden, werden für die vergleichende Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte herangezogen. Die Patienten aus beiden Studien werden für die Analyse gepoolt. Diese Stichprobengrößen basieren auf der Anzahl der AdvSM-Patienten mit bestätigter Diagnose durch die Prüfarzte und bekanntem AdvSM-Subtyp, die in den Studien EXPLORER und PATHFINDER mit allen Dosen von Avapritinib behandelt und hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte ausgewertet wurden.</li> <li>2. Ungefähr 80 - 100 Patienten in der externen Kontrollgruppe werden sowohl zu den vergleichenden Wirksamkeits- als auch zu den Sicherheitsanalysen beitragen.</li> </ol> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Patienten können in die retrospektive Beobachtungsstudie aufgenommen werden, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnostiziert mit AdvSM, mit bekannten Subtypen einschließlich SM-AHN, ASM oder MCL<sup>a</sup>.</li> <li>2. Hat mindestens eine vorherige systemische Therapie für AdvSM erhalten, die u. a. Folgendes umfassen kann: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Midostaurin</li> <li>• zytoreduktive Therapie: Cladribin, Interferon-<math>\alpha</math>, Azacitidin, Decitabin</li> <li>• andere Tyrosinkinaseinhibitoren: Imatinib, Nilotinib, Dasatinib</li> <li>• Hydroxyurea</li> <li>• Antikörpertherapie: Brentuximab Vedotin, Gemtuzumab Ozogamicin</li> </ul> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>3. Erwachsene (<math>\geq 18</math> Jahre) bei Beginn der ersten systemischen Therapielinie an der teilnehmenden Klinik, die am oder nach 01. Januar 2009 sein musste.</p> <p>4. Verfügbarer Performance Status (z. B., ECOG-Score oder Karnofsky Score).</p> <p>5. Hatte ein Indexdatum, das mindestens drei Monate vor dem Beginn der Datenerfassung lag (um Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Monaten nach dem Indexdatum einzuschließen), es sei denn, das Todesdatum trat weniger als drei Monate nach dem Indexdatum ein.</p> <p>6. Hatte eine genehmigte Verzichtserklärung für die informierte Zustimmung oder eine unterzeichnete informierte Zustimmung zur Teilnahme an der retrospektiven Beobachtungsstudie, wenn keine institutionelle Verzichtserklärung vom Standort erteilt wurde.</p> <p>a: Es wird ein Entscheidungsgremium gebildet, das sich aus Prüfern der Studienzentren zusammensetzt, um die Definitionen der AdvSM-Diagnose und der Subtypen zu diskutieren und zu standardisieren, die an den verschiedenen Zentren angewandt werden sollen, sowie um eine konsistente Anwendung der Einschluss-/Ausschlusskriterien sicherzustellen. Auffällige Fälle werden besprochen.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten werden von der retrospektiven Beobachtungsstudie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Malignität, die zum Zeitpunkt der SM-Diagnose nicht in Remission ist, oder eine neue nicht-hämatologische Malignität, die nach der SM Diagnose diagnostiziert wurde, mit Ausnahme von: vollständig reseziertem Basalzell- und Plattenepithelkarzinom der Haut, kurativ behandeltem lokalisiertem Prostatakrebs und vollständig reseziertem In-situ-Karzinom jeglicher Stelle.</li> <li>2. Unter Patienten mit SM-AHN diejenigen, bei denen einer der folgenden Punkte zutrifft: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die SM-Komponente ist konsistent mit einer indolenten systemischen Mastozytose oder einer schwelenden systemischen Mastozytose, ODER</li> <li>• Die AHN-Komponente ist ein lymphatisches Malignom oder eines der folgenden myeloischen Malignome: AML, MDS, das nach der IPSS-R-Definition ein sehr hohes oder hohes Risiko aufweist, oder ein Philadelphia-Chromosom-positives Malignom, ODER</li> <li>• Ein bekanntes FIP1L1/PDGFR-A-Fusionsgen (einschließlich solcher mit CHIC-2-Deletion und partieller Deletion des PDGFRA), unabhängig vom KIT Mutationsstatus.</li> </ul> </li> </ol> <p>Patienten mit bekanntem FIP1L1/PDGFR-A Fusionsgen (einschließlich solcher mit CHIC-2-Deletion und partieller Deletion des PDGFRA), unabhängig vom KIT Mutationsstatus, werden ausgeschlossen, da sie typischerweise SM in</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Verbindung mit einem hypereosinophilen Syndrom oder einer chronischen eosinophilen Leukämie haben und eine 100%ige Rate an vollständigem Ansprechen auf Imatinib aufweisen, so dass ihre Einbeziehung die Ergebnisse dieser Studie verzerren könnte.</p> <p>3. Hat Avapritinib als Erstlinie der systemischen Therapie für AdvSM am teilnehmenden Studienzentrum oder vor Beginn der ersten systemischen Therapie am teilnehmenden Studienzentrum erhalten. Externe Kontrollpatienten, die die BAT erhalten, werden nicht aufgrund einer späteren Behandlung mit Avapritinib als Teil der EXPLORER und PATHFINDER Studie oder des Compassionate Use Programms um Selektionsverzerrungen zu vermeiden, ausgeschlossen. Viel mehr wird ihre Nachbeobachtungszeit (Follow-up) bei Beginn mit Avapritinib zensiert. Wenn die Stichprobengröße es zulässt, kann „Inverse Probability of Censoring Weighting“ verwendet werden, um eine mögliche informative Zensierung im Zusammenhang mit der Avapritinib-Behandlung zu korrigieren.</p>   |
| 7                 | Variablen        | <p><b>Zielgrößen</b></p> <p>Für alle Ergebnisse werden alle Anstrengungen unternommen, um sicherzustellen, dass die Behandlungs- und klinischen Wirksamkeitsendpunkte aus der Versorgungsrealität in ihrer Definition mit den EXPLORER- und PATHRFINDER-Endpunkten vergleichbar sind.</p> <p>Die in dieser Studie zu untersuchenden Behandlungs- und klinischen Wirksamkeitsendpunkte der Versorgungsrealität sind die folgenden:</p> <p><b>Endpunkte in Bezug auf das primäre Ziel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gesamtüberleben (OS)</b>, definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn der systemischen Behandlung und dem Tod aufgrund jeglicher Ursache. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Mortalitätsdaten werden anhand der Aufzeichnungen der Patientenakten der einzelnen Standorte erfasst. Patienten, die bis zum Enddatum der Studie nicht verstorben sind, werden zum Datum der letzten aufgezeichneten Nachuntersuchung zensiert.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Endpunkte in Bezug auf die sekundären Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dauer des Ansprechens (DOR)</b>, definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn einer systemischen Behandlungslinie bis zum Absetzen derselben Behandlungslinie, aus jeglichem Grund. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die eine bestimmte Therapielinie bis zum Enddatum der Studie nicht abgesetzt haben, werden zum Datum der letzten bekannten Behandlungsverschreibung oder Medikamentendosis zensiert.</li> </ul> </li> <li>• <b>Zeit bis zur nächsten Behandlungslinie (TtNTL)</b>, definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn einer Linie der systemischen Behandlung und dem Beginn der nächsten Linie der systemischen Behandlung.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die bis zum Enddatum der Studie keine nachfolgende Therapielinie erhalten, werden zum Datum der letzten bekannten Behandlungsverschreibung oder Medikamentendosis zensiert.</li> <li>• <b>Veränderung der Serum-Tryptase-Konzentration</b>, definiert als Veränderung der Serum-Tryptase von Baseline, für jede Therapielinie.</li> <li>• <b>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</b>, die nach Einschätzung des verantwortlichen Arztes zu einer Änderung oder einem Abbruch der Behandlung, einem Krankenhausaufenthalt oder zum Tod führten, wie in den Patientenkarteen festgehalten. Mögliche festgehaltene UEs können sein: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Übelkeit</li> <li>○ Erbrechen</li> <li>○ Diarrhoe</li> <li>○ Obstipation</li> <li>○ Ermüdung</li> <li>○ Fieber</li> <li>○ Ödeme</li> <li>○ Infektion der oberen Atemwege</li> <li>○ Dyspnoe</li> <li>○ Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</li> <li>○ Abdominalschmerz</li> <li>○ Kopfschmerzen</li> <li>○ Schwindelgefühl</li> <li>○ kognitive Auswirkungen (z. B. kognitive Störung, verwirrter Zustand, Gedächtnisstörungen)</li> <li>○ Veränderungen der Haarfarbe</li> <li>○ Anämie</li> <li>○ Thrombozytopenie</li> <li>○ Neutropenie</li> <li>○ Lymphopenie</li> <li>○ Leukopenie</li> <li>○ intrakranielle Blutungen</li> <li>○ sonstiges</li> </ul> </li> <li><b>Endpunkte in Bezug auf die explorativen Ziele</b></li> <li>• <b>Real-world-Gesamtansprechrates (rwORR)</b>, definiert als der Anteil der Patienten mit klinisch festgestelltem Ansprechen. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die IWG-Konsensus-Ansprechkriterien bei AdvSM. In den klinischen Studien EXPLORER und PATHFINDER wurde die objektive Ansprechrates anhand mIWG-Kriterien bewertet (Appendix 2).</li> <li>○ Um das Gesamtansprechen eines Patienten anhand der IWG-Kriterien zu messen, benötigen Kliniker Informationen über kompakte neoplastische Mastzell-Aggregate im Knochenmark und anderen biopsierten extrakutanen Organen; Laborbefunde wie Serum-</li> </ul> </li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Tryptase-Werte, absolute Neutrophilenzahl, Hämoglobinwert und Thrombozytenzahl; und Schweregrade von SM-bedingten Organschäden und Hepatosplenomegalie; sowie Transfusionshäufigkeit und transfusionsunabhängige Anämie oder Thrombozytopenie. Andere nicht-hämatologische und hämatologische Ansprechkriterien, wie z. B. die Größe der symptomatischen Splenomegalie, Leberfunktionsstörungen und Aszites oder Pleuraergüsse, werden ebenfalls berücksichtigt. In den klinischen Studien EXPLORER und PATHFINDER wurden aufgrund von Herausforderungen bei der Anwendung der IWG-Kriterien, wie z. B. der ungenauen Messung der Milzgröße, mIWG-Kriterien angewendet. Die Beurteilung des Krankheitsansprechens anhand der mIWG-Kriterien auf der Grundlage von Informationen aus Patientenakten ist jedoch möglicherweise nicht durchführbar. Soweit verfügbar, wird das Ansprechen anhand der Einschätzung des behandelnden Arztes unter Verwendung der anwendbaren und aufgezeichneten Kriterien bewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zusätzliche laborbasierte Daten zum Ansprechen werden ebenfalls erhoben, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Knochenmark Mastzell-Belastung (maximale prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) und die Verringerung der Vitamin B12-Werte oder der Serum-β2-Mikroglobulin-Werte.</li> <li>○ In Appendix 2 findet sich eine Liste der in den IWG-Kriterien angegebenen Kategorien und Definitionen.</li> <li>● <b>Real-world-Zeit bis zum Ansprechen (rwTTR)</b>, definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn einer systemischen Behandlungslinie und dem vom Kliniker beurteilten Ansprechen auf die Behandlung. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die rwTTR wird nur für Patienten mit klinisch festgestelltem Ansprechen berechnet. Patienten, die kein vom Arzt beurteiltes Ansprechen zeigen, werden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung des Ansprechens oder der letzten Beurteilung des Arztes zensiert.</li> </ul> </li> <li>● <b>Real-world-DOR (rwDOR)</b>, definiert als das Zeitintervall zwischen dem ersten dokumentierten, vom Kliniker bewerteten Ansprechen und dem ersten dokumentierten, vom Kliniker bewerteten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod jeglicher Ursache innerhalb von 30 Tagen nach der Beurteilung des Ansprechens, je nachdem, was zuerst eintritt. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die rwDOR wird nur für Patienten mit auswertbaren Ansprechdaten berechnet, die definiert sind als mindestens zwei aufeinanderfolgende radiologische Beurteilungen, von denen die erste ein vom Kliniker bewertetes Ansprechen zeigt.</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum          | Studieninformation   |
|-------------------|---------------------------|--|
|                   |                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wenn bei Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der Beurteilung des Ansprechens keine Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes vorliegt, werden die Patienten am Datum der letzten Beurteilung des Ansprechens oder der klinischen Notiz, die das Fehlen des Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes dokumentiert, oder vor Beginn der nächsten Behandlungslinie zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</li> <li>● <b>rwPFS</b>, definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn einer systemischen Therapielinie und der vom Kliniker beurteilten Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wenn bei den Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Therapielinie keine Beurteilung der progressiven Erkrankung oder des Todes vorliegt, werden sie zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung des Ansprechens oder der klinischen Notiz zensiert.</li> </ul> </li> <li>● <b>PPR</b> definiert nach den EXPLORER- und PATHFINDER-Kriterien in Appendix 3: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ morphologische CR</li> <li>○ morphologische CRh</li> </ul> </li> </ul> |
| 8                 | Datenquellen/Messmethoden | De-identifizierte individuelle Patientendaten werden aus den Patientenakten der teilnehmenden Studienzentren extrahiert. Die Patientenakten der Patienten in den Studienzentren werden gesichtet, überprüft und mit Hilfe eines elektronischen Prüfbogens (eCRF) durch das Forschungspersonal vor Ort erfasst.   |
| 9                 | Bias                      | <p><b>Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Verzerrungen zu begegnen</b></p> <p>Externe Kontrollpatienten, die die BAT erhalten, werden nicht aufgrund einer späteren Behandlung mit Avapritinib im Rahmen der EXPLORER- und PATHFINDER-Studien oder des Compassionate Use Programms ausgeschlossen, um einen Bias zu vermeiden.</p> <p>Patienten mit bekanntem FIP1L1/PDGFR-A-Fusionsgen (einschließlich solcher mit CHIC-2-Deletion und partieller Deletion von PDGFR-A), unabhängig vom KIT-Mutationsstatus, werden ausgeschlossen, da sie typischerweise eine SM in Verbindung mit einem hypereosinophilen Syndrom oder einer chronischen eosinophilen Leukämie haben und eine 100-prozentige Rate an vollständigem Ansprechen auf Imatinib aufweisen, so dass ihr Einschluss die Ergebnisse dieser Studie verfälschen könnte.</p>  |
| 10                | Studiengröße              | Die Berechnung der Stichprobengröße wurde mit der Software Power and Sample Size durchgeführt. Die minimal nachweisbare OS-HR wird nach der Methode von Lakatos (1988) geschätzt. Unter der Annahme einer gleichmäßigen Abgrenzung von zwei Jahren und einem zusätzlichen Jahr Follow-Up (im Durchschnitt für EXPLORER- und PATHFINDER-Patienten) ergibt sich eine Stichprobengröße von 141 Patienten in der Avapritinib-Gruppe (d. h., gepoolt, Diagnose bestätigt vom Prüfarzt, bekannter Subtyp,  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum       | Studieninformation  |
|-------------------|------------------------|---|
|                   |                        | Sicherheitspopulationen aus beiden Studien), keine Dropouts aus beiden Gruppen und ein medianes OS von 28,7 Monaten in der externen Kontrollgruppe, basierend auf dem OS von Patienten, die mit Midostaurin behandelt wurden. Unter diesen Annahmen hat diese Studie eine Power von mindestens 80 % für den Nachweis einer HR von 1,86 und eine Power von mindestens 90 % für den Nachweis einer HR von 2,09 bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05, wenn die Stichprobengröße der externen Kontrolle 100 beträgt.   |
| 11                | Quantitative Variablen | k. A.   |
| 12                | Statistische Methoden  | <p><b>Überlegungen zu fehlenden Daten</b></p> <p>Fehlende Daten werden als Anzahl und Prozentsatz dokumentiert und als separate Kategorie dargestellt. Wenn möglich, werden fehlende Daten für Schlüsselvariablen durch vereinbarte klinische Annahmen (basierend auf den klinischen Merkmalen und Behandlungsmerkmalen der Patienten) oder Imputationsmethoden berücksichtigt. Es wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die Robustheit dieser klinischen Annahmen zu bewerten, indem die Hauptanalyse unter Verwendung von imputierten Werten, die durch ein Verfahren der multiplen Imputation erhalten wurden, wiederholt wird. Beobachtungen, bei denen Endpunktinformationen fehlen, werden aus der Analyse ausgeschlossen. Für den Fall, dass der ECOG-Score nicht verfügbar ist, können Karnofsky-Scores als Proxy verwendet oder in eine Annäherung für ECOG transformiert werden, basierend auf dem von Ma et al. veröffentlichten Ansatz.</p> <p><b>Demografische Merkmale und Ausgangssituation</b></p> <p>Demografische Daten und Baseline-Krankheitscharakteristika werden für die gesamte externe Kontrollgruppe und nach AdvSM-Subtypen deskriptiv zusammengefasst. Kontinuierliche Variablen werden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst (n, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum). Kategorische Variablen werden zusammengefasst, wobei die Anzahl und der Prozentsatz (n, %) der Patienten angegeben werden.</p> <p><b>Analyse der Endpunkte</b></p> <p>Es wird ein indirekter Vergleich der klinischen Ergebnisse zwischen Patienten, die in den EXPLORER- und PATHFINDER-Studien mit Avapritinib behandelt wurden, und Patienten, die im externen Kontrollarm mit der BAT behandelt wurden, durchgeführt. Um vergleichende Analysen durchführen zu können, werden die individuellen Patientendaten aus den EXPLORER- und PATHFINDER-Studien und die von den klinischen Zentren gesammelten Daten aus der Versorgungsrealität verarbeitet, um einen einheitlichen Datensatz zu erstellen, der Daten aus beiden Quellen enthält. Die Variablen werden so weit wie möglich standardisiert, und es wird ein kombinierter Datensatz für die Analyse erstellt. Die Populationen der Avapritinib-Studien mit bestätigter AdvSM-Diagnose vom Prüfarzt und bekanntem AdvSM-Subtyp werden gepoolt und für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunktanalysen verwendet.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Um für Confounding zu kontrollieren (d. h. die Nicht-Vergleichbarkeit zwischen Behandlungs- und externen Kontrollarmen zu reduzieren) und valide Behandlungseffekte zu schätzen, wird ein stabilisierte inverse Wahrscheinlichkeit der Behandlungsgewichtung (IPTW) verwendet, um:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausgleich der Verteilung der Baseline-Kovariaten in der gepoolten Stichprobe von Patienten aus den Studien und externen Kontrollpatienten durch Gewichtung mit dem Kehrwert des Propensity Scores (d. h. der Neigung, Avapritinib oder die BAT zu erhalten): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Gewichtung wird insgesamt (Avapritinib vs. alle besten verfügbaren Therapien) und auch nach 1L- und 2L+-Kohorten gebildet.</li> <li>○ Die Gewichtung jedes Patienten wird als Kehrwert der bedingten Wahrscheinlichkeit berechnet, die beobachtete Behandlung (d. h. Avapritinib oder die beste verfügbare Therapie) zu erhalten, und zwar unter Berücksichtigung der Baseline-Charakteristika (einschließlich der Anzahl der vorherigen Therapielinien für die Gesamtpopulation und die 2L+-Kohorte), und wird anhand separater logistischer Regressionsmodelle für jede stratifizierte Analyse geschätzt.</li> </ul> </li> <li>• Vergleich der Ergebnisse zwischen Kohorten mit ausgeglichenen Verteilungen der Baseline-Merkmale unter Verwendung einer gewichteten Regression.</li> </ul> <p>IPTW ist eine geeignete Methode zur Schätzung des "durchschnittlichen Behandlungseffekts", der den Effekt auf alle Individuen (Behandlungs- und externer Kontrollarm) darstellt und den Einschluss aller Patienten ermöglicht. Diese Methode ist anderen Methoden wie dem PS-Matching überlegen, da beim PS-Matching ungematchte Patienten verworfen werden können, was zu einer geringeren statistischen Aussagekraft führt. Stabilisierte IPTW-Gewichte werden berechnet als <math>w_i = p(T_i = 1) \frac{T_i}{p_i} + p(T_i = 0) \frac{1-T_i}{1-p_i}</math>, wobei <math>p_i</math> und <math>T_i</math> die geschätzten PS und die Behandlungen (0 oder 1) sind, <math>p(T_i = 1)</math> die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient im Behandlungsarm (Avapritinib) ist und <math>p(T_i = 0)</math> die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient im externen Kontrollarm für Individuum <math>i</math> ist. Die Liste der Variablen, die in die Gewichtsschätzung einfließen, und die am besten geeignete Methode zum Ausgleich der Kovariaten zwischen den Armen werden im SAP festgelegt und basieren auf demografischen und klinischen Kriterien.</p> <p>Um die Ausgewogenheit der Kovariaten nach Anwendung des stabilisierten IPTW zwischen den EXPLORER- und PATHFINDER-Patienten und den Patienten des externen Vergleichsarms zu beurteilen, werden standardisierte Unterschiede vor und nach der Gewichtung durchgeführt und berichtet.</p> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p><u>Analyse primärer Endpunkt</u></p> <p>Der primäre Endpunkt OS ist definiert als die Zeit vom Beginn der systemischen Behandlung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben sind, werden bei ihrem letzten Kontakt zensiert. Zur Beschreibung der ungewichteten Überlebenskurven für den Behandlungs- und den externen Kontrollarm werden ungewichtete Kaplan-Meier-Kurven verwendet. Nach der Implementierung von IPTW werden mit der stabilisierten Gewichtung gewichtete Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt, um die adjustierten Überlebenskurven für die Behandlungs- und externen Kontrollarme abzuleiten. Das OS wird dann zwischen der Avapritinib-Behandlungsgruppe und der externen Kontrollgruppe unter Verwendung eines gewichteten Cox-Proportional-Hazards-Modells verglichen, um bereinigte und unbereinigte HRs zu schätzen, mit robuster Varianzschätzung, um die Abhängigkeit der Zeitintervalle vom gleichen Teilnehmer zu berücksichtigen. Die Details werden im SAP weiter ausgeführt.</p> <p>Die OS-Rate zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. 3, 6, 12, 18, 24 und 30 Monate) wird zwischen der Avapritinib-Behandlungsgruppe und der externen Kontrollgruppe unter Verwendung eines log-binomialen Modells verglichen, um das unbereinigte und bereinigte relative Risiko (RR) zu schätzen. Ein mit der stabilisierten Gewichtung gewichtetes log-binomiales Modell mit generalized estimated equation wird zur Schätzung der bereinigten RR und zur Ableitung des entsprechenden 95 %-KI und p-Wertes verwendet, um die Variabilität in den stabilisierten Gewichtungen zu berücksichtigen. Ein GEE-Modell wird auch die Flexibilität haben, um die Korrelation innerhalb des Patienten für die Analyse unter den Patienten mit 2L+Therapien zu berücksichtigen. Dieses Modell enthält eine einzelne Variable für die Behandlung (d. h. Avapritinib vs. beste verfügbare Therapie), und Variablen, die nach der IPTW unausgewogen bleiben (d. h. Variablen mit standardisierten Unterschieden &gt; 10 %), werden dem Modell hinzugefügt, um die verbleibenden Ungleichgewichte in der Verteilung der Baseline-Merkmale in den gewichteten Kohorten weiter zu korrigieren.</p> <p><u>Analyse sekundärer Endpunkte</u></p> <p>Die sekundären Time-to-Event-Endpunkte sind DOT, TtNTL und die mediane Zeit bis zur Veränderung der Serum-Tryptase-Konzentration (d. h. bis zur Reduktion des Serum-Tryptase-Spiegels um <math>\geq 50\%</math> oder auf unter 20 ng/ml). Ähnlich wie bei der Analyse des Gesamtüberlebens werden ungewichtete und IPTW-gewichtete Kaplan-Meier-Methoden verwendet, um die unangepassten und die angepassten Überlebenskurven für den Behandlungs- bzw. den externen Kontrollarm zu beschreiben. Jeder Time-to-Event-Endpunkt wird dann unter Verwendung eines gewichteten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit robuster Varianzschätzung verglichen, um adjustierte und unbereinigte HRs zu schätzen.</p> <p>Das Auftreten von UEs, die zu einer Änderung der Behandlung, einem Behandlungsabbruch, einer Hospitalisierung oder zum Tod führten, ein binärer Endpunkt, wird zwischen den beiden Behandlungsarmen mit Hilfe eines GEE-log-binomialen</p> |
|--|--|--|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Modells verglichen, um die unbereinigten und IPTW-bereinigten RRs, die entsprechenden 95 %-KI und den p-Wert zu schätzen. Variablen, die nach der IPTW unausgewogen bleiben, werden dem Modell hinzugefügt, um die verbleibenden Ungleichgewichte in der Verteilung der Baseline Charakteristika in den gewichteten Kohorten weiter auszugleichen.</p> <p><b>Analyse explorativer Endpunkte</b></p> <p>Explorative Endpunkte umfassen rwORR, rwTTR, rwDOR, rwPFS und PPR. Ähnlich wie bei den sekundären binären Endpunkten wird ein ungewichtetes log-binomiales Modell und ein mit der stabilisierten Gewichtung gewichtetes log-binomiales Modell verwendet, um das unbereinigte und bereinigte RR für rwORR bzw. PPR zu schätzen. Sowohl ungewichtete als auch gewichtete Kaplan-Meier-Kurven werden für rwTTR, rwDOR und rwPFS für den Behandlungs- und den externen Kontrollarm ermittelt. Das gewichtete Cox-Proportional-Hazards-Modell wird zur Schätzung der adjustierten und nicht-adjustierten HRs für den Vergleich von Avapritinib mit der besten verfügbaren Therapie für diese Time-to-Event-Endpunkte verwendet.</p> <p><b>Andere Analysen</b></p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Für den Fall, dass die angestrebte Stichprobengröße aufgrund fehlender Daten zum Performance-Status der Patienten nicht erreicht werden kann, werden Patienten ohne ECOG- (oder Karnofsky-) Performance-Status in die Studie aufgenommen, und fehlende Performance-Stati ("gut" [d. h. ECOG = 0 - 1; Karnofsky = 60 - 100] vs. "schlecht" [d. h. ECOG = 2 - 5; Karnofsky = 0 - 50]) werden für die Patienten imputiert. In früheren Studien wurden Prädiktoren für den Performance-Status identifiziert, darunter demografische (z. B. Alter bei der Diagnose, Body-Mass-Index, Versicherungsstatus) und klinische Merkmale der Patienten (z. B. Stadium bei der Diagnose, Anzahl der Komorbiditäten, Anzahl der Metastasen, Laborergebnisse), Inanspruchnahme der medizinischen Versorgung (z. B. stationäre Aufenthalte, ambulante Besuche, Besuche in der Notaufnahme) und Verwendung verschreibungspflichtiger Medikamente. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die Einbeziehung von medizinischen Ansprüchen und Verschreibungsdaten die Vorhersagegenauigkeit des Performance-Status im Vergleich zu Modellen, die nur routinemäßig erfasste Patientencharakteristika enthalten, nur geringfügig verbessert. Da in dieser Studie keine Daten zu medizinischen Ansprüchen oder Verschreibungen verfügbar sind, wird der Performance-Status der Patienten anhand von Patientenmerkmalen und Eingaben des Arztes berechnet. Eine Sensitivitätsanalyse wird nur bei Patienten mit ECOG-PS 0 - 3 durchgeführt, um eine Übereinstimmung mit EXPLORER- und PATHFINDER-Patienten zu erreichen.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>Es werden auch zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse gegenüber verschiedenen analytischen Ansätzen zu testen, wie z. B. die Verwendung multivariabler Regressionsmodelle. Details werden im SAP weiterentwickelt.</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Bis eine ausreichende Stichprobengröße erreicht ist, werden Subgruppen-Analysen durchgeführt nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AdvSM-Subtyp (SM-AHN, ASM, oder MCL)</li> <li>• vorherige Midostaurin-Behandlung</li> <li>• Behandlungsart (z. B. Chemotherapie, Midostaurin, Tyrosinkinase-Inhibitoren, zytoreduktive Therapie)</li> <li>• Therapielinie (d. h. 2L, 3L, 4L)</li> <li>• prognostische Scores, wie z. B. der International Prognostic Scoring System for Mastocytosis-Score und der Mutation-adjusted Risk Score</li> </ul> <p>Die vollständige Liste der Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen wird im SAP angegeben. Darin sind folgende Punkte zusätzlich aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die in EXPLORER und PATHFINDER mit 200 mg oder weniger Avapritinib begannen, sowie alle externen Kontrollen.</li> <li>• Patienten, die in EXPLORER und PATHFINDER mit 200 mg Avapritinib begannen, und alle externen Kontrollen.</li> <li>• Patienten, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.</li> <li>• Patienten, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten hatten, begannen in EXPLORER und PATHFINDER mit Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 200 mg oder weniger sowie alle externen Kontrollen, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten hatten.</li> <li>• Patienten, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten hatten, begannen in EXPLORER und PATHFINDER mit Avapritinib in einer Anfangsdosierung von 200 mg sowie alle externen Kontrollen, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten hatten.</li> <li>• Alle Patienten aus der Avapritinib-Kohorte und Patienten aus der BAT-Kohorte, die mit Midostaurin als erste systemische Therapie behandelt wurden.</li> <li>• Patienten erhielten vor dem Indexdatum eine Midostaurin-Behandlung als Monotherapie oder Kombinationstherapie.</li> </ul> |
| <b>Ergebnisse</b> |                  |  |
| 13                | Teilnehmer       | <p>Die Datenerhebung für die BAT-Kohorte der BLU-285-2405-Studie erfolgte in insgesamt sechs Studienzentren (Datenschnitt 04. Oktober 2021) - darunter zwei Zentren in den USA, ein Zentrum im Vereinigten Königreich, ein Zentrum in Spanien, ein Zentrum in Österreich und ein Zentrum in Deutschland. Von insgesamt 141 Patienten wurden 29 Patienten (20,6 %) in</p>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum     | Studieninformation   |
|-------------------|----------------------|--|
|                   |                      | <p>den USA, ein Patient (0,7 %) im Vereinigten Königreich, 25 Patienten (17,7 %) in Spanien, 13 Patienten (9,2 %) in Österreich und 73 Patienten (51,8 %) in Deutschland eingeschlossen. Eine detaillierte Auflistung pro Studienzentrum ist für die zulassungskonforme Population (mit mind. einer systemischen Vortherapie) nicht verfügbar. 73 der 141 eingeschlossenen Patienten entsprechen der zulassungskonformen Population.</p> <p>Die Avapritinib-Kohorte bestand aus Patienten mit vom RAC bestimmter AdvSM-Diagnose mit bekanntem Subtyp, die eine Behandlung mit einer beliebigen Avapritinib-Dosis begonnen hatten. 79 dieser Patienten wurden mit einer Dosis von 200 mg Avapritinib täglich behandelt. Die Patienten in der Avapritinib-Kohorte wurden von März 2016 bis April 2021 beobachtet (Datenschnitt 20. April 2021).</p> <p>Die Ergebnisse des PS-adjustierten indirekten Vergleiches werden für die zulassungskonformen Population dargestellt. Patientenfluss siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.</p> |
| 14                | Deskriptive Daten    | Die Charakterisierung der Studienpopulation des PS-adjustierten indirekten Vergleichs erfolgt in Abschnitt 4.2.5.6.1.2.  |
| 15                | Ergebnisdaten        | <p><b>Gesamtüberleben (OS)</b></p> <p>Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,2 Monaten war das mediane OS bei Patienten im Avapritinib-Arm, die mit einer Anfangsdosis von 200 mg täglich behandelt wurden (PATHFINDER- und EXPLORER-Studie) noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 13 von 77 Patienten (16,9 %) verstorben. Das mediane OS in der BLU-285-2405-Studie bei Patienten im BAT-Arm beträgt 17,2 Monate bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72,7 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt waren 44 von 66 individuellen Patienten (66,7 %) verstorben. Das Risiko, unter einer Behandlung mit Avapritinib zu versterben, ist somit im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT um ca. 60 % reduziert.</p> <p>Weitere Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.</p>   |
| 16                | Hauptergebnisse      | Siehe Item 15  |
| 17                | Weitere Auswertungen | Die Endpunkte zum Ansprechen (rwORR, rwDOR, rwTTR), TtNTL und Sicherheit (UE) werden nicht berichtet, da für eine Auswertung der genannten Endpunkte keine adäquaten Daten zur Verfügung standen. Ergebnisse zu dem Endpunkt rwPFS liegen derzeit noch nicht vor. Für die Studie BLU-285-2405 liegen keine Sensitivitätsanalysen vor.  |
| <b>Diskussion</b> |                      |  |
| 18                | Hauptergebnisse      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Risiko, unter einer Behandlung mit Avapritinib zu versterben, ist im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT signifikant um 63 % reduziert.</li> <li>Das Risiko, unter einer Behandlung mit Avapritinib die Therapie abubrechen, ist somit im Vergleich zu einer Behandlung mit BAT signifikant um 64 % reduziert.</li> </ul>   |



| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum | Studieninformation   |
|---|------------------|--|
|   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Es zeigte sich bei der prozentualen Reduktion der Serum-Tryptase-Werte eine statistisch signifikante mittlere Veränderung von -70,46 % zu Gunsten von Avapritinib.</li> </ul>   |
| 19  | Einschränkungen  | <p>Trotz Einschränkungen wurden in dieser aktuellen Studie mehrere Strategien angewandt, um die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Kohorten zu maximieren. Dazu gehörten die Verwendung von Zulassungskriterien für die BAT-Kohorte, die auf denen der EXPLORER- und PATHFINDER-Studien basierten, ein standardisiertes Verfahren für die Datenerhebung (einschließlich eines einheitlichen eCRF) an allen Studienstandorten und die Harmonisierung der Definitionen für das Ergebnis und die wichtigsten Ausgangsmerkmale zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Auch wenn die BAT-Kohorte Patienten umfasste, die seit 2009 behandelt wurden, im Gegensatz zu Studienpatienten, die seit 2016 mit Avapritinib behandelt wurden, dürfte dies angesichts des Mangels an neuen Behandlungsoptionen für AdvSM-Patienten zwischen 2009 und 2016 keinen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Die Patienten in der BAT-Kohorte lieferten Daten zu mehreren LOTs sofern verfügbar, wodurch die statistische Analyse eine höhere Aussagekraft erhielt. Schließlich wurden strenge statistische Methoden wie IPTW-Gewichtung und doppelt robuste Schätzung verwendet, um die potenziellen Unterschiede in der umfassenden Liste der a priori festgelegten Schlüsselkovariaten zwischen den Avapritinib- und BAT-Kohorten zu berücksichtigen.</p> |
| 20  | Interpretation   | siehe Abschnitt 4.4.2  |
| 21  | Übertragbarkeit  | <p>Die Datenerhebung für die BAT-Kohorte der BLU-285-2405-Studie erfolgte in insgesamt sechs Studienzentren (Datenschnitt 04. Oktober 2021) - darunter zwei Zentren in den USA, ein Zentrum im vereinigten Königreich, ein Zentrum in Spanien, ein Zentrum in Österreich und ein Zentrum in Deutschland. Von insgesamt 141 Patienten wurden 29 Patienten (20,6 %) in den USA, ein Patient (0,7 %) im Vereinigten Königreich, 25 Patienten (17,7 %) in Spanien, 13 Patienten (9,2 %) in Österreich und 73 Patienten (51,8 %) in Deutschland eingeschlossen. 73 der 141 eingeschlossenen Patienten entsprechen der zulassungskonformen Population.</p> <p>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 retrospektiver Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.</p>   |
| <b>Zusätzliche Informationen</b>  |                  |  |
| 22  | Finanzierung     | Sponsor der Studie ist Blueprint Medicines Corporation.  |
| <p>a: nach STROBE [22]<br/>         Quellen: SAP, Studienprotokoll, Studienbericht [9, 10, 17]<br/>         Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                  |  |

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

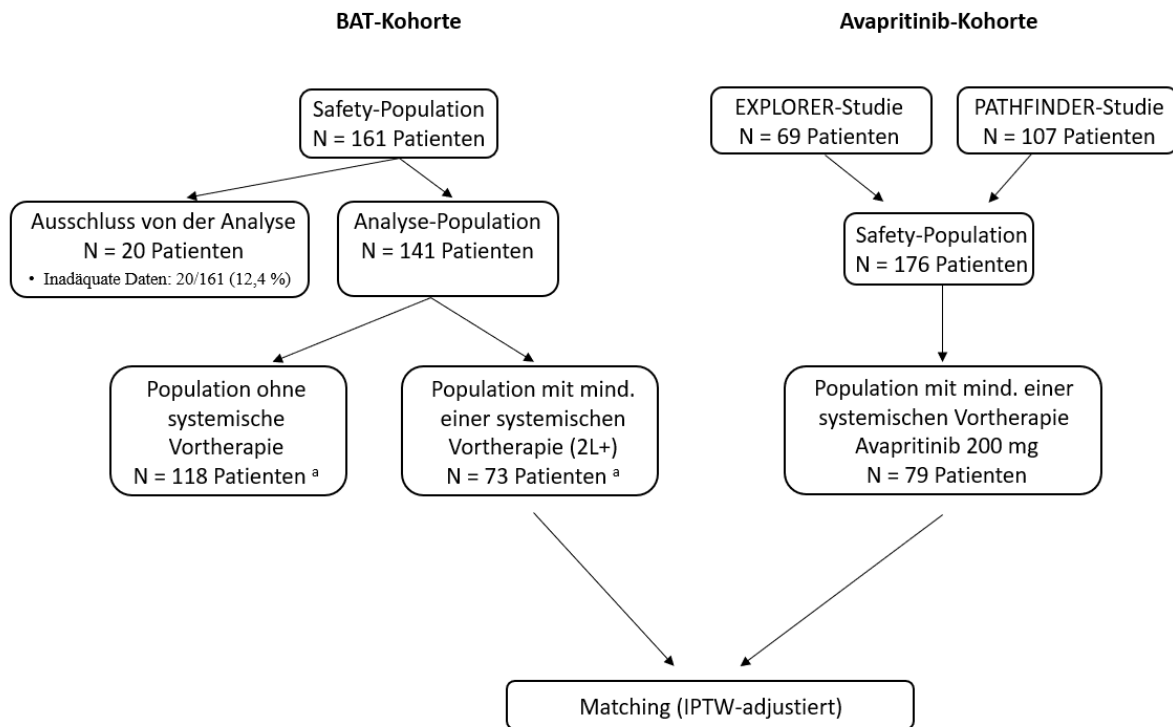


Abbildung 4-22: Patientenfluss der BLU-285-2405-Studie

a: Wenn für einen einzelnen Patienten Daten zu mehreren LOTs vorlagen, wurden alle LOTs in die Analysen einbezogen. Patienten können folglich Therapielinien zu Analysen verschiedener Kohorten (bezüglich Vortherapien) beitragen.

**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 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PATHFINDER

Studie: PATHFINDER (BLU-285-2202)

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle                    | Kürzel |
|--|--------|
| Studienprotokoll PATHFINDER [5]                  | A      |
| Studienbericht PATHFINDER [6]                    | B      |
| Statistische Nachberechnungen [14, 15]           | C      |
| SAP PATHFINDER [13]                              | D      |
| ClinicalTrials.gov: NCT03580655 [57]             | E      |
| EU Clinical Trials Register: 2017-004836-13 [58] | F      |
| Publikation zur Studie [55]                      | G      |

## 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, D, E, F, G

---

 Es handelt sich bei der PATHFINDER-Studie um eine offene, einarmige Phase-II-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.
 

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

---

 Es handelt sich bei der PATHFINDER-Studie um eine offene, einarmige Phase-II-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.
 

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben 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     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der PATHFINDER-Studie um eine offene, einarmige Phase-II-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der PATHFINDER-Studie um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der PATHFINDER-Studie um eine offene, einarmige Phase-II-Studie.

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

---

---

**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, D, G  
\_\_\_\_\_

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben, OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**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, D, G

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Ansprechen (Gesamtansprechrates (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR))****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**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, D, G

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:



**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**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, D, G

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung (Veränderung des Anteils an Mastzellen im Knochenmark, Veränderung der Serum-Tryptase-Werte, Veränderung der KIT-D816V-Mutationslast, Veränderung des Milz- und Lebervolumens, krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF, Schwere der Erkrankung gemäß PGIS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, G

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, G

**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, D, G

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**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, D, G

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**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, D, G

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**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, D, G

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die EXPLORER-Studie

**Studie: EXPLORER (BLU-285-2101)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle          | Kürzel |
|--|--------|
| Studienprotokoll EXPLORER [7]          | A      |
| Studienbericht EXPLORER [8]            | B      |
| Statistische Nachberechnungen [14, 15] | C      |
| SAP EXPLORER [16]                      | D      |
| ClinicalTrials.gov: NCT02561988 [59]   | E      |
| WHO ICTRP: NCT02561988 [60]            | F      |
| Publikation zur Studie [56]            | G      |

#### 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, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

1.

##### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben 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     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

---

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---



**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben, OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**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, D, G

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Ansprechen (Gesamtansprechrates (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR))****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

---

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, G

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, G

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D, G

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**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, D, G

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Krankheitsspezifische Symptomatik und Schwere der Erkrankung (Veränderung des Anteils an Knochenmark-astzellen, Veränderung der Serum-Tryptase-Werte, Veränderung der KIT-D816V-Mutationslast, Veränderung des Milz- und Lebervolumens, krankheitsspezifische Symptomatik gemäß AdvSM-SAF, Schwere der Erkrankung gemäß PGIS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, G

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D, G

**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, D, G

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**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, D, G

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

**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, D, G

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F, G

---

Es handelt sich bei der EXPLORER-Studie um eine offene, einarmige Phase-I-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, G

---

---

**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, D, G

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BLU-285-2405

**Studie: Kontroll-, Beobachtungs- und retrospektive Studie (BLU-285-2405)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle        | Kürzel |
|--------------------------------------|--------|
| Studienprotokoll BLU-285-2405 [9]    | A      |
| Studienbericht BLU-285-2405 [10]     | B      |
| Statistische Nachberechnung [11]     | C      |
| SAP BLU-285-2405 [17]                | D      |
| ClinicalTrials.gov: NCT04695431 [61] | E      |
| WHO ICTRP: NCT04695431 [62]          | F      |

**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, D, E, F

Es handelt sich um eine extern kontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F

Es handelt sich um eine extern kontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

---



2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben 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     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F

Es handelt sich um eine extern kontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudie ohne Randomisierung oder Stratifizierung.

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F

Es handelt sich um eine externe kontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudie. Die Behandlung erfolgte unverblindet im Versorgungsalltag.

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F

Es handelt sich um eine externe kontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudie. Die Behandlung erfolgte unverblindet im Versorgungsalltag.

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

A, B, C, D

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben, OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F

Es handelt sich um eine externe kontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudie. Die Behandlung erfolgte unverblindet im Versorgungsalltag.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

**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, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Dauer der Behandlung (DOT)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, D, E, F

Es handelt sich um eine externe kontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudie. Die Behandlung erfolgte unverblindet im Versorgungsalltag.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

**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, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Veränderung der Serum-Tryptase-Werte****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, D, E, F

Es handelt sich um eine externe kontrollierte, retrospektive Beobachtungsstudie. Die Behandlung erfolgte unverblindet im Versorgungsalltag.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A, B, C, D

**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, D

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*



Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---